

Medicinrådets vurdering af nemolizumab til behandling af voksne med moderat til svær prurigo nodularis

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 3. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 3. september 2025

Dokumentnummer 221144

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nemolizumab (Nemludio)

Indikation Moderat til svær prurigo nodularis (PN) hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling

Lægemiddelfirma Galderma Nordic AB

ATC-kode D11AH12

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 25. juni 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 16. juni 2025

Rådets anbefaling 3. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende atopisk eksem

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. september 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

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

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

Prurigo nodularis (PN)

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

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

Medicinrådet anslår, at der aktuelt er omkring 1.100 patienter med PN i Danmark, heraf ca. 120 med moderat til svær PN, som alle vil være kandidater til systemisk behandling. En del af patienterne vil allerede være i behandling med dupilumab pga. anden atopisk sygdom. Medicinrådet anslår derfor, at der aktuelt er ca. 60 patienter, som vil være kandidater til biologiske lægemidler og ikke får det i forvejen.

Medicinrådet anslår, at ca. 60 patienter hvert år får diagnosen PN, heraf vil 20-25 have afprøvet anden systemisk behandling og dermed være kandidater til et biologisk lægemiddel. PN kan behandles i alle danske regioner.

Nemolizumab

Nemolizumab hæmmer interleukin (IL)-31-signalering ved at binde specifikt til IL-31R α subunit. Dette hæmmer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner og kemokiner, hvilket reducerer symptomerne ved PN. Nemolizumab gives som subkutan injektion og kan anvendes med eller uden lokalbehandling. Den anbefalede dosis til voksne med moderat til svær PN afhænger af kropsvægt:

- < 90 kg: startdosis 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge
- > 90 kg: startdosis 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 60 mg hver 4. uge



Nuværende behandling i Danmark

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

Ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og mindst en anden systemisk behandling afprøvet i mindst tre måneder kan biologisk behandling opstartes. Ud over nemolizumab er dupilumab godkendt af EMA til indikationen. Dupilumab blev i 2023 anbefalet af Medicinrådet til samme indikation.

Effekt og sikkerhed

Der findes ingen direkte sammenlignende forsøg mellem nemolizumab og dupilumab. Derfor har ansøger udført en netværksmetaanalyse (NMA) med indirekte sammenligninger baseret på resultaterne fra 2 randomiserede studier vedr. nemolizumab og 2 randomiserede studier vedr. dupilumab. Det væsentligste effektmål er kløe.

Ved uge 12-16 er der flere, som opnår mindst 4-points reduktion af kløe med nemolizumab (56-58 %) sammenlignet med dupilumab (45-51 %), mens placeboresponset er på samme niveau (17-20 %). Ved uge 24 er der færre, som opnår mindst 4-points reduktion af kløe med nemolizumab (41 %) sammenlignet med dupilumab (58-60 %). Her er placeboresponset dog fortsat på knap 20 % i dupilumab-studierne, mens det er reduceret til 6 % i nemolizumab-studierne. Det vedvarende høje placeborespons i dupilumab-studierne kan skyldes, at patienterne i disse studier måtte anvende tillægsbehandling med lokalsteroider i modsætning til i nemolizumab-studierne.

I ansøgers NMA er der ikke statistisk signifikant forskel mellem nemolizumab og dupilumab for de 3 effektmål kløe, sværhedsgrad af PN og livskvalitet. Der er heller ikke forskel på andelen, som oplever uønskede hændelser.

Hos patienter, som også havde astma (N = 51), oplevede 15,7 % en forværring af astma efter opstart af nemolizumab.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger mellem nemolizumab og dupilumab. Kun lægemiddelomkostninger er inkluderet i analysen, da øvrige omkostninger antages at være ens for begge behandlinger.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.



Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem nemolizumab og dupilumab er ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nemolizumab	Dupilumab	Forskel
Omkostninger pr. patient pr. år	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
(Lægemiddelomkostninger)			

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer ikke en budgetkonsekvensanalyse, da lægemidlerne indgår i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel nemolizumab vil opnå over de næste fem år.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Prurigo nodularis.....	9
1.3	Nemolizumab	10
1.4	Nuværende behandling	10
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning	11
2.2	Kliniske studier.....	12
2.2.1	NCT03181503.....	12
2.2.2	OLYMPIA 1 & 2	13
2.2.3	LIBERTY-PN PRIME og PRIME2	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	14
2.3.1	Population.....	15
2.3.2	Intervention	17
2.3.3	Komparator	17
2.3.4	Effektmål.....	17
2.4	Sammenligning af effekt	18
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	18
2.4.2	Oversigt over effektestimater	19
2.4.3	Kløe (WI-NRS).....	20
2.4.4	Sværhedsgrad (IGA)	22
2.4.5	Livskvalitet (DLQI)	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed	23
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	26
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	26
3.1	Analyseperspektiv	26
3.2	Omkostninger	26
3.2.1	Lægemiddelomkostninger	27
3.3	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	28
3.4	Resultater.....	29
3.4.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	29
3.4.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	29
4.	Budgetkonsekvenser.....	29
5.	Referencer	30
6.	Sammensætning af fagudvalg	32



7.	Versionslog.....	33
1.	Bilag	34



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 32.



Begreber og forkortelser

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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nemolizumab til behandling af voksne patienter med moderat til svær prurigo nodularis, som er kandidater til systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Galderma, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 12. februar 2025.

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

1.2 Prurigo nodularis

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

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

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

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

Medicinrådet anslår, at der aktuelt er omkring 1100 patienter med PN i Danmark, heraf ca. 120 med moderat til svær PN, som alle vil være kandidater til systemisk behandling. En del af patienterne vil allerede være i behandling med dupilumab.



Medicinrådet anslår, at ca. 60 patienter hvert år får diagnosen PN, heraf vil 20-25 have afprøvet anden systemisk behandling og dermed være kandidater til et biologisk lægemiddel. PN kan behandles i alle danske regioner.

1.3 Nemolizumab

Nemolizumab (Nemluvio) er et biologisk lægemiddel med følgende indikationer:

- voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling.
- patienter fra 12 år og ældre med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling (forventet afgørelse i Medicinrådet vedr. anbefaling i september 2025).

Nemolizumab hæmmer interleukin (IL)-31-signalering ved at binde specifikt til IL-31R α subunit. Dette hæmmer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner og kemokiner, hvilket reducerer symptomerne ved PN.

Nemolizumab gives som subkutan injektion og kan anvendes med eller uden lokalbehandling. Nemolizumab er, i modsætning til andre antistoffer til subkutan administration, et pulver som skal klargøres inden administration. Ved klargøringen blandes pulver med solvent i et lukket kammer. Det vurderes, at langt de fleste patienter kan mestre dette, således at selvadministration er mulig.

Den anbefalede dosis til voksne med moderat til svær PN:

- Kropsvægt < 90 kg: startdosis 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge
- Kropsvægt $\geq$ 90 kg: startdosis 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 60 mg hver 4. uge

Nemolizumab er ikke et orphan drug, og har ikke været igennem accelerated assessment i EMA.

1.4 Nuværende behandling

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

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



- Kombination af lokale og systemiske behandlinger efter behov.

