

# Medicinrådets vurdering vedrørende dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år)



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	114011
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Atopisk eksem .....	6
3.2	Dupilumab.....	7
3.3	Nuværende behandling .....	9
3.3.1	Lokalbehandling .....	9
3.3.2	Systemisk behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>10</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	20
5.2.1	Litteratur .....	20
5.2.2	Databehandling og analyse.....	21
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	24
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	24
5.3	Fagudvalgets konklusion .....	26
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>27</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>27</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>28</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>31</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>32</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	32
	Bilag 2: GRADE.....	35
	Bilag 3: Baselinekarakteristika.....	36
	Bilag 4: Studier ekskluderet af fagudvalget.....	38



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem samlet set har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med ingen systemisk behandling. Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af dupilumab sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger **ikke kan kategoriseres**, da studierne er for forskellige til at kunne sammenlignes. Medicinrådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end de øvrige systemiske behandlinger. Evidensen er af meget lav kvalitet.

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

AZA:	Azathioprin
CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
CsA:	Ciclosporin
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IA:	Ikke angivet
IL:	Interleukin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMF:	Mycophenolat mofetil
MTX:	Methotrexat
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (opikale glukokortikoider)
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab til svær atopisk eksem hos børn (6-11 år) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi. Medicinrådet modtog ansøgningen den 10. marts 2021.

Da de systemiske behandlinger til atopisk eksem ikke er godkendt til børn, vil dupilumab blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover foretage en vurdering af dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet om denne er off-label. Dog vil denne vurdering ikke danne grundlag for Medicinrådets anbefaling.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*
2. *Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

### 3.1 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 [1]. 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].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3], reducere børnenes daglige aktivitet og have en negativ indflydelse på deres skolegang [4]. Natlig kløe kan have stor betydning for hele familiens trivsel på grund af manglende søvn. Ligeledes lider en del børn med atopisk eksem af angst eller depression og har generelt nedsat livskvalitet [4].

Lokaliseringen af atopisk eksem varierer med alderen, hos små børn ses det ofte i ansigt, på kroppen og på ekstremiteternes strækkesider. Hos lidt større børn ses det ofte i bøjefurer.



Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. **Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** 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. SCORAD indeholder en mere subjektiv vurdering vedr. kløe og deraf følgende søvnmangel, mens EASI kan vurderes objektivt. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50) eller rigtig svær (50,1-72).
2. **Vurdering foretaget af patienten (eller forældre)** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens livskvalitet, mens POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM). Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. 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. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.

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 [5]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [6]. Hos børn forekommer atopisk eksem ofte sammen med andre atopiske sygdomme som astma og høfeber [2].

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 [1]. Ca. 15 % af alle børn i Danmark, som fylder 6 år, har gennem det seneste år haft atopisk eksem (alle sværhedsgrader) [7]. Maks. 3 % af disse har svær eksem, heraf vil nogle have gavn af lokalbehandling og/eller nuværende systemiske behandlinger. Andelen af børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

## 3.2 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som er EMA-godkendt til patienter  $\geq 6$  år med svær til moderat atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Derudover har dupilumab også indikation til patienter  $\geq 12$  år med svær astma samt til kronisk bihulebetændelse med nasale polypper.

Dupilumab er anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne for svær astma og moderat til svær atopisk eksem, begge til patienter  $\geq 12$  år.





Denne protokol omhandler indikationsudvidelsen til svær atopisk eksem hos 6-11-årige, som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Patientpopulationen blev i protokollen afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling, hvilket er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen. 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 de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til en del af IL-4R proteinet. 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.

Dosis af dupilumab ved børn er baseret på kropsvægt:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge. Kan efter lægens vurdering øges til 200 mg hver 2. uge.
- Ved kropsvægt  $\geq$  60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.

Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Hvorvidt effekten af Dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst 16 ugers behandling ud fra EASI, CDLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med barnet og dets forældre. Godkendelsen af dupilumab til voksne og unge har medført, at de nævnte måleredskaber nu anvendes som standard monitoreringsværktøjer i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at dette også bør gælde, hvis dupilumab godkendes til børn.

Effekten måles i klinikken hver 3. måned ved kontrol. Forældrene opfordres til at kontakte behandlende læge, hvis der opstår bivirkninger.

Dupilumab bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneders fravær af symptomer [2]. Fagudvalget 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.



### 3.3 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, 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.

#### 3.3.1 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 andetvalg, 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. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige som forebyggende behandling i længere tid. Adhærens er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, specielt under vedligeholdelsesbehandlingen hvor eksemet er i ro, og det kan medføre, at barnet/forældrene glemmer de daglige smøringer, og at lokalbehandlingen dermed mister effekt. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI.

#### 3.3.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret, og at der anvendes daglig fugtighedscreme og suppleres med TSC/TCI ved behov.

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af svær atopisk eksem hos børn, er methotrexat (MTX), azathioprin (AZA), mycophenolat mofetil (MMF) og ciclosporin (CsA). CsA er den eneste systemiske behandling, der er EMA-godkendt til behandling af svær atopisk eksem. EMA anbefaler dog ikke CsA til patienter under 16 år [8]. Ingen af de øvrige 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. MTX vil som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan CsA være det bedste behandlingsalternativ. Det kan være svært for børn at samarbejde ved de hyppige kontrolblodprøver, der skal foretages ved opstart af en systemisk behandling, hvilket kan have betydning for behandlingsvalget.



## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er baseret på det studie, der er angivet i protokollen (LIBERTY AD PEDS) samt et ekstensionsstudie heraf (LIBERTY AD PEDS-OLE).

#### Studiekarakteristika

Tabel 1 viser en oversigt over studier anvendt i ansøgningen og hvordan de er anvendt i vurderingen.

**Tabel 1. Oversigt over studier, karakteristika og anvendelse i besvarelsen af kliniske spørgsmål**

Publikationer	Klinisk studie ID-nummer	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål samt effektmål
Paller et al. 2020. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> [9]	LIBERTY AD <b>PEDS</b> NCT03345914 Behandling: 16 uger Opfølgningstid*: 12 uger	Børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er ukontrolleret med TCS Placebo + TCS (n = 123) Dupilumab 300 mg hver fjerde uge (600 mg startdosis uanset kropsvægt) + TCS (N=122)	Klinisk spørgsmål 1 og 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet og patientrapporteret; bivirkninger; livskvalitet; episoder med opblussen</i>
Cork et al. 2020. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in	LIBERTY AD <b>PEDS-OLE</b> NCT02612454 NCT02407756	Børn og unge (6-17 år) med svær atopisk eksem, som er ukontrolleret	Klinisk spørgsmål 1 og 2 <i>Bivirkninger</i>



Publikationer	Klinisk studie ID-nummer	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål samt effektmål
children aged $\geq 6$ to $< 12$ years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Br J Dermatol. [10]	Opfølgningstid*: 52 uger	med TCS (eller kontraindikation) Dupilumab 2 mg/kg or 4 mg/kg SC hver uge (n = 33). Ingen TCS.	

\* Opfølgningstid efter endt behandling

### Baselinekarakteristika

Baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Nedenfor beskrives de væsentligste forhold i studierne, som fagudvalget tager højde for i vurderingen.

**PEDS**-studiet omhandler børn (6-11 år) med svær atopisk eksem.

- Patienterne er ikke tilstrækkeligt kontrolleret med TCS.
- Patienterne anvendte medium-potent TCS samtidig med dupilumab eller placebo.
- Ca. 30 % havde tidligere modtaget én systemisk behandling.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (højpotent TCS eller systemisk behandling) ved opblussen.
- dupilumab blev administreret i en af følgende doser:
  - 300 mg hver 4. uge, uanset vægt (initialdosis 600 mg) (N=122)
  - 100 mg hver 2. uge, for patienter  $< 30$  kg (initialdosis 200 mg) (n = 63)
  - 200 mg hver 2. uge, for patienter  $\geq 30$  kg (initialdosis 400 mg) (N=59)
  - matchende placebo + TCS (n =123)

Fagudvalget vurderer, at populationen i PEDS er sammenlignelig med den danske patientpopulation defineret i protokollen, og at studiet kan anvendes i vurderingen. Dog er kun omkring en tredjedel tidligere behandlet med en systemisk behandling, hvilket er færre end der vil være i dansk klinisk praksis, hvor patienter skal have afprøvet mindst én tidligere systemisk behandling. Fagudvalget vil tage højde for denne forskel i vurderingen.

**PEDS-OLE** er et igangværende ublindt, fase-III ekstensionsstudie af langtidsbivirkninger og effekt af dupilumab hos børn i aldersgruppen 6-11 år med ukontrolleret svær atopisk eksem. Studiet inkluderer børn, som indgik i to tidligere dupilumabstudier vedr. atopisk eksem; et fase IIa studie (NCT02407756) og PEDS.

Fagudvalget vurderer, at populationen i PEDS-OLE er sammenlignelig med den danske patientpopulation (børn), dog med de forbehold beskrevet i ovenstående angående PEDS. Fagudvalget vurderer at studiet kan anvendes i vurderingen vedr. langtidsbivirkninger hos børn.



### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet. Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger anvendt studierne PEDS og PEDS-OLE. PEDS indeholder en direkte sammenligning mellem intervention (dupilumab + TCS) og komparator (placebo + TCS). Resultaterne baserer sig på alle randomiserede patienter i PEDS (*full analysis set*). PEDS-OLE anvendes til at belyse langtidsbivirkninger (op til 52 uger).

Ansøger har indsendt data som efterspurgt i protokollen for effektmålene *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet* (målt ved EASI) og *Livskvalitet* (målt ved CDLQI).

For effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret* (målt ved POEM) blev der i protokollen efterspurgt andelen, som opnåede en ændring på mindst 3 point på POEM. Denne opgørelse har ikke været muligt for ansøger at indsende, i stedet har ansøger angivet gennemsnitlig ændring fra baseline i de to behandlingsarme samt forskellen mellem dem. Fagudvalget vurderer, at disse data kan indgå i vurderingen i stedet for andelen, der opnår ændring på mindst 3 point.

For effektmålet *Bivirkninger* blev der i protokollen efterspurgt andelen, som oplever mindst en alvorlig bivirkning samt en opgørelse af langtidsbivirkninger (alle grader). Ansøger har angivet alvorlige uønskede hændelser samt en beskrivelse af bivirkninger i studierne, herunder langtidsbivirkninger. Bivirkninger er uønskede hændelser, som er vurderet at være relateret til behandlingen og udgør således en delmængde af de uønskede hændelser. Da ansøger også har indsendt en beskrivelse af bivirkninger, vurderer fagudvalget, at de indsendte data kan indgå i vurderingen.

For effektmålet *Episoder med opblussen* blev der i protokollen efterspurgt andelen af patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen i en periode på 16 uger. Ansøger har angivet klinisk betydende forværring i frekvens eller intensitet af eksemet, hvilket i PEDS blev registreret som en uønsket hændelse. Fagudvalget vurderer, at data indsendt af ansøger kan anvendes i vurderingen.

#### Dosering

I ansøgningen er der kun anvendt data for dupilumab i doseringen 300 mg hver fjerde uge uanset vægt. Doseringen for børn med kropsvægt over 60 kg (300 mg hver anden uge med startdosis på 600 mg) blev ikke undersøgt i PEDS. Det er ikke rapporteret, hvorvidt der indgik børn som vejede mere end 60 kg i studiet, men den gennemsnitlige vægt ved baseline var henholdsvis 31 kg (SD 9,4) og 32 kg (SD 10,8) i den anvendte dupilumab-arm og placebo-armen. Doseringer i dansk praksis er som følger:

- 300 mg hver 4. uge for patienter på 15-59 kg (initialdosis 300 mg på dag 1 og 15). Kan efter lægens vurdering øges til 200 mg hver 2. uge.
- 300 mg hver 2. uge for patienter > 60 kg (initialdosis 2 x 300 mg)

Fagudvalget vurderer, at de indsendte data kan anvendes i vurderingen, da langt størstedelen af danske børn i aldersgruppen 6-11 år vejer under 60 kg.



### 5.1.3 Evidensens kvalitet

#### Klinisk spørgsmål 1

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, som fremgår af bilag 2.

Evidensgrundlaget består kun af et studie, derfor er der nedgraderet et niveau, da der er risiko for inkonsistens af resultaterne i forhold til yderligere potentielle studier. Det ene studie er relativt lille, derfor er estimerne usikre, hvilket ses ved de brede konfidensintervaller. Derfor er der også nedgraderet et niveau for unøjagtighed.

Da der i studiepopulationen i PEDS er ca. 30 %, som tidligere har fået en systemisk behandling, adskiller den sig fra den danske population, der ville være kandidater til dupilumab. Dette kan potentielt betyde, at effekten af dupilumab kan være overestimeret i studiet, da disse patienter muligvis vil have lettere ved at opnå respons. Der er dermed en vis indirekthed af datagrundlaget. Der er dog ikke nedgraderet yderligere på baggrund af indirekthed, da det i sig selv ikke forventes at kunne ændre konklusionen. Vurderingen er således ud fra en samlet vurdering af de usikkerheder der er ved datagrundlaget.

Evidensens kvalitet er samlet set lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimer og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1. Direkte analyser baseret på data fra PEDS (dupilumab vs. placebo).**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet	EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion (10 %-point)	Kritisk	42,84 [31,54; 54,15]	Merværdi af ukendt størrelse	2,6 [1,9; 3,56]	Stor merværdi	Moderat merværdi
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	POEM: andel, der opnår en ændring på mindst 3 point (10 %-point)	Kritisk	IA	-			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel, som oplever mindst en alvorlig uønsket hændelse (2 %-point)	Kritisk	0,00 [-3,24; 3,24]	Kan ikke kategoriseres	1,00 [0,14; 6,98]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader		Se tekst				
Livskvalitet	CDLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline (6 point)	Kritisk	-4,2 [-5,6; -2,8]	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
Episoder med opblussen	Andel, der oplever mindst en episode med opblussen i løbet af 16 uger (10 %-point)	Vigtig	-7,5 [-15,17; 0,17]	Ingen dokumenteret merværdi	0,47 [0,21; 1,05]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Merværdi af ukendt størrelse					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel. CI: konfidensinterval. RR: relativ risiko. IA: ikke angivet. Grå felter betyder, at værdien ikke kan beregnes.