Medicinrådet antager, at følgende behandlinger anvendes til patienter med moderat til svær PN i dansk klinisk praksis:

- Som lokalbehandling anvendes hyppigst stærkt virkende (gruppe III-IV) topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme, evt. under okklusion, dvs. indpakket), lysterapi, zinklimbandage og steroid injektion. Langvarigt brug af nogle lokalbehandlinger kan give bivirkninger, fx hudatrofi (fortynding af huden) ved steroidcreme. Hos patienter med moderat til svær PN er effekten af lokalbehandling ofte utilstrækkelig og må suppleres med systemisk behandling.
- Som systemisk behandling anvendes hyppigst methotrexat og til svær PN thalidomid. Thalidomid kan kun anvendes i en begrænset periode, da det kan forårsage irreversibel neuropati (nervebetændelse). Begge lægemidler anvendes off-label til patienter med PN. Det anslås, at ca. 30 % oplever effekt af disse behandlinger [3].
- Dupilumab er anbefalet af Medicinrådet (2023) til systemisk behandling af patienter med moderat til svær PN med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og mindst en anden systemisk behandling afprøvet i mindst tre måneder. Dupilumab administreres som subkutan injektion.

Hvorvidt behandlingseffekten er tilstrækkelig, vurderes løbende ud fra kløe, livskvalitet, PN-sværhedsgrad (antal noduli) samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. [Kriterier for opstart, monitorering og seponering](#) fremgår af Medicinrådets hjemmeside.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteraturgennemgang for at identificere kliniske forsøg til sammenligning af effektivitet og sikkerhed af intervention (nemolizumab) og komparator (dupilumab).

De studier, som Medicinrådet har anvendt i vurderingen, fremgår af Tabel 1.



2.2 Kliniske studier

Tabel 1. kliniske studier, som indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed af nemolizumab sammenlignet med dupilumab

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
[NCT03181503]	Voksne med moderat til svær PN	s.c. nemolizumab 0,5 mg/kg kropsvægt hver 4. uge	Placebo	Kløe PN-læsioner (antal noduli) Livskvalitet
OLYMPIA 1 [8] [NCT04501666]		s.c. nemolizumab 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge ved kropsvægt <90 kg og 60 mg hver 4. uge ved kropsvægt ≥ 90 kg		Søvn
OLYMPIA 2 [9] [NCT04501679]				
LIBERTY-PN PRIME [10] [NCT04183335]	Voksne med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling*	s.c. dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1, derefter 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling	Placebo + lokalbehandling [^]	Kløe PN-læsioner (antal noduli) Livskvalitet Søvn
PRIME2 [10] [NCT04202679]				

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

[^]Fugtighedscreme, *low to medium potent* topikale glukokortikoider (TCS), topikale calcineurininhibitorer (TCI), lysterapi og zinklimbandage.

2.2.1 NCT03181503

Studiet er en multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe, fase 2-undersøgelse, der involverede patienter med moderat til svær prurigo nodularis gennem mindst 6 mdr. (mindst 20 noduli, svær kløe svarende til NRS ≥7). Undersøgelsen blev udført på centre i Østrig, Frankrig, Tyskland, Polen og USA.

Behandling blev tildelt centralt via Interactive Response Technology (IRT). Alle kvalificerede deltagere blev tilfældigt tildelt en af de to behandlingsgrupper (nemolizumab 0,5 mg/kg eller placebo) i forholdet 1:1 ved baseline. Randomisering blev stratificeret efter atopisk historik (ja/nej). I alt blev 70 patienter randomiseret, med 34 patienter i nemolizumab-gruppen og 36 i placebogruppen.

Patienterne fik ikke samtidig lokalbehandling, men kunne få *rescue*-behandling efter dag 29 ved behov. *Rescue*-behandling var i første omgang antihistaminer, og ved behov for yderligere, TCS (*mid-potency*). Patienter med behov for *rescue*-behandling blev betragtet som ikke-responder for binære effektmål og *last observation carried forward* (LOCF) for kontinuerte effektmål.



Det primære effektmål er kløe (ændring fra baseline) ved uge 4. Sekundære effektmål inkluderer kløe ved uge 16 samt PN-sværhedsgrad (IGA).

2.2.2 OLYMPIA 1 & 2

OLYMPIA 1 & 2 har samme studiedesign, fraset behandlingsvarigheden (24 uger i OLYMPIA 1 og 16 uger i OLYMPIA 2). De er begge fase 3, multicenter, dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede parallelgruppeundersøgelser.

I de to studier indgik i alt 560 patienter i alderen 18 år og ældre med moderat til svær PN, defineret som svær pruritus (IGA score ≥ 3 , PP-NRS ≥ 7 på en skala fra 0 til 10) og mindst 20 nodulære læsioner. Der var ikke kriterier vedrørende tidligere behandlinger. Patienter med ikke-velbehandlet astma blev ekskluderet. Randomiseringen var stratificeret efter atopisk historik (ja/nej).

Patienterne blev randomiseret 2:1 ved hjælp af en interaktiv responsteknologi og stratificeret efter baselinekropsvægt (<90 kg og ≥ 90 kg) til at modtage subkutane injektioner af nemolizumab eller placebo hver 4. uge. Ved behov kunne *rescue*-behandling, i form af først TCS eller TCI og ved yderligere behov systemiske kortikoider, anvendes.

De ko-primære endepunkter for effekt var andelen af patienter med forbedring på mindst 4 point på WI-NRS samt andelen af deltagere med forbedring af PN-sværhedsgrad til stadie 0 eller 1 (svarende til 0-5 noduler) samt en forbedring på mindst 2 point fra baseline. Sekundære endepunkter inkluderede livskvalitet og søvn.

2.2.3 LIBERTY-PN PRIME og PRIME2

PRIME og PRIME2 har samme studiedesign, fraset det primære effektmål (reduktion af kløe), som i PRIME er målt ved uge 24 og i PRIME2 ved uge 12. De er begge fase 3, multicenter, dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede parallelgruppeundersøgelser med behandling i 24 uger.

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

Forud for randomisering var der en screeningsperiode på 2-4 uger, og efter de 24 ugers behandling var der 12 ugers opfølgning. Patienterne fik enten dupilumab 600 mg (to injektioner af 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge administreret som en subkutan injektion eller matchende placebo. Alle patienter fik desuden lokalbehandling, hvilket indebar følgende, efter behov: fugtighedscreme, *low to medium potent* topikale glukokortikoider (TCS), topikale calcineurininhibitorer (TCI), lysterapi og zink-forbindinger. Ved behov kunne *rescue*-behandling i form af *high potency* eller *superpotent* TCS eller TCI anvendes (svarende til stærkt virkende/potent i dansk terminologi).



Det primære endepunkt for effekt var andelen af patienter med forbedring på mindst 4 point på WI-NRS. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af deltagere med forbedring af PN-sværhedsgrad til stadie 0 eller 1 (svarende til 0-5 noduler), livskvalitet, hudsmerte, søvn og mentalt helbred.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling	Populationen i ansøgningen er bredere end i dansk klinisk praksis, hvor det er et kriterie for opstart med et biologisk lægemiddel, at der er utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og mindst en anden systemisk behandling afprøvet i mindst tre måneder.	Voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling
Intervention	s.c. nemolizumab 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge ved kropsvægt < 90 kg og 60 mg hver 4. uge ved kropsvægt ≥ 90 kg	Interventionen svarer til forventet brug i dansk klinisk praksis, hvor der dog også anvendes lokalbehandling*.	s.c. nemolizumab 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge ved kropsvægt < 90 kg og 60 mg hver 4. uge ved kropsvægt ≥ 90 kg samt lokalbehandling*
Komparator	s.c. dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling*	Dosis og administration af dupilumab svarer til dansk klinisk praksis, hvor dosis dog potentielt kan reduceres for nogle patienter. Lokalbehandlingen svarer ikke helt til dansk praksis, hvor der anvendes stærkere TCS.	s.c. dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling*
Effektmål	Kløe, PN-sværhedsgrad, livskvalitet	Effektmålene svarer til monitorering i dansk klinisk praksis og er passende til vurdering af effekt.	