### **Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad* 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 nattesøvn for både barn og forældre. Det er imidlertid svært at måle kløe hos børn som et effektmål i sig selv, da det er et subjektivt mål. Derfor vurderes effektmålet ved andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på Eczema Area and Severity Index (EASI75). EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. En forskel på 10 procentpoint mellem dupilumab og placebo vurderes at være mindst klinisk relevante forskel for EASI75.

Der var 69,7 % af patienterne i behandling med dupilumab i PEDS, der mindst opnåede EASI75 ved uge 16, og 26,8 % i placebogruppen. Den absolutte forskel er dermed 42,84 procentpoint [31,54; 54,15]. Det vil sige, at ca. 40 %-point flere opnår EASI75 ved dupilumab sammenlignet med placebo, hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel. Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab derfor en merværdi af ukendt størrelse, sammenlignet med placebo.

Baseret på den relative effektforskel (RR 2,6 [1,9; 3,56]), som fremgår af tabel 2, har dupilumab foreløbigt en stor merværdi, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en moderat merværdi vedr. *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*. Fagudvalget har lagt vægt på den store merværdi for den relative forskel, men tager i den samlede vurdering højde for, at kun omkring en tredjedel af patientpopulationen i PEDS tidligere havde fået en systemisk behandling. Dette er en forskel fra patienter, som potentielt bliver kandidater til dupilumab i dansk klinisk praksis, idet de skal have afprøvet en anden systemisk behandling først. Dermed er der risiko for, at effekten kan være overestimeret baseret på PEDS. Den samlede vurdering er derfor, at dupilumab har en moderat merværdi.

### **Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret**

Ansøger har ikke leveret data som beskrevet i protokollen, derfor kan værdien ikke kategoriseres.

Ansøger har angivet den gennemsnitlige ændring fra baseline i POEM fra PEDS-studiet. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -13,6 point [-14,97; -12,23] i gruppen som blev behandlet med dupilumab + TCS, til sammenligning var ændring -5,3 point [-6,67; -3,93] i gruppen som blev behandlet med placebo + TCS. Den absolutte forskel er dermed -8,3 point [-10,2; -6,4], hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel.

Fagudvalget vurderer, at dette understøtter at dupilumab er effektivt til at reducere udbredelse og sværhedsgrad af eksem, sammenlignet med placebo. Den effekt, der ses i placeboarmen kan skyldes, at der er øget opmærksomhed på lokalbehandling af eksem under deltagelse i et klinisk studie.





### **Bivirkninger**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for komplians. Der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling.

*Bivirkninger opgøres som både Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning og Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader.*

#### **Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning**

Den mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen fastsat til 2 procentpoint.

I PEDS var der 1,7 % i både dupilumab- og placebogruppen, der oplevede mindst en alvorlig uønsket hændelse, svarende til to patienter i hver gruppe. I dupilumabgruppen var det fødevareallergi og bakteriel øjenbetændelse, og i placebogruppen var det astma og opblussen af eksemet. Ingen af hændelserne blev vurderet at være relateret til behandlingen. Den absolutte forskel er 0,00 [-3,24; 3,24]. Konfidensintervallet indeholder den mindste kliniske relevante forskel, både i positiv og negativ retning. Baseret på den absolutte forskel er der ingen klinisk relevant forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem dupilumab og placebo, og værdien kan ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,00 [0,14; 6,98]), som fremgår af tabel 3, kan værdien af dupilumab ikke kategoriseres sammenlignet med placebo, fordi usikkerheden ved estimatet er for stor, da det er baseret på få hændelser.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ved dupilumab, målt ved andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser, ser ud til at være acceptabel hos børn. Vurderingen hviler på et usikkert grundlag, da der kun er data fra ét randomiseret studie med relativt kort opfølgningstid.

#### **Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader**

Herunder følger en gennemgang af data for bivirkninger, indsamlet i op til et år, med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.

#### *PEDS*

Tabel 3 viser en oversigt over uønskede hændelser rapporteret i PEDS, hvor behandlingsperioden var 16 uger.

Forekomsten af injektionsreaktioner var 10 % i dupilumabgruppen og 5,8 % i placebogruppen. Ingen af reaktionerne var alvorlige eller førte til behandlingsophør. Forekomsten af øjenbetændelse var 6,7 % i dupilumabgruppen og 4,2 % i placebogruppen. Alle tilfælde, undtagen et, var milde-moderate og forsvandt ved behandling heraf. Forekomsten af forkølelse (nasopharyngitis) var 12,5 % i dupilumabgruppen og 6,5 % i placebogruppen.

Generelt er disse data i overensstemmelse med bivirkningsprofilen for dupilumab fra studier med unge og voksne, hvor der også ses en øget forekomst af injektionsreaktioner og øjenbetændelse. Dog bemærker fagudvalget, at den øgede forekomst af forkølelse



(nasopharyngitis) ikke er kendt hos unge og voksne. Det er imidlertid ikke en alvorlig bivirkning, selv om den kan være generende.

Nogle uønskede hændelser forekom hyppigere i placebogruppen, herunder opblussen af eksem, astma og hoste. To patienter i placebogruppen ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser (astma og opblussen af eksem). Ingen patienter i dupilumabgruppen ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at den generelt lavere forekomst af uønskede hændelser med dupilumab (65 %) sammenlignet med placebo (73,3 %) 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 manglende effekt i placebogruppen sammenlignet med dupilumabgruppen.

**Tabel 3. uønskede hændelser rapporteret gennem 16 ugers behandling med henholdsvis dupilumab og placebo (PEDS).**

Uønskede hændelser (MedDRA)	Placebo + TCS n = 120	Dupilumab 300 mg hver fjerde uge + TCS n = 120
Patienter med $\geq 1$ TEAE, n (%)	88 (73,3)	78 (65,0)
Patienter med $\geq 1$ alvorlig TEAE, n (%)*	2 (1,7)	2 (1,7)
Patienter med $\geq 1$ TEAE, som medfører permanent behandlingsstop†	2 (1,7)	0
Dødsfald	0	0
TEAEs rapporteret hos $\geq 5\%$ af patienterne, n (%)		
Opblussen af atopisk eksem	17 (14,2)	8 (6,7)
Astma	12 (10,0)	2 (1,7)
Høfeber	5 (4,2)	3 (2,5)
Forkølelse (nasopharyngitis)	8 (6,7)	15 (12,5)
Infektion i øvre luftveje	12 (10,0)	13 (10,8)
Virusinfektion i øvre luftveje	6 (5,0)	2 (1,7)
Opkast	8 (6,7)	6 (5,0)
Hoste	9 (7,5)	3 (2,5)
Hovedpine	10 (8,3)	6 (5,0)
Andre uønskede hændelser, n (%)		
Infektioner og parasitinfektioner	61 (50,8)	52 (43,3)
Øjenbetændelse‡	5 (4,2)	8 (6,7)
Hornhindebetændelse§	0	0
Hudinfektion¶	16 (13,3)	7 (5,8)
Reaktioner på injektionsstedet	7 (5,8)	12 (10,0)
Viral infektion med herpes	6 (5,0)	2 (1,7)

\*astma og opblussen af eksem (placebo); fødevareallergi og bakteriel øjenbetændelse (dupilumab).