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



2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af bilag 1. I det følgende beskrives de karakteristika hvor der er forskelle mellem studierne og/eller sammenlignet med dansk klinisk praksis.

Tidligere behandling

Patienter i dansk klinisk praksis vil være kandidater til biologisk behandling ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling samt mindst en anden systemisk behandling (oftest methotrexat).

Kravet vedr. utilstrækkelig effekt af **lokalbehandling** svarer til populationen i dupilumab-studierne, hvor alle patienterne tidligere havde fået højpotent TCS (og 9-14 % havde fået TCI), mens kun 56-79 % af patienterne i nemolizumab-studierne tidligere havde fået lokalbehandling ved baseline.

Mellem 34 % og 63 % havde tidligere fået systemisk behandling i nemolizumab-studierne, mens 60-70 % af patienterne i dupilumab-studierne tidligere havde fået **systemisk behandling**, størstedelen antihistaminer (48-59 %) og 15-20 % systemiske kortikosteroider. I dansk praksis anslås, at knap halvdelen af alle patienter med PN (alle sværhedsgrader) har fået systemisk behandling, ca. 20 % har fået antihistaminer og ca. 30 % methotrexat. Det er ikke muligt at dokumentere forbruget hos patienter med moderat til svær PN, men type og fordeling af tidligere systemisk behandling er formentlig anderledes i studiepopulationen sammenlignet med patienter i dansk praksis, som vil være kandidater til biologisk behandling.

Jf. [Medicinrådets anbefaling vedr. dupilumab til PN](#) findes subgruppeanalyser opdelt på tidligere systemisk behandling, hvilket ikke gør en forskel for resultaterne. Dermed vurderer Medicinrådet, at resultaterne fra nemolizumab-studierne, hvor patienterne i mindre grad har fået tidligere systemisk behandling, i tilstrækkelig grad kan forventes at gælde ved anvendelse af nemolizumab i dansk klinisk praksis.

Samtidig lokalbehandling

Dupilumab blev givet sammen med lokalbehandling i PRIME-studierne, dog i mindre potent form end i dansk klinisk praksis. I OLYMPIA-studierne blev nemolizumab givet som monoterapi. Dermed blev der ikke systematisk givet lokalbehandling, selv om det var tilladt i studierne. I dansk klinisk praksis vil man ved opstart med biologisk behandling altid fortsætte med lokalbehandling. Ved opnåelse af fuld effekt kan der reduceres i lokalbehandling, herunder lokalsteroider, som har bivirkninger ved længere tids brug.

Alder

Patienterne i både nemolizumab- og dupilumab-studierne er formentlig yngre (47-60 år) sammenlignet med populationen i dansk klinisk praksis, baseret på danske observationelle studier, hvor størstedelen af patienterne var over 60 år. Det vurderes ikke at have afgørende betydning for resultaterne.



Etnicitet

Der er godt 30 % asiater i dupilumab-studierne og 2-15 % i nemolizumab-studierne. Hudfarve og etnicitet kan have betydning for eksem-mønstret. Det vurderes dog ikke at have afgørende betydning for resultaterne, da den kløelindrende effekt af dupilumab er stort set ens hos asiater og kaukasere (henholdsvis 59 og 61 % i dupilumab-studierne). Dette antages også at gælde for nemolizumab.

Kropsvægt

Den gennemsnitlige kropsvægt er lidt højere for patienter i nemolizumab-studierne (80-87 kg) sammenlignet med dupilumab-studierne (71-75 kg). Gennemsnitsvægten for voksne i Danmark er ca. 73 kg. Idet nemolizumab har forskellig dosering afhængig af vægt (over og under 90 kg), og gennemsnittet ligger under 90 kg, vurderes forskellene i kropsvægt ikke af væsentlig betydning for vurderingen.

Søvnkvalitet

Den patientrapporterede påvirkning af søvn er omkring 7 på en skala fra 0-10 (hvor 10 er værst) for patienter i nemolizumab-studierne. I dupilumab-studierne er søvnkvaliteten også målt på en skala fra 0-10, men hvor 0 er værst. Her er den gennemsnitlige score omkring 4. Dermed tyder det på, at søvnpåvirkningen hos patienter i de kliniske studier ikke adskiller sig væsentligt.

Varighed af PN

I nemolizumab-studierne er den gennemsnitlige varighed af PN 87-109 måneder, svarende til 7-9 år. I dupilumab-studierne har patienterne i gennemsnit haft PN i kortere tid, 5-6 år. Patienter i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til biologisk behandling, vil typisk have haft PN i 4-5 år.

Medicinrådets vurdering af population

Studiepopulationerne fra nemolizumab- og dupilumab-studierne er forskellige på flere punkter, hvoraf nogle kan have betydning for sammenligningen af resultaterne for effekt af de to lægemidler.

Patienterne i nemolizumab-studierne har ikke fået lige så meget tidligere behandling, men har haft PN i længere tid. Patienterne er dermed underbehandledede. Desuden gives nemolizumab som monoterapi, hvilket også giver et dårligere udgangspunkt for at opnå effekt end ved samtidig lokalbehandling, som gives ved dupilumab.

Patienterne i dupilumab-studierne svarer bedst til patienter i dansk klinisk praksis, dog er den lokalbehandling patienterne får mindre potent end samtidig lokalbehandling i dansk klinisk praksis.

I vurderingen af nemolizumab sammenlignet med dupilumab, samt i vurderingen af om de samme resultater kan forventes i dansk klinisk praksis, har Medicinrådet taget højde for de usikkerheder, som forskellene i baselinekarakteristika medfører.



2.3.2 Intervention

s.c. nemolizumab 60 mg (2 x 30 mg), efterfulgt af 30 mg hver 4. uge ved kropsvægt < 90 kg og 60 mg hver 4. uge ved kropsvægt > 90 kg

Medicinrådets vurdering af intervention

Administration og dosering af nemolizumab svarer til forventet brug i dansk klinisk praksis. I nemolizumab-studierne får patienterne dog ikke samtidig lokalbehandling, hvilket er standard i dansk klinisk praksis. Effekten af behandlingen i nemolizumab-studierne kan dermed være dårligere end forventet i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

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

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

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

Medicinrådets vurdering af komparator

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

Lokalbehandlingen svarer ikke helt til dansk praksis, hvor der anvendes stærkere TCS. Dermed er lokalbehandlingen i studierne mindre effektiv sammenlignet med dansk praksis. .

2.3.4 Effektmål

Vurderingen er baseret på data for:

- Maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer, vurderet af patienten på en numerisk rangskala (*Worst Intensity-Numerical Rating Scale*, WI-NRS eller *Peak Pruritus-Numerical Rating Scale*, PP-NRS). Skalaen går fra 0-10, hvor 0 er 'ingen kløe' og 10 er 'værest tænkelige kløe'. Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) ved kronisk kløe synes at være afhængig af baselineværdien [11]. Således er MKRF: mindst 4,56 for NRS > 9, mindst 3,65 for NRS 7 til < 9, mindst 1,34 for NRS 3 til < 7). Da baseline WI-NRS i de kliniske studier ligger omkring 8, vurderer Medicinrådet, at



MKRF er 3,65, og accepterer dermed, at NRS-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 -points forbedring fra baseline.

- Sværhedsgrad af PN, vurderet af klinikeren ud fra det tilnærmede antal noduli (*Investigators Global Assessment*, IGA). Skalaen går fra 0-4, hvor 0 er ingen PN, 1 er næsten ingen, 2 er mild, 3 er moderat, og 4 er svær PN. IGA er dermed et mål for sværhedsgraden af PN, vurderet af den behandlende kliniker. MKRF er ikke specificeret for dette effektmål.
- Livskvalitet, vurderet på baggrund af patientens besvarelse af spørgeskemaet *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og behandling heraf. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [12]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. Et fald i scoren indikerer således en forbedring af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [13,14] i gennemsnitlig ændring fra baseline.
- Sikkerhed, vurderet ud fra andelen af patienter med uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har fundet de beskrevne effektmål tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed af nemolizumab til PN.