†astma og opblussen.

‡Øjenbetændelse (conjunctivitis) inkluderer allergisk, viral og bakteriel øjenbetændelse, samt atopisk hornhindebetændelse.

§Hornhindebetændelse (keratitis) inkluderer ulcerativ, allergisk og atopisk hornhindebetændelse, samt herpes simplex i øjet.

¶Hudinfektioner blev vurderet individuelt og inkluderer bakteriel, viral og svampeinfektioner.

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

#### *PEDS-OLE*

PEDS-OLE rapporterer data for bivirkninger i en børnepopulation i op til 52 uger med dosering på henholdsvis 2 og 4 mg/kg. Dermed er PEDS-OLE det studie, som har den længste opfølgning i forhold til bivirkninger i den specifikke population. Alle 33 patienter



i PEDS-OLE rapporterer mindst en uønsket hændelse. Alvorlige uønskede hændelser var sjældne og forekom hos 2-3 af patienterne. Ingen af dem blev vurderet relateret til lægemidlet, og ingen førte til behandlingsophør. De mest almindelige behandlingsrelaterede uønskede hændelser var; forkølelse (47-56 %), opblussen i eksemet (13-29 %) og infektion med herpes (12-25 %). PEDS-OLE konkluderer, at behandling af børn i op til 52 uger med dupilumab er veltoleret og sammenlignelig med den øvrige bivirkningsprofil for dupilumab til unge og voksne.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne hos børn ved behandling med dupilumab. Den længste opfølgningstid i studierne er et år, hvilket fagudvalget vurderer er for kort tid til at vurdere langtidsbivirkninger. PEDS-OLE er desuden et relativt lille studie, hvor børnene ikke får TCS i tillæg til dupilumab. Det er dermed ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

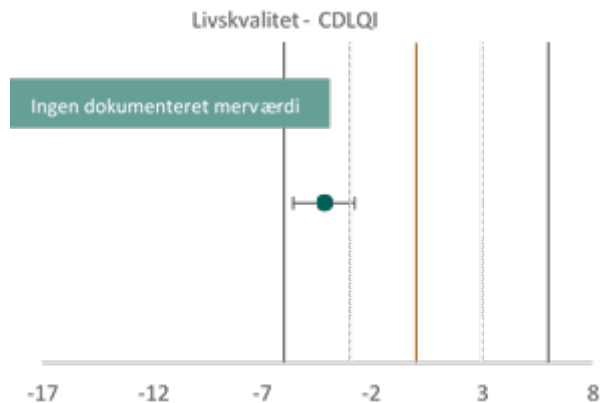
Fagudvalget vurderer, at værdien af dupilumab aggregeret for effektmålet *Bivirkninger* ikke kan kategoriseres fordi datagrundlaget ikke giver fyldestgørende oplysninger vedr. bivirkninger hos børn, idet det er baseret på en relativt lille population fulgt over kortere tid.

Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningsprofilen for dupilumab ser ud til at være acceptabel for børn og kan behandles eller afhjælpes ved at stoppe behandlingen og forsøge en anden systemisk behandling.

### **Livskvalitet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det drejer sig om en kronisk, og for de svære tilfælde, invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [12]), som er baseret 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 [13]. 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 [14,15] 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 [16]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for aldersgruppen 6-11 år bør være 6 point.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i CDLQI score i PEDS, var i dupilumabgruppen -10,6 (SD 0,5), mens ændringen i placebogruppen var -6,4 (SD 0,5). Det resulterer i en forskel på -4,2 point [-5,6; -2,8], det vil sige, at den gennemsnitlige forbedring i livskvalitet var 4,2 point større ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (figur 1). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Baseret på den absolutte forskel har dupilumab derfor ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.



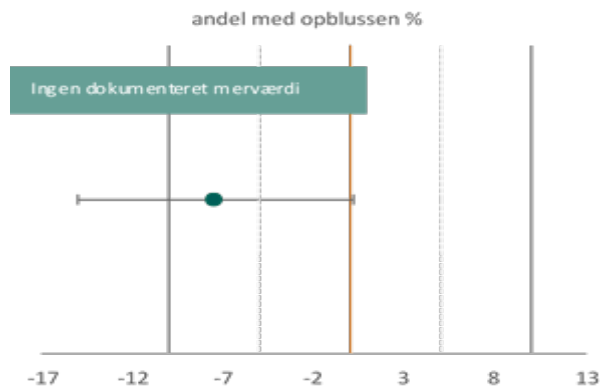
**Figur 1. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Fagudvalget vurderer, at dupilumab ser ud til at have en effekt på livskvalitet, selv om den ikke er klinisk relevant. Årsagen kan være, at effekten på livskvalitet er længere tid om at slå igennem i forhold til objektive måleredskaber som EASI-score. Dette skyldes, at kløen kan vare ved længere, selv om eksemet har fortaget sig på huden. Hvis der er opstået fortykninger af huden, kan disse fortsat klø. Livskvaliteten måles delvist via daglige aktiviteter, som kræver en adfærdsændring, før der ses effekt. Denne vil ikke for alle være indsat i løbet af 16 ugers behandling, men ved fortsat behandling kunne det forventes, at en del af patienterne også vil opnå en effekt på livskvalitet.

#### **Andel der oplever episoder med opblussen**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Andel der oplever episoder med opblussen* et vigtigt effektmål, fordi opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivering af behandling. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen.

I PEDS var der 6,7 % i dupilumabgruppen, der oplevede opblussen mod 14,2 % i placebogruppen. Den absolutte forskel var -7,5 procentpoint [-15,17; 0,17] (Figur 2). Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (Figur 2). Baseret på den absolutte forskel har dupilumab derfor ingen dokumenteret merværdi.



**Figur 2. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for episoder med opblussen. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Baseret på den relative effektforskel (RR 0,47 [0,21; 1,05]), som fremgår af tabel 2, har dupilumab ingen dokumenteret merværdi, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi for effektmålet *Andel, som oplever episoder med opblussen*.

Fagudvalget bemærker, at der er usikkerheder forbundet med vurderingen. Der er ikke angivet baselineværdier for opblussen i populationen, men niveauet forventes at være sammenligneligt i dupilumab- og placebogruppen. De 16 ugers opfølgningstid er forholdsvis kort, når man tager i betragtning, at sygdommen er fluktuerende med periodevis opblussen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne er udtryk for, at eksemets udbredelses- og sværhedsgrad bliver bedre, fordi sygdommen er bedre kontrolleret, men at der fortsat forekommer opblussen, fx grundet stress eller eksterne påvirkninger. Det er fagudvalgets erfaring fra behandling af patienter  $\geq 12$  år, at ved fortsat behandling med dupilumab kan en del af patienterne potentielt også opnå en effekt på opblussen, fordi den fulde effekt ikke kan forventes i starten af behandlingen. Dette forventes også at være tilfældet hos børn.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

### 5.2.1 Litteratur

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 findes der ingen direkte sammenlignende studier mellem dupilumab og komparatorer, derfor har ansøger udført en systematisk



litteratursøgning ved hjælp af søgestrengen fra protokollen. Det er ikke lykkedes ansøger at finde studier vedr. nogen af komparatorerne for aldersgruppen 6-11 år, derfor har ansøger i deres litteratursøgning inkluderet studier med voksne vedr. komparator efter aftale med sekretariatet.

Søgningen resulterede i, at ansøger har udvalgt 12 publikationer med data fra 11 kliniske studier vedr. dupilumab, AZA, MTX og CsA. Ansøger har ikke fundet nogen studier for komparatoren MMF. Tre af publikationerne vedr. komparatorerne [17–19] rapporterede ikke de i protokollen definerede effektmål, og to af publikationerne [20,21] var ikke sammenlignelige med dansk praksis (se begrundelser i bilag 4). Derfor er disse fem publikationer ikke inddraget i vurderingen. Udover studierne er EMAs EPAR vedr. dupilumab anvendt i søgningen.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem intervention (dupilumab) og komparatorer (AZA, MTX, CsA). Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har ansøger derfor udført indirekte analyse, hvor der var muligt. Derudover er der lavet narrative sammenligninger.

Da alle studier for komparatorer er udført i en voksen population, har ansøger valgt, at sammenligningen med dupilumab også skal være udført i en voksen population. Ansøger argumenterer for, at det kliniske studie CAFÉ [22] bedst stemmer overens med populationen i det kliniske spørgsmål, fordi det inkluderer patienter med utilstrækkelig effekt, intolerance eller kontraindikation for systemisk behandling (CsA).

For at kunne anvende CAFÉ i en sammenligning mellem komparatorer undersøgt i en voksenpopulation har ansøger lavet en sammenligning mellem PEDS og CAFÉ og konkluderer, at resultaterne for dupilumab til børn er sammenlignelig med resultaterne i voksenpopulationen. Begge studier inkluderer patienter med svær atopisk eksem, og dupilumab blev i begge studier kombineret med TCS. I CAFÉ var der dog en del flere som tidligere havde afprøvet en systemisk behandling (op mod 80 %) sammenlignet med PEDS (ca. 30 %). I ansøgers analyse er det kun data for livskvalitet, der kan anvendes i en indirekte sammenligning mellem dupilumab (CAFÉ) og AZA.

Fagudvalget bemærker, at overførbareheden af data for livskvalitet fra voksne til børn er problematisk, da spørgeskemaet DLQI for voksne og CDLQI ikke helt kan sammenlignes [23]. Blandt andet adskiller den mindste klinisk relevante forskel sig mellem DLQI (4 point) [14,15] og CDLQI (6-8 point) [16]. Derfor vurderer fagudvalget, at sammenligningen af dupilumab mellem voksne og børn ikke skal anvendes i vurderingen. Fagudvalget mener dermed ikke, det er relevant at foretage en sammenligning af dupilumab og komparatorer baseret på en voksen population, og den indirekte analyse af livskvalitet er dermed ikke relevant.

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 2 er dermed PEDS, PEDS-OLE og studier vedr. komparatorer, som indgår i en narrativ sammenligning.



### Studiekarakteristika

PEDS og PEDS-OLE er beskrevet i afsnit 5.1.1. Tabel 3 viser en oversigt over studier vedr. komparatorer, der indgår i datagrundlaget for besvarelsen af klinisk spørgsmål 2.

**Tabel 4. Oversigt over studier, karakteristika og anvendelse i besvarelsen af klinisk spørgsmål.**

Publikationer	Klinisk studie ID-nummer Behandlings- og opfølgingsperiode	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål/effekt mål
Schram et al. 2011. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. [24]	NL1806 (NTR1916) Behandling: 16 uger Opfølgningstid*: 12 uger	Voksne med svær atopisk eksem. Uden respons, kontraindicerede eller intolerante for CsA. Ikke tidligere behandlet med AZA eller MTX. <b>MTX</b> 10 mg/uge (evt. dosisøgning til 22,5 mg/uge) (n = 20) <b>AZA</b> 1,5 mg/kg/d (evt. dosisøgning til 2,5 mg/kg/d) (n = 22)	Klinisk spørgsmål 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet og patientrapporteret; bivirkninger; livskvalitet; episoder med opblussen.</i>
Goujon et al. 2018. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. [25]	NCT00809172 Behandling: 24 uger Opfølgningstid*: 0 uger	Voksne med moderat til svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS. <b>MTX</b> 15-25 mg/uge <b>CsA</b> 2,5-5 mg/kg/d + TCS i de første 4 uger	Klinisk spørgsmål 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet; bivirkninger; livskvalitet</i>

\* Opfølgningstid efter endt behandling

AZA = azathioprin; CsA = ciclosporin; d = dag; MTX = methotrexat; RCT = randomiseret klinisk forsøg; TCS = topikal kortikosteroid



### **Baselinekarakteristika**

Baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Baselinekarakteristika for dupilumabstudierne beskrives i afsnit 5.1.1. Nedenfor beskrives de væsentligste forhold i komparatorstudierne, som fagudvalget tager højde for i vurderingen.

**Schram:** Studiet omhandler voksne over 18 år med svær atopisk eksem, som behandles med enten MTX eller AZA.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkelig effekt af CsA eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- Andelen af patienter, der tidligere havde modtaget CsA, var ikke opgivet, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål. Tidligere behandling med MTX og/eller AZA var ikke tilladt.
- Det var tilladt at anvende topikal behandling og antihistaminer under studiet.
- Patienterne kunne ved akut behov anvende orale kortikosteroider (OCS) maks. to gange i de første otte uger af studiet. Der var 10 % (2 ud af 20) og 18 % (4 ud af 22) for henholdsvis MTX- og AZA-armene, som anvendte OCS.
- Patienterne havde ved baseline en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med PEDS-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af MTX og AZA i forhold til effekten af dupilumab.

Fagudvalget vurderer, at studiet er det af komparatorstudierne, som stemmer bedst overens med population til klinisk spørgsmål 2, defineret i protokollen. Det skyldes, at patienterne samtidig med MTX eller AZA måtte anvende TCS, og fordi populationen tidligere havde haft utilstrækkelig respons af en systemisk behandling eller oplevet intolerance eller kontraindikation herfor.

I PEDS-studiet havde kun 30 % tidligere afprøvet en systemisk behandling. Dette kan betyde, at der er forskel på, hvor vanskeligt det er at opnå effekt for patienterne i de to studier og dermed, at effekten af dupilumab vil være overestimeret i sammenligningen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne overordnet set ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af store usikkerheder herunder aldersforskellen, samt at patienterne i Schramstudiet tidligere havde afprøvet CsA, hvilket i dansk praksis ikke er førstevalg medmindre patienten har opblussen der kræver hurtigt indsættende effekt.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Schram-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes til at belyse effekten af henholdsvis MTX og AZA i forhold til dupilumab.