Kløe anvendes som det primære effektmål i klinisk praksis, da kløe er den markør, som hurtigst indikerer behandlingsrespons. Det tager længere tid før huden/noduli ændres synligt, og især når effektmålet er defineret som andel, der opnår IGA sværhedsgrad 0-1, som er ingen eller næsten ingen læsioner af huden. For nogle patienter med moderat til svær PN vil det tage lang tid at opnå dette effektmål, og nogle opnår det aldrig. Reduktion af kløe vil alligevel gøre en stor forskel for disse patienter. Effektmålene kan derfor understøtte hinanden.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Der findes ingen direkte sammenlignende forsøg mellem nemolizumab og dupilumab, derfor har ansøger udført en netværksmetaanalyse (NMA) med indirekte sammenligninger baseret på resultaterne fra studierne i Tabel 1.

Ansøger har præsenteret resultater for ITT-populationerne med forskellige kriterier for håndtering af manglende data.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer ansøgers analysemetode. Da konklusionerne ikke adskiller sig afhængigt af håndtering af manglende data, præsenteres kun de effektestimater fra de kliniske studier (Tabel 4), som er håndteret ved:

- For binære effektmål: patienter, som fik *rescue*-behandling, eller hvor opfølgingsdata manglede, blev defineret som non-responders.
- For kontinuerte effektmål: effektdata efter *rescue*-behandling blev behandlet som manglende data og imputeret ved *worst-observation carried forward* (WOCF).

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3. Effektestimater fra de kliniske studier vedr. nemolizumab (OLYMPIA) og dupilumab (PRIME).

Effektmål uge 16 (OLYMPIA)/uge 12 (PRIME)	OLYMPIA-studierne		PRIME-studierne	
	Nemolizumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
Reduktion af kløe (NRS ≥ 4), n/N (%)	111/190 (58)	16/96 (17)	38/75 (51)	13/76 (17)
	103/183 (56)	19/91 (21)	35/78 (45)	16/82 (20)
		Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:
		41 %-point		34 %-point
		35 %-point		25 %-point
Reduktion af sværhedsgrad (IGA 0-1), n/N (%)	50/190 (26)	7/96 (7)	-	-
	69/183 (38)	10/91 (11)		
		Forskel fra placebo:		
		19 %-point		
		27 %-point		
Livskvalitet (DLQI cfb), point (SE)	-8,6 (0,6) n = 190	-2,2 (0,9) n = 96	-12,0 (1,0) n = 75	-5,8 (1,0) n = 76
	-8,9 (0,7) n = 183	-0,8 (0,9) n = 91	-13,2 (1,2) n = 78	-6,8 (1,2) n = 82
		Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:
		0,3 point		0 point
		0,2 point		

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



Effektmål, uge 24	OLYMPIA 1		PRIME-studierne	
	Nemolizumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
Reduktion af kløe (NRS ≥ 4), n (%)	78/190 (41)	6/96 (6)	45/75 (60)	14/76 (18)
			45/78 (58)	16/82 (20)
	Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:	
	35 %-point		42 %-point	
			38 %-point	
Reduktion af sværhedsgrad (IGA 0-1), n (%)	58/190 (31)	9/96 (9)	36/75 (48)	14/76 (18)
			35/78 (45)	13/82 (16)
	Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:	
	22 %-point		30 %-point	
			29 %-point	
Livskvalitet (DLQI cfb), point (SE)	-9,0 (0,6) n = 190	-0,6 (0,9) n = 96	-12,0 (1,0) n = 75	-5,8 (1,1) n = 76
			-13,2 (1,2) n = 78	-7,1 (1,1) n = 82
	Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:	
	0,3 point		0,1 point	
			0,1 point	

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

	OLYMPIA 1		OLYMPIA 2		PRIME		PRIME 2	
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
Rescue-behandling	6 %	20 %	5 %	15 %	7 %	21 %	8 %	24 %
	Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:		Forskel fra placebo:	
			14 %-point				14 %-point	
			10 %-point				16 %-point	

2.4.3 Kløe (WI-NRS)

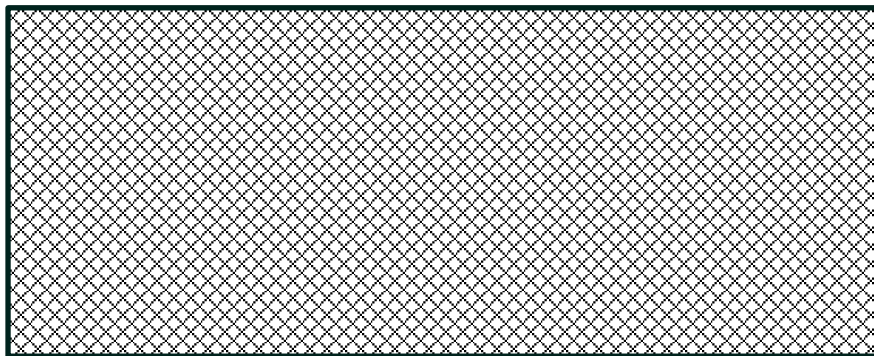
Kløe anvendes som det primære effektmål i klinisk praksis, da kløe er den markør, som hurtigst indikerer behandlingsrespons.



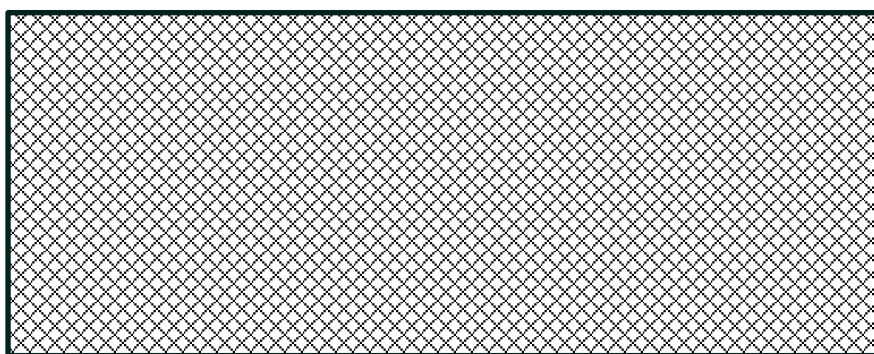
Ved uge 12-16 er der flere, som opnår mindst 4-points reduktion af kløe med nemolizumab (56-58 %) sammenlignet med dupilumab (45-51 %), mens placeboresponset er på samme niveau (17-20 %).

Ved uge 24 er der færre, som opnår mindst 4-points reduktion af kløe med nemolizumab (41 %) sammenlignet med dupilumab (58-60 %). Her er placeboresponset dog fortsat på knap 20 % i dupilumab-studierne, mens det er reduceret til 6 % i nemolizumab-studierne. Det vedvarende høje placeborespons i dupilumab-studierne kan skyldes, at patienterne i disse studier måtte anvende tillægsbehandling med lokalsteroider i modsætning til i nemolizumab-studierne.

Resultatet af ansøgers NMA for effektmålet kløe (andel, som opnår forbedring på mindst 4 point) fremgår af Figur 1. Der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten af de 2 lægemidler, hverken ved uge 12/16 (OR [redacted]) eller uge 24 (OR [redacted]).