**Goujon:** Studiet omhandler voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem, som behandles med enten CsA eller MTX.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkeligt respons på TCS.
- Det var ikke et inklusionskriterium, at patienterne havde haft utilstrækkelig effekt af en systemisk behandling, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten for både MTX og CsA i forhold til effekten af dupilumab.
- Det er ikke angivet, hvor mange der har modtaget systemisk behandling.





- Samtidig behandling med TCS og antihistaminer var tilladt de første fire uger af studiet. Dosisøgning af MTX og CsA blev foretaget i uge 8 hos de patienter, der ikke havde opnået en reduktion i SCORAD på 50 % (hos hhv. 56 % og 49 % af patienterne), hvilket kan have overestimeret effekten for MTX og CsA for nogle patienter sammenlignet med dupilumab.
- Fagudvalget bemærker, at patienterne havde en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med PEDS-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af MTX og CsA i forhold til effekten af dupilumab.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne overordnet set ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af store usikkerheder herunder aldersforskellen, forskel i sværhedsgrad af eksem, samt at det er uvist hvor mange af patienterne i Goujonstudiet, der tidligere havde fået en systemisk behandling.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Goujon-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes til at belyse effekten af henholdsvis MTX og CsA i forhold til dupilumab.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Overordnet er det vurderet, at der er lav risiko for bias i dupilumabstudiet (PEDS), som er randomiseret og blindet. Goujon- og Schram-studierne er randomiserede, men patienterne er ikke blindede. Dette giver en risiko for bias. Det er dog vanskeligt at vurdere, på hvilken måde resultaterne risikerer at blive påvirket, da der er tale om to aktive arme, der begge har en effekt. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om narrative sammenligninger. Dette svarer derfor i praksis til at evidensens kvalitet er meget lav.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

Resultaterne for klinisk spørgsmål 2 beskrives nedenfor, hvor komparatorerne sammenlignes narrativt med dupilumab.

#### Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Andelen med EASI75 er ikke rapporteret for nogen af komparatorerne AZA, MTX og CsA.

EASI scoren blev reduceret med -17,4 point [95 % CI -22,8; -12] ved MTX og -17,2 [95 % CI -23,1; -11,3] med AZA (Schram).

Til sammenligning blev EASI scoren reduceret med -82,1 point [95 % CI -86,8; -77,4] med dupilumab og -48,6 point [95 % CI -53,5; -43,7] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at EASI-scoren ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne fra EASI kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

#### Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

For AZA var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved POEM efter 12 uger -7,9 point [95 % CI -11,1; -4,7], og for MTX var det -6,9 [95 % CI -12,5; -1,3] (Schram). Dermed



afspejler punkttestimaterne for begge komparatorer en klinisk relevant effekt (3 point for voksne), dog bedst for AZA.

Ændringen i POEM er ikke rapporteret for CsA.

Til sammenligning var den gennemsnitlige ændring fra baseline -13,6 point [95 % CI -14,97; -12,23] med dupilumab og -5,3 point [95 % CI -6,67; -3,93] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at POEM-scenen ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne fra POEM kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

#### **Bivirkninger – andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser**

For AZA var der 0 % [0; 15], der efter 12 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Schram).

For MTX var der 0 % [0; 13,6], der efter 12 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Schram). Ligeledes var andelen 0 % [0; 6] efter 24 uger (Goujon).

For CsA var der 2,1 % [0; 6,3], der efter 24 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Goujon).

Til sammenligning var der 1,7 % [95 % CI 0,0; 4,0] i både dupilumab- og placebo-grupperne, som oplevede en alvorlig uønsket hændelse.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne ikke indikerer, at der er væsentlig forskel på risikoen for alvorlige uønskede hændelser med dupilumab sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger, og at risikoen er lav for alle behandlingerne.

#### **Langtidsbivirkninger**

Der foreligger ingen data på bivirkninger for komparatorerne i populationen i alderen 6-11 år.

Langtidsbivirkninger for AZA, MTX og CsA er dog kendte, eftersom de har været anvendt i mange år off-label. Da samtlige komparatorer potentielt er toksiske, bliver patienterne hyppigt monitoreret.

Fagudvalget bemærker, at bivirkninger og toksicitet for CsA bør monitoreres tæt, for eksempel ved blodprøver og blodtryksmålinger én gang om måneden. Fagudvalget er specielt opmærksom på nyrefunktionen, som kan blive påvirket hos patienter i behandling med CsA. Risiko for nyrepåvirkning og potentielt nyresvigt gør, at CsA er et mindre attraktivt behandlingsvalg. Især til børn hvor kompliance til eksempelvis kontrolblodprøver kan være svingende.

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

Fagudvalget vurderer, at det er svært at kende langtidsbivirkningerne ved dupilumab i aldersgruppen, da de kliniske studier har en kort varighed. Dupilumab har dog været



anvendt i en årrække hos den voksne population til atopisk eksem, hvor fagudvalgets erfaring generelt er, at det er veltolereret. De systemiske behandlinger har man brugt i mange år, og derfor er erfaringen stor. Fagudvalget vurderer, at dupilumab kan have en bedre bivirkningsprofil end de øvrige systemiske behandlinger, men at langtidsbivirkninger (dvs. bivirkninger efter fx 5 og 10 års anvendelse) er svære at vurdere ud fra nuværende datagrundlag.

#### **Livskvalitet**

For MTX var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved DLQI efter 16 uger -7,2 point (Goujon). For CsA var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved DLQI efter 16 uger -8,9 point (Goujon). Dermed afspejler punkttestimaterne for begge komparatorer en klinisk relevant effekt (4 point for voksne).

Til sammenligning var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved CDLQI efter 16 uger -10,6 [95 % CI -11,6; -9,6] med dupilumab og -6,4 [95 % CI -7,4; -5,4] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at det er svært at sammenligne en DLQI score med en CDLQI score, derfor giver det ikke mening at sammenligne studierne af Schram og Goujon med PEDS. Fagudvalgets kliniske erfaring er dog, at eksisterende systemiske behandlinger også forbedrer børns livskvalitet, men størrelsesordenen er svær at vurdere i forhold til dupilumab.

#### **Episoder med opblussen**

For AZA var der 9,1 % [0; 21,1], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger (Schram). For MTX var der 15 % [0; 30,6], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger (Schram).

Til sammenligning var der med dupilumab 6,7 % [95 % CI 2,2; 11,1], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger, og for placebo 14,2 % [95 % CI 7,9; 20,4].

Fagudvalget vurderer, at episoder med opblussen ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne for episoder med opblussen kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

### **5.3 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem samlet giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med placebo.