Figur 1. Ansøgers NMA til sammenligning af nemolizumab og dupilumab vedr. effektmålet kløe (andel, som opnår forbedring på mindst 4 point) ved uge 12/16



Figur 2. Ansøgers NMA til sammenligning af nemolizumab og dupilumab vedr. effektmålet kløe (andel, som opnår forbedring på mindst 4 point) ved uge 24



Medicinrådets vurdering af effekten på kløe

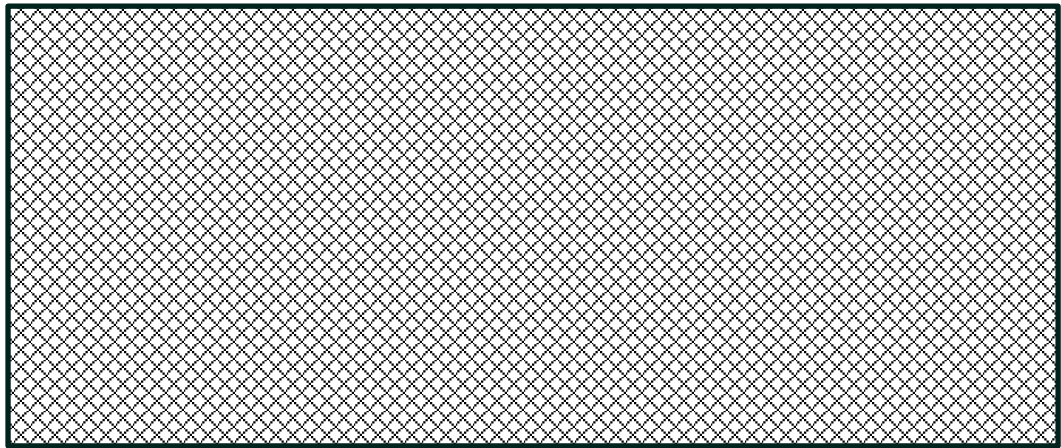
Medicinrådet vurderer, at nemolizumab har lige så god effekt på kløe ved PN som dupilumab. Der er ikke væsentlig forskel på andelen, som får *rescue*-behandling under behandling med henholdsvis nemolizumab og dupilumab.

2.4.4 Sværhedsgrad (IGA)

Ved uge 16 er der kun data fra nemolizumab-studierne. Her havde 26-38 % opnået IGA 0-1 med nemolizumab, mens placeboresponset var 7-11 %.

Ved uge 24 er der færre, som opnår IGA 0-1 med nemolizumab (39 %) sammenlignet med dupilumab (45-48 %). Placeboresponset er fortsat på samme niveau som ved uge 16 for nemolizumab (9 %), mens det er 16-18 % i dupilumab-studierne.

Resultatet af ansøgers NMA for effektmålet sværhedsgrad (andel, som opnår IGA 0-1) ved uge 24, fremgår af [REDACTED]. Der er ikke forskel på effekten af de 2 lægemidler (OR [REDACTED]).



Figur 3. Ansøgers NMA til sammenligning af nemolizumab og dupilumab vedr. effektmålet sværhedsgrad (andel, som opnår IGA 0-1) ved uge 24

Medicinrådets vurdering af effekten på PN-sværhedsgrad

Medicinrådet vurderer, at nemolizumab har lige så god effekt på sværhedsgraden af PN som dupilumab, da en stor del af patienterne opnår lav sygdomsaktivitet efter 24 ugers behandling, defineret som under 20 noduli. Det er ikke specificeret, hvor mange patienter, som opnår sværhedsgrad 0, defineret som fravær af noduli.

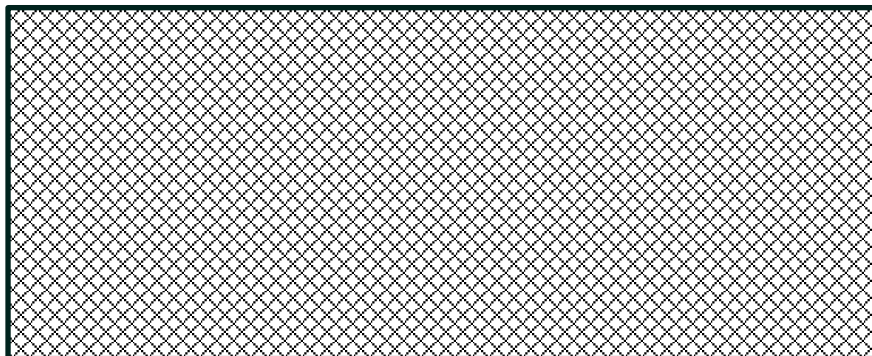
2.4.5 Livskvalitet (DLQI)

Ved uge 12/16 er den gennemsnitlige forbedring af livskvalitet ca. 9 point med nemolizumab og 12-13 point med dupilumab ud af maksimalt 30 point målt med et spørgeskema vedr. livskvalitet. Placeboresponset er dog højere ved dupilumab (6-7 point vs. 1-2 point). Ved uge 24 er forbedringerne af livskvalitet på samme niveau som ved uge 16 for alle grupperne.



Resultatet af ansøgers NMA for effektmålet livskvalitet (ændring fra baseline) fremgår af Figur 4 (kun figuren for uge 12/16 er vist). Der er ikke statistisk signifikant forskel på effekten af de 2 lægemidler, hverken ved uge 12/16

([redacted]) eller uge 24 ([redacted]).



Figur 4. Ansøgers NMA til sammenligning af nemolizumab og dupilumab vedr. effektmålet livskvalitet (DLQI ændring fra baseline) ved uge 12/16

Medicinrådets vurdering af effekten på livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at nemolizumab har lige så god effekt på patienternes livskvalitet som dupilumab.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Nemolizumab

De mest almindelige bivirkninger når Nemolizumab anvendes til indikationen atopisk dermatitis og prurigo nodularis, er type I overfølsomhed (1,1 %; omfatter nældefeber 1,0 % og angioødem 0,1 %) og reaktioner på injektionsstedet (1,2 %). Yderligere bivirkninger såsom hovedpine (7,0 %), atopisk dermatitis (4,6 %), eksem (3,8 %) og nummulat eksem (3,5 %) blev rapporteret i prurigo nodularis [15].

Der var 269 ud af i alt 404 patienter i nemolizumabgrupperne (64 %) og 134 ud af i alt 222 i placebogruyperne (60 %), som oplevede mindst 1 uønsket hændelse.

Der var 24/404 (6 %) alvorlige uønskede hændelser under behandling med nemolizumab (1 tilfælde af bullous pemphigoid), og 18/222 (8 %) i placebogruyperne. Der var ingen dødsfald.

Forværring af astma

Hos patienter med PN med præeksisterende astma (n=51), oplevede 8 (15,7 %) patienter en forværring af astma efter opstart af nemolizumab, hvoraf 5 havde en kropsvægt på over 90 kg og fik 60 mg nemolizumab hver fjerde uge.

De fleste hændelser med forværring af astma forekom inden for de første to måneder efter behandlingsopstart, og alle var rapporteret som af mild eller moderat sværhedsgrad. De fleste patienter oplevede en enkelt hændelse med forværring af



astma i løbet af behandlingen, og hændelsen blev håndteret med standard astmamedicin (inhalatorer) uden brug af systemiske steroider. Ingen førte til permanent behandlingsophør. Forekomsten af forværring af astma steg ikke med længerevarende eksponering for nemolizumab (op til uge 52).

Patienter med en forværring af astma, som krævede hospitalsindlæggelse i de foregående 12 måneder, patienter med ukontrolleret astma i løbet af de foregående 3 måneder og patienter med en aktuel sygehistorie med KOL og/eller kronisk bronkitis, var udelukket fra kliniske forsøg. Der foreligger ingen oplysninger om nemolizumabs effekt eller sikkerhed hos disse patienter.