Sammenlignet med placebo har dupilumab en moderat merværdi for effektmål *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, vurderet ved EASI75. For de øvrige effektmål er der ingen dokumenteret merværdi (*Livskvalitet*, *Opblussen*) eller værdien kan ikke kategoriseres på grund af usikkert datagrundlag (*Bivirkninger*) eller at data ikke er opgjort som angivet i protokollen (*Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, vurderet ved POEM). På den baggrund vurderer fagudvalget, at dupilumab har en merværdi i forhold til placebo, men at størrelsen af denne ikke kan fastslås på baggrund af det tilgængelige data.



Sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger kan værdien af dupilumab **ikke kategoriseres**, da studierne ikke kan sammenlignes.

Af samme grund kan fagudvalget ikke vurdere hvorvidt dupilumab er et bedre alternativ end de øvrige systemiske behandlinger. Nogle af resultaterne kan indikere, at dupilumab har en bedre effekt, men usikkerhederne er så store, at effektforskellen ikke kan vurderes.

Fagudvalget bemærker, at man hos børn kan være tilbageholdende med at bruge systemiske behandlinger, fordi en del børn vokser fra deres eksem med tiden. Desuden er de eksisterende systemiske behandlinger off-label og har kendte bivirkninger, herunder potentielt alvorlige. Ofte tolererer børn dog præparaterne godt, og der ses typisk ikke samme grad af bivirkninger som hos voksne. Derfor vil man, såfremt behandlingen virker, fortsætte under blodprøvekontrol.

## 6. Andre overvejelser

Ansøger var i protokollen blevet bedt om at belyse, hvilken betydning det kan have, at børn på henholdsvis 15 kg og 59 kg skal have samme dosis af lægemidlet.

### Ansøgers svar

I PEDS-studiet viste subgruppeanalyser for børn på over og under 30 kg, hvor dosis er forskellig, at der for begge vægtklasser var signifikant højere sandsynlighed for at opnå EASI75 ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebogruppen.

For børn under 30 kg var der 75 % der opnåede EASI75 med dupilumab 300 mg hver 4. uge og 60 % med 100 mg hver 2. uge.

For børn over 30 kg var der 75 % der opnåede EASI75 med dupilumab 200 mg hver 2. uge og 64 % med 300 mg hver 4. uge.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 8. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2010/maanedssblad\\_nr\\_8\\_august\\_2010/behandling\\_af\\_atopisk\\_eksem#](https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2010/maanedssblad_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#)
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
4. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):104–7.
5. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
6. 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.
7. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2p1):307–14.
8. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
9. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–93.
10. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2020;
11. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(11):1620–5.
12. 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.



13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Farazi A, Jui V, Andrew F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.
17. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):324–30.
18. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):634–40.
19. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994;130(3):376–80.
20. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8760):137–40.
21. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9513):839–46.
22. Bruin-Weller M de, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase. *Br J Dermatol*. 2017;Epub.
23. Finlay AY, Basra MKA. DLQI and CDLQI scores should not be combined. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):453–4.
24. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):353–9.
25. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-569.e3.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

#### Formand

Gabrielle Randskov Vinding  
*Afdelingslæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab

#### Medlemmer

Har ikke specialet

Region Nordjylland

Kan ikke udpege

Region Midtjylland

Evy Paulsen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Kati Hennele Kainu  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Britt Nilausen  
*Sygeplejerske*

Danske Sygepleje Selskab

Anne Holm Hansen  
*Patientrepræsentant*

Danske Patienter

Rasmus Huan Olsen  
*Afdelingslæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marianne Hald Clemmensen  
*Afdelingsleder, farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Charlotte Gotthard Mørtz  
*Professor, overlæge*

Inviteret af formanden

#### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

#### Udpeget af

Emma Johanna Svedborg  
*Klinisk farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet





# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#), som er udviklet til vurdering af randomiserede studier.

**Table 5. Vurdering af risiko for bias: Paller et al. 2020 LIBERTY AD PEDS NCT03345914**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomization was performed using a centralized scheme, provided by an interactive response system assigned to the designated study pharmacist or qualified designee.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures. Because of an operational error, 68 patients were potentially unblinded, and the sample size was increased to maintain study balance and power. A modified full analysis set (FAS), defined as all randomized patients but excluding the 68 potentially unblinded patients, was added as a sensitivity analysis.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	<i>97 og 93 % gennemførte de 16 ugers behandling i hhv. dupilumab og placebogruppen. The placebo + TCS regimen had a higher proportion of patients requiring rescue medication (19.2%) than either dupilumab regimen (q2w + TCS, 4.9%; q4w + TCS, 2.5%). Sensitivity analyses (all observed values regardless of rescue treatment use) were consistent with the primary analyses.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<i>Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<i>Sammenligning af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering</i>
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	<i>Der er en mindre andel af patienterne, der får rescue treatment og dermed har manglende data. Der er anvendt imputation, hvilket i sig selv giver en risiko for bias. Men da sensitivitetsanalysen er i overensstemmelse med ITT-analysen vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias.</i>



**Tabel 6. Vurdering af risiko for bias: Schram et al. 2011**

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomization was performed in a 1:1 ratio by using a computerized program (TENALEA Clinical Trial Data Management System) with the (nondeterministic) minimization method described by Pocock and Simon. Concealment of allocation was achieved by using a computerized program.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold for risiko for bias	<i>Clinical outcome measurements were assessed by trained efficacy assessors, who were blinded for allocation. Statistical analysis was performed by the third author, who was also blinded for allocation. Patients and safety assessors were not blinded.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	En lille andel ophører behandlingen, men det er ikke angivet, hvor mange der ikke mødte op til besøg og dermed fik deres resultat fra forrige besøg noteret. Det er dog en ret konservativ imputationsmetode (last observation carried forward), som derfor ikke forventes at øge risikoen for bias væsentligt.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold for risiko for bias	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blandede. For POEM og VAS (itch) kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold for risiko for bias	Svært at vide om der er udvalgt specifikke opgørelser af effektmål efter studiets afslutning, eller om det er prædefineret. Det er dog umiddelbart ikke et studie, hvor der er store kommercielle interesser i spil, og det er to aktive interventioner, der sammenlignes. Desuden er konklusionen, at der ikke er forskel på MTX og AZA – det tyder på, at der ikke har været forsøg på at skævvride data til den ene behandlings fordel.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Forbehold for risiko for bias	Patienterne er ikke blandede, og det er uvist, om en prædefineret analyseplan er fulgt.



**Tabel 7. Vurdering af risiko for bias: Goujon et al. 2018**

Bias	Risk of bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>The randomization was performed centrally using computer-generated random numbers.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold for risiko for bias	<i>Only the assessors were blind to the treatment allocation. The real allocated treatment was the random allocated treatment for all patients (no deviation from the intention-to-treat principle). One missing SCORAD index value at week 8 was replaced by interpolation between week 4 and week 12 values.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	One missing SCORAD index value at week 8.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold for risiko for bias	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blindede. For DLQI kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold for risiko for bias	Analyseplan fremgår ikke – men på clinicaltrials.gov fremgår, at outcomes ikke er ændret undervejs. Dog: EASI nævnes ikke på clinicaltrials.gov, men fremgår af artiklen. SCORAD fremgår af clinicaltrials.gov, men nævnes ikke i artiklen.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Forbehold for risiko for bias	Patienterne er ikke blindede. Uvist hvilken påvirkning det har haft på risikoen for bias. Muligvis selektion af outcomes.