Eksematøse reaktioner

Hos patienter med PN blev der hyppigere indberettet eksematøse reaktioner, såsom atopisk dermatitis (4,6 %), nummulat eksem (3,5 %) eller eksem uden nærmere specifikation (3,8 %), hos patienter behandlet med nemolizumab sammenlignet med patienter behandlet med placebo. De eksematøse reaktioner var milde eller moderate i sværhedsgrad og de fleste kunne håndteres ved lokalbehandling. Atopisk eksem førte til seponering af behandling med nemolizumab hos 2 (0,5 %) patienter. Patienter over 65 år havde en højere rate af eksematøse reaktioner.

Dupilumab

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

De hyppigste TEAE blandt patienterne, som fik dupilumab inkluderede forkølelse, hovedpine, herpesinfektion (herunder oral og zoster) og konjunktivitis (øjenbetændelse).

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

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

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

Sammenligning af nemolizumab og dupilumab

Tabel 4 er en oversigt over uønskede hændelser i de kliniske studier med henholdsvis nemolizumab og dupilumab.

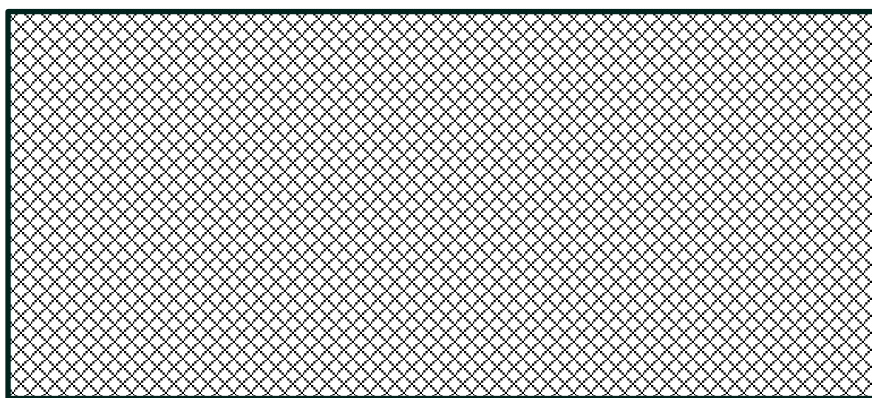


Tabel 4. Uønskede hændelser (alle randomiserede patienter, ITT-populationen)

Lægemiddel		Nemolizumab	Placebo		Dupilumab	Placebo
Patienter med mindst 1 uønsket hændelse, n/N (%)	<i>NCT03181503</i>	23/34 (68 %)	24/36 (67 %)	<i>PRIME</i>	49/75 (65 %)	42/75 (56 %)
	<i>OLYMPIA 1</i>	134/187 (72 %)	62/95 (65 %)	<i>PRIME 2</i>	42/77 (55 %)	38/82 (46 %)
	<i>OLYMPIA 2</i>	112/183 (61 %)	48/91 (53 %)			
Patienter med mindst 1 alvorlig uønsket hændelse, n/N (%)*	<i>NCT03181503</i>	4/34 (12%)	3/36 (8 %)	<i>PRIME</i>	5/75 (6,7 %)	6/75 (8 %)
	<i>OLYMPIA 1</i>	16/187 (9 %)	10/95 (11 %)	<i>PRIME 2</i>	2/77 (2,6 %)	2/82 (2,4 %)
	<i>OLYMPIA 2</i>	4/186 (2 %)	5/91 (6 %)			
Behandlingsophør, uanset årsag, n/N (%)	<i>NCT03181503</i>	3/34 (9 %)	7/36 (20 %)	<i>PRIME</i>	1/75 (1 %)	16/75 (21 %)
	<i>OLYMPIA 1</i>	24/190 (13 %)	13/96 (4 %)	<i>PRIME 2</i>	2/77 (3 %)	25/82 (31 %)
	<i>OLYMPIA 2</i>	9/183 (5 %)	3/91 (3 %)			
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n/N (%)	<i>NCT03181503</i>	2/34 (6 %)	2/36 (6 %)	<i>PRIME</i>	0	2/75 (3 %)
	<i>OLYMPIA 1</i>	9/187 (5 %)	4/95 (4 %)	<i>PRIME 2</i>	0	1/82 (1 %)
	<i>OLYMPIA 2</i>	4/183 (2 %)	5/91 (2 %)			

*Eneste alvorlige uønskede hændelse, som forekommer hos >5 % er atopisk eksem (i placebogruppen i NCT03181503)

Resultatet af ansøgers NMA for uønskede hændelser fremgår af Figur 5. Der ikke er forskel på forekomsten af uønskede hændelser under behandling med de 2 lægemidler i de kliniske studier (OR [REDACTED]).



Figur 5. Ansøgers NMA til sammenligning af nemolizumab og dupilumab vedr. uønskede hændelser, som er opstået i behandlingsperioden i de kliniske studier

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der ikke er nogen væsentlige forskelle i sikkerhed ved brug af nemolizumab og dupilumab. De fleste af bivirkningerne er reversible ved ophør af behandlingen.

Til patienter, som er diagnosticeret med både astma og prurigo nodularis, anbefales det at anvende dupilumab.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentlige usikkerheder i datagrundlaget:

- Typen af TCS, der gives som lokalbehandling, er i dupilumab-studierne mindre effektiv end TCS i dansk klinisk praksis. I nemolizumab-studierne gives ikke samtidig lokalbehandling. Derfor er det usikkert hvorvidt effekten af både nemolizumab og dupilumab vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor patienterne har fået stærkere virkende TCS og dermed har et andet udgangspunkt.
- En del af patienterne i dupilumab-studierne havde tidligere fået stærkere virkende TCS, men skulle ophøre med dette 3 måneder forud for randomiseringen. I nemolizumab-studierne har kun 56-79 % fået lokalbehandling ved baseline.

Medicinerådet vurderer at effekten potentielt kunne være anderledes, hvis lokalbehandlingen svarede til praksis i Danmark, men ikke i en grad så det har betydning for at lægemidlerne ligestilles.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger mellem nemolizumab og dupilumab.

3.1 Analyseperspektiv

Tidshorisonten for analysen er 2 år og omkostningerne er diskonteret med 3,5 % i det andet år.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers analyseperspektiv. Medicinerådet er enig i valget om en omkostningsminimeringsanalyse, da effekten og sikkerhedsprofilen vurderes at være ligeværdige jf. afsnit 2.4 og 2.5. Samtidig accepterer Medicinerådet ansøgers valg af en tidshorisont på 2 år, da omkostningerne adskiller sig markant mellem år 1 og 2, men at udgifterne efter år 2 vil være sammenlignelige med udgifterne i år 2.

3.2 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger kun lægemiddelomkostninger, da ansøger antager, at alle andre omkostninger relateret til behandlingerne er ens for begge behandlinger.

Medicinerådets vurdering af inkluderede omkostninger

Medicinerådet accepterer de omkostninger, som ansøger har inkluderet i analysen.



Dog bemærker Medicinrådet, at nemolizumab administreres en smule anderledes end dupilumab jf. afsnit 1.3, hvilket kan betyde, at en lidt større andel af patienterne vil have behov for hjælp til administration af nemolizumab sammenlignet med dupilumab. Dette vurderes dog at have minimal indflydelse på omkostningerne, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

3.2.1 Lægemiddelomkostninger

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

I beregninger til lægemiddelomkostningerne anvender ansøger doser for nemolizumab, dupilumab og lokalbehandling som beskrevet i Tabel 2. Samtidig inkluderer ansøger kun omkostninger til lokalbehandling for patienter, som behandles med dupilumab. Ansøger antager, at ingen patienter vejer over 90 kg og dermed, at ingen af patienterne kræver en forhøjet dosis af nemolizumab.

I den sundhedsøkonomiske model antager ansøger, at 42 % af patienterne behandlet med nemolizumab og dupilumab vil ophøre behandling efter hhv. 16 og 24 uger grundet manglende respons på behandlingen. Denne antagelse er baseret på data fra OLYMPIA 1- og 2-studierne, hvor 42,6 % af patienterne behandlet med nemolizumab ikke opnåede en forbedring på ≥ 4 point i PP-NRS ved uge 16. Ansøger antager, at andelen af patienter, som ikke oplever en forbedring er ens for dupilumab og nemolizumab. Dog antager ansøger, at effekten af dupilumab først evalueres efter 24 uger jf. EMA's produktresumé [16], hvilket er baseret på responsrater fra dupilumab-studierne, hvor ca. 40 % ikke har opnået respons med dupilumab ved uge 24

Lægemiddelspild forbundet med administration af nemolizumab, dupilumab og lokalbehandling er ikke inkluderet ved brug af ansøgers tilgang.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis ikke ville blive behandlet med nemolizumab uden samtidig lokalbehandling. Derfor antages samme omkostninger til lokalbehandling for begge lægemidler, og disse omkostninger ekskluderes for dupilumab-armen.

Samtidig har Medicinrådet ændret antagelsen om, at ingen patienter vejer over 90 kg til at 25 % af patienterne vejer over 90 kg. Medicinrådet foretager desuden en følsomhedsanalyse, hvor andelen ændres til hhv. 20 % og 30 %.

I modellen benyttes forskellige tidspunkter for, hvornår patienterne ophører behandling grundet manglende respons afhængig af, om patienterne behandles med nemolizumab eller dupilumab, da de kliniske studier har opgjort effekten på forskellige tidspunkter. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor ophør af behandling for begge lægemidler sker efter 24 uger da effekten af lægemidlerne antages at være ens.



Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om, at der ikke er forbundet spild med administrationen af lægemidlerne. Dog bemærker Medicinrådet, at der kan være spild forbundet med administrationen af lokalbehandlingen, men siden lokalbehandling er ændret til både at være tilskrevet nemolizumab og dupilumab accepterer Medicinrådet antagelsen.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 5.

Tabel 5. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (Maj, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Nemolizumab	30 mg	1	■	Amgros
Dupilumab	300 mg	2	■	Amgros
Betamethason	300 mg	2	■	Amgros
Mometason	1,0 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Clobetasol	1,0 mg/g	100 g	■	Amgros
Tacrolimus	0,5 mg/g	100 g	■	Amgros
Pimecrolimus	1,0 mg/g	60 g	■	Amgros

3.3 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Udgifter til lokalbehandling i dupilumab-armen.	Inkluderet	Ekskluderet	3.2.1
Andelen af patienter, som vejer over 90 kg.	0 %	25 %	3.2.1



3.4 Resultater

3.4.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem nemolizumab og dupilumab er ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år. De inkrementelle omkostninger baserer sig udelukkende på forskel i lægemiddelomkostningerne.

Tabel 7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nemolizumab	Dupilumab	Forskel
Omkostninger pr. patient pr. år	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
(Lægemiddelomkostninger)			

3.4.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne for den sundhedsøkonomiske analyse er ikke behæftet med væsentlige usikkerheder. Dog har Medicinrådet foretaget en sensitivitetsanalyse, hvor andelen af patienter, som vejer over 90 kg, ændres fra 25 % til hhv. 20 % og 30 %. Ved at ændre andelen til 20 % falder de inkrementelle omkostninger til ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år og stiger til ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år ved 30 %.

I følsomhedsanalysen, hvor patienter, som ikke oplever respons på lægemidlet, stopper behandling efter 24 uger for både dupilumab og nemolizumab, ændres de inkrementelle omkostninger til at være ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år.

4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da lægemidlerne indgår i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel nemolizumab vil opnå over de næste fem år.



5. Referencer

1. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1059–65.
2. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):457-463.e5.
3. Todberg T, Zachariae C, Skov L. Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00119.
4. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):550–7.
5. Pereira MP, Basta S, Moore J, Ständer S. Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2224–9.
6. Gründel S, Pereira MP, Storck M, Osada N, Schneider G, Ständer S, et al. Analysis of 325 Patients with Chronic Nodular Prurigo: Clinics, Burden of Disease and Course of Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(16):adv00269.
7. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*. 2020;5(4):e42–e42.
8. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Efficacy and Safety of Nemolizumab in Patients With Moderate to Severe Prurigo Nodularis: The OLYMPIA 1 Randomized Clinical Phase 3 Trial. *JAMA Dermatol*. 2025;161(2):147.
9. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2023;389(17):1579–89.
10. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023;29(5):1180–90.
11. Riepe C, Osada N, Reich A, Augustin M, Zeidler C, Ständer S. Minimal Clinically Important Difference in Chronic Pruritus Appears to be Dependent on Baseline Itch Severity. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1288–90.
12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.



13. 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.
14. Shiklar 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. [nemluvio-epar-product-information_da](#).
16. [dupixent-epar-product-information_en](#).



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Forperson	Indstillet af
Kristian Fredløv Mose <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Stine Maria Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Themstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Birgitte Brock* <i>Cheflæge</i>	Region Hovedstaden
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Christine Munch Westergaard <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



1. Bilag

Bilag 1 - baselinekarakteristika

Tabel 8. Baselinekarakteristika for patienter i de kliniske studier som indgår i Medicinrådets vurdering af nemolizumab sammenlignet med dupilumab til behandling af moderat til svær prurigo nodularis

	NCT03181503		OLYMPIA 1		OLYMPIA 2		LIBERTY-PN PRIME		PRIME2	
	Nemolizumab (N=34)	Placebo (N=36)	Nemolizumab (N=190)	Placebo (N=96)	Nemolizumab (N=183)	Placebo (N=91)	Dupilumab (n=75)	Placebo (N=76)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)
Mean age (SD), years	59.7 (13.2)	52.4 (17.5)	57.5 (12.8)	57.6 (13.4)	53.7 (14.4)	50.8 (15.0)	49.2 (17.4)	51.1 (15.8)	51.0 (15.8)	46.7 (15.2)
Gender, no. of females (%)	19 (56)	22 (61)	110(57.9)	56(58.3)	113 (61.7)	55 (60.4)	52 (69.3)	48 (63.2)	52 (66.7)	51 (62.2)
Race										
White, no. (%)	33 (97)	35 (97)	160(84.2)	81(84.4)	147 (80.3)	68 (74.7)	35 (46.7)	45 (59.2)	48 (61.5)	48 (58.5)
Black, no. (%)	1 (3)	1 (3)	18(9.5)	10(10.4)	5 (2.7)	7 (7.7)	8 (10.7)	3 (3.9)	3 (3.8)	5 (6.1)
Asian, no. (%)	–	–	10(5.3)	2(2.1)	23 (12.6)	14 (15.4)	29 (38.7)	25 (32.9)	25 (32.1)	27 (32.9)
Other, no. (%)	–	–	2(1.0)	2(2.1)	8 (4.4)	2 (2.2)	3 (4.0)	3 (4.0)	2 (2.6)	2 (2.4)
Not reported, no. (%)	–	–	0	1(1.0)						