## Bilag 2: GRADE

**Tabel 8. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1: dupilumab vs. placebo til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem (direkte sammenligning fra studiet LIBERTY AD PEDS).**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	dupilumab	Placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut [95 % CI]		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet: EASI75												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			2,6 [1,9; 3,56]	42,84 [31,54; 54,15]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret: POEM												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			1,00 [0,14; 6,98]	0,00 [-3,24; 3,24]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			-	-4,2 [-5,6; -2,8]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Episoder med opblussen												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			0,47 [0,21; 1,05]	-7,5 [-15,17; 0,17]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens Lav <sup>c</sup>												

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet er bredt hvilket indikerer usikkerhed om estimatet. Dette skyldes det lave antal hændelser på grund af den forholdsvis lille population og korte opfølgningstid.

<sup>c</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



## Bilag 3: Baselinekarakteristika

Tabel 9. Baselinekarakteristika for inkluderede studer (fra ansøgningen).

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS/VAS)
Paller, 2020 <b>PEDS</b> 03345914	DUP 300 mg q4w N=122	8.5 (1.7)	47	31.0 (9.4)	7.4 (2.4)	Systemic medication:35 CS: 21 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 19 AZA: 1.7 CsA: 14 MTX: 5.8 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 89 Food allergy: 63 Other allergies: 56 Allergic rhinitis: 61 Asthma: 46 Allergic conjunctivitis: 12 Hives: 12  Chronic rhinosinusitis: 4.2 Eosinophilic esophagitis:0.8	37.4 (12.5)	75.6 (11.7)	21.3 (5.5)	16.2 (7.9)	7.8 (1.6) (NRS)
	PBO N=123	8.3 (1.8)	50	31.5 (10.8)	7.2 (2.2)	Systemic medication:30 CS: 14 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 18 AZA: 0 CsA: 10 MTX: 9.2 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 92.5 Food allergy: 69 Other allergies: 67.5 Allergic rhinitis: 60 Asthma: 45 Allergic conjunctivitis: 13 Hives: 6.7 Chronic rhinosinusitis: 3.3 Eosinophilic esophagitis: 0  Nasal polyps: 0	39.0 (12.0)	72.9 (12.0)	20.7 (5.5)	14.6 (7.4)	7.7 (1.5) (NRS)
Cork, 2020 <b>PEDS-OLE</b> 02612454 (and 02407756)	DUP qw 2 mg/kg	9 (2)	47	30.9 (9.0)	7 (3)	Nonsteroidal immunosuppressants: Not applicable	Any other concurrent atopic condition: Not applicable	21 (18)	52 (17)	17 (8)	12 (8)	6 (3)
	DUP qw 4 mg/kg	8 (2)	56	29.3 (8.6)	8 (2)			32 (20)	67 (18)	20 (5)	12 (4)	6 (2)



Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS/VAS)
Schram, 2011	MTX N = 20	43.0 (14.7)	50	NR	39.8 (16.2)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 95	27.9 (12.3)	57.2 (11.8)	19.8 (5.3)	Skindex-17 <sup>1</sup> 50.2 (11.7)	NR
	AZA N = 22	37.0 (14.1)	55	NR	33.1 (16.8)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 82	30.4 (14.2)	58.4 (10.4)	19.5 (4.0)	Skindex-17 <sup>1</sup> 51.7 (8.6)	NR
Goujon, 2018	CsA N = 47	33 (10)	66	74 (14)	Median (25-75 pctl) 23 (19-29)	NR	NR	19 (12)	58 (15)	NR	12 (6)	NR
00809172	MTX N = 50	32 (9)	57	69 (11)	Median (25-75 pctl) 24 (14-29)	NR	NR	18 (0)	53 (14.2)	NR	13 (8)	NR

DUP: dupilumab. PBO: placebo. MTX: methotrexat. AZA: azathioprin. CsA: ciclosporin. TCS: topikale korticosteroider. SD: standardafvigelse. IQR: interkvartil range. EASI: Eczema Area and Severity Index (0-72; 0 = ingen sygdom). SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis (0-103; 0 = ingen sygdom). NRS: numerisk rangskala (0-10; 0 = ingen kløe). POEM: Patient Oriented Eczema Measures (0-28; 0 = ingen sygdom). DLQI: Dermatology Life Quality Index (0-30; 0 = ingen sygdom) HADS, Hospital Anxiety Depression Scale.



## Bilag 4: Studier ekskluderet af fagudvalget

### Azathioprin

**Meggitt:** omhandler patienter  $\geq 16$  år med moderat til svær atopisk eksem.

- Patienterne var utilstrækkeligt kontrolleret med daglig anvendelse af TCS.
- Det var tilladt at anvende fugtighedscreme og TCS. Høj potent TCS var dog ikke tilladt.
- 73-80 % havde tidligere modtaget enten systemisk behandling eller fototerapi. Det er dog ikke muligt at adskille disse andele fra hinanden, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med danske patienter, som ville være kandidater til dupilumab.
- Data er indsamlet efter 12 ugers behandling, hvilket er kortere tid end effekten normalt vurderes på.
- SASSAD anvendes til at vurdere sværhedsgrad af eksemet. Det er ikke et redskab, som anvendes i dansk praksis.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen ikke er sammenlignelig med patienter i dansk praksis. SASSAD anvendes ikke i dansk praksis til vurdering af sværhedsgrad af eksemet. Studiet vil derfor ikke blive anvendt i vurderingen.

### Ciclosporin

**Sowden:** Studiet omhandler voksne patienter med svær atopisk eksem.

- Patienterne havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandlinger.
- Behandling med steroid, cytotoxiske lægemidler eller fotokemoterapi blev stoppet to uger op til studiestart.
- Det var tilladt at anvende TCS i studieperioden.
- Det er et crossoverstudie, hvor patienterne, blev randomiseret til enten CsA eller placebo i 8 uger, og herefter fik den anden behandling i yderligere 8 uger. Dermed er data indsamlet efter 8 ugers behandling, hvilket er halvt så lang tid som effekten i klinisk praksis vurderes på.
- Af de i protokollen definerede effektmål er der kun data for livskvalitet i studiet, målt ved eczema disability index (EDI; score fra 15-105).

Fagudvalget vurderer, at der er flere forbehold ved studiet. Studiet er ikke tidssvarende, herunder metoden til at vurdere sværhedsgrad af eksemet og livskvalitet. Det er desuden ikke sammenligneligt med klinisk praksis, at data indsamles efter kun 8 ugers behandling. Dog er dette ikke nødvendigvis problematisk ved ciclosporin, da effekten ved netop den behandling indsætter hurtigere end de øvrige systemiske behandlinger. Effekten er kun angivet for livskvalitet, hvor der er anvendt et måleredskab, som ikke anvendes i dansk praksis.

Fagudvalget vurderer, at studiet ikke er anvendeligt til en sammenligning med dupilumab og derfor ikke vil blive anvendt i vurderingen.