	NCT03181503		OLYMPIA 1		OLYMPIA 2		LIBERTY-PN PRIME		PRIME2	
	Nemolizumab (N=34)	Placebo (N=36)	Nemolizumab (N=190)	Placebo (N=96)	Nemolizumab (N=183)	Placebo (N=91)	Dupilumab (n=75)	Placebo (N=76)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)
Mean body weight (SD), kg	81.6 (21.8)	80.3 (20.7)	87.1(21.8)	80.8(17.8)	79.7 (17.8)	80.8 (22.3)	75.2 (17.3)	71.4 (17.0)	73.9 (17.5)	75.0 (19.7)
Weekly average PP-NRS, mean (SD) ¹	8.4 (1.2)	8.4 (1.2)	8.5(0.9)(n=18 4)	8.4(1.0)(n=96)	8.5 (0.9)	8.4 (1.0)	8.6 (0.9)	8.3 (1.1)	8.5 (1.0)	8.5 (1.0)
Weekly average SD-NRS ² , mean (SD)	–	–	7.0 (2.4)	6.9(2.3)	7.2 (2.2)	7.3 (2.2)	4.4 (2.4)	4.3 (2.2)	4.4 (2.3)	4.2 (2.5)
Main duration of PN, (SD) ³	–	–	86.9 (85.3)	100.6 (98.6)	104.2 (100.7)	108.6 (114.9)	6.0 (7.6)	5.4 (6.2)	5.4 (6.9)	5.5 (7.0)
History of atopy n (%) ⁴	5 (15)	6 (17)	60 (31.6)	33 (34.3)	57 (31.1)	31 (34.1)	33 (44.0)	28 (38.6)	34 (43.6)	40 (48.8)
Previous therapy reported										
Topical	–	–	106 (55.8)	54 (56.3)	144 (78.7)	72 (79.1)	74 (98.7)	76 (100)	78 (100)	82 (100)
Systemic	–	–	81 (42.6)	33 (34.4)	104 (56.8)	57 (62.6)	53 (70.7)	52 (68.4)	49 (62.8)	52 (63.4)
Other	–	–	22 (11.6)	5 (5.2)	–	–	–	–	–	–
Intralesional corticosteroid	–	–	5 (2.6)	2 (2.1)	8 (4.4)	5 (5.5)	–	–	–	–
Mean DLQI score (SD)	16.9 (7.5)	15.8 (6.0)	17.1 (7.0)	16.9 (6.7)	16.5 (6.8)	17.1 (6.6)	17.8 (7.1)	15.7 (7.3)	18.2 (6.5)	18.2 (7.0)



	NCT03181503		OLYMPIA 1		OLYMPIA 2		LIBERTY-PN PRIME		PRIME2	
	Nemolizumab (N=34)	Placebo (N=36)	Nemolizumab (N=190)	Placebo (N=96)	Nemolizumab (N=183)	Placebo (N=91)	Dupilumab (n=75)	Placebo (N=76)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)
Mean HADS score (SD)										
Anxiety	–	–	7.8 (4.5)	7.3 (4.4)	8.1 (4.5)	7.2 (4.2)	8.5 (5.2)	8.3 (4.6)	9.3 (4.2)	9.5 (5.1)
Depression	–	–	6.7 (4.7)	6.5 (4.7)	6.6 (4.2)	5.4 (4.0)	6.0 (3.8)	6.0 (4.1)	6.9 (4.0)	6.3 (4.0)
Investigator's Global Assessment score, no. (%)										
3	16 (47)	22 (61)	107 (56.3)	62(64.6)	108 (59.0)	48 (52.7)	54 (72.0)	53 (70.7)	49 (62.8)	49 (60.5)
4	18 (53)	14 (39)	83 (43.7)	34(35.4)	75 (41.0)	43 (47.3)	21 (28.0)	22 (29.3)	29 (37.2)	32 (39.5)



Bilag 2 – datainput og resultater for de indirekte sammenlignende analyser

Outcome measure	Nemolizumab trials – data input	Dupilumab trials – data input	Result
PP-NRS/WI-NRS improvement ≥ 4 points at week 16	OLYMPIA 1:	PRIME:	■
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 38/75; Pbo: 13/75	■
	■	■	■
Base case scenario	OLYMPIA 2:	PRIME2:	
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 35/77; Pbo: 16/82	
	■	Imputation approach: NRI	
PP-NRS/WI-NRS improvement ≥ 4 points at week 16	OLYMPIA 1:	PRIME:	■
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 38/75; Pbo: 13/75	■
	■	■	■
Sensitivity analysis 1 – imputation method	OLYMPIA 2:	PRIME2:	
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 35/77; Pbo: 16/82	
	■	Imputation approach: NRI	
PP-NRS/WI-NRS improvement ≥ 4 points at week 24	OLYMPIA 1:	PRIME:	■
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 48/75; Pbo: 19/76	■
	■	■	■
Base case		PRIME2:	
		Dupi: 49/78; Pbo: 18/82	
		Imputation approach: As- observed	
PP-NRS/WI-NRS improvement ≥ 4 points at week 24	OLYMPIA 1:	PRIME:	■
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 16/28; Pbo: 8/31	■
	■	■	■
Sensitivity analysis 2 – no TCS/TCI use	OLYMPIA 2:	PRIME2:	
	Nemo: ■ Pbo: ■	Dupi: 20/34; Pbo: 10/36	
	■	Imputation approach: NRI	
PP-NRS/WI-NRS absolute change from baseline at week 16	OLYMPIA 1:	LIBERTY PN PRIME:	■
	Nemo: ■	Dupi: -3.55 (n=75)	■
	Pbo: ■	Pbo: -1.34 (n=71)	
Base case	OLYMPIA 2:	PRIME2:	
	Nemo: ■	Dupi: -4.40 (n=78)	
	Pbo: ■	Pbo: -3.01 (n=82)	
	NCT03181503:		



Outcome measure	Nemolizumab trials – data input	Dupilumab trials – data input	Result
	Nemo: [REDACTED] Pbo: [REDACTED] [REDACTED]	Imputation approach: WOCF	
PP-NRS/WI-NRS absolute change from baseline at week 24	OLYMPIA 1: Nemo: [REDACTED] Pbo: [REDACTED] [REDACTED]	PRIME: Dupi: -4.56 (n=75) Pbo: -2.28 (n=66) PRIME2: Dupi: -5.05 (n=76) Pbo: -3.10 (n=74) Imputation approach: WOCF	[REDACTED] [REDACTED]
IGA success at week 24	OLYMPIA 1: Nemo: [REDACTED] Pbo: [REDACTED] [REDACTED]	PRIME: Dupi: 36/75; Pbo: 15/76 PRIME2: Dupi: 38/82; Pbo: 14/82 Imputation approach: As- observed	[REDACTED] [REDACTED]
Base case			
IGA success at week 24	OLYMPIA 1: Nemo: [REDACTED] Pbo: [REDACTED] [REDACTED]	PRIME and PRIME2: Dupi: 27/62; Pbo: 17/67 Imputation approach: NRI	[REDACTED] [REDACTED]
Sensitivity analysis 2 – no TCS/TCI use			

Abbreviations: CrI, credible interval; Dupi, dupilumab; MD, Mean difference; Nemo, nemolizumab; NRI, non-responder imputation; OC, observed case; Pbo, placebo; PP/WI-NRS, Peak Pruritus/Worst Itch Numerical Rating Scale; TCI, topical calcineurin inhibitor; TCS, topical corticosteroid; WOCF, worst observation carried forward. Note: Two main observed cases-like analyses were available. “As observed” analysis was available from PRIME trials and it was defined as “data collected after study intervention discontinuation and/or after taking the selected prohibited medications/procedures and/or *rescue* medications were included, and missing data at week 12/24 were considered non-responders”. “Observed case” analysis was available from OLYMPIA trials, and it was defined as “no data were imputed. For this analysis, if any *rescue* medication was received, data on or post *rescue* therapy were analysed as observed (i.e., not treated as non-responders).Source: [52]

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk