

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab til behandling af atopisk eksem

Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi-Aventis Denmark A/S
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	Dupilumab binder til IL-4 R α subunit på IL-4 og IL-13 receptorkomplekser og hæmmer IL-4 og IL-13 cytokininduceret respons og hermed frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE
Administration/dosis	Selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg) Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge
EMA-indikation	Til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. oktober 2017 9. oktober 2017 6489 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (fagudvalgets sammensætning, se bilag 1)	Thomas Linemann, Agla Jael Fridriksdottir, Anette Pultera Nielsen og Annemette Anker Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Dupilumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling? ...	6
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk ciclosporinbehandling?.....	6
3.3	Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	6
3.3.1	Kritiske effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	7
3.3.2	Vigtige effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	9
3.4	Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2.....	9
3.4.1	Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3.2.....	10
3.4.2	Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.2.....	11
3.4.3	Mindre vigtige effektmål for spørgsmål 3.1 og 3.2.....	11
4	Litteratursøgning.....	12
5	Databehandling/analyse.....	14
6	Andre overvejelser.....	15
7	Referencer.....	16
	Fagudvalgets sammensætning.....	18
	Medicinrådets sekretariat.....	18

Forkortelser

AD:	Atopisk dermatitis/atopisk eksem
CHMP:	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CI:	Konfidensinterval
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EMA:	European Medicines Agency
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
IL:	Interleukin
MCID:	Mindste klinisk relevante forskel (Minimal Clinically Important Difference)
NRS:	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
OR:	Odds Ratio
RR:	Relativ Risiko
SCORAD:	SCORing Atopic Dermatitis
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	Topikale glukokortikoider

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dupilumab med henblik på generel ibrugtagning til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis (AD). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dupilumab, modtaget 11.09.2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle kritiske og vigtige effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dupilumab og de valgte komparatorer for både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1 og tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Atopisk dermatitis (AD) er en kronisk eller kronisk recidiverende eksem sygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Sværhedsgraden af AD rangerer fra mild til svær og vurderes ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Moderat til svær AD er karakteriseret ved udtalt tørhed, erytem, infiltration, sår og likenisering. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2]. AD er karakteriseret ved perioder med akut opblussen, og derudover er et centralt symptom for AD en konstant kløen, der ved moderat til svær AD kan lede til udtalt søvnmangel [2–4]. Ligeledes ses en øget prævalens af depression, angst og selvmordstanker [3][5]. Samlet set har AD-patienter med moderat til svær sygdom en markant forringet helbredsrelateret livskvalitet [6].

Patofysiologien af AD er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [7]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [8].

AD optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i 90 % af tilfældene før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksem i løbet af den tidlige skolealder, hvorimod en mindre del, anslået til ca. 30 %, vedbliver med at have eksem i voksenalderen [1]. Hos disse patienter har sygdommen ofte et kronisk, kompliceret forløb. Samlet vurderes det, at 14 % af den voksne population i Danmark har AD i enten mild, moderat eller svær form [9]. Der foreligger ingen nutidige undersøgelser af prævalens og incidens af voksne AD-patienter i Danmark opdelt på sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 350 patienter i Danmark med svær, utilstrækkeligt behandlet AD (se definition i 3.1) med en incidens på 30 nye patienter per år. Derudover vurderer fagudvalget, at der er ca. 30 patienter årligt med svær AD og svær opblussen i deres eksem, som skal behandles med ciclosporin for at opnå hurtig indsættende effekt.

2.1 Nuværende behandling

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

Den farmakologiske behandling af AD 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 AD-sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele. Som tillægsbehandling kan benyttes lysterapi [2].

TCS er førstevalg til behandling af moderat til svær AD. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andet valg, efter at behandling med TCS har fejlet, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. Grundet bivirkningsprofilerne kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år per levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær AD (SCORAD > 50, se definition 3.3.1) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10, se definition i afsnit 3.3.2), og som derfor har brug for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær AD.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær kronisk AD. Ingen af disse lægemidler har AD som indikation, men har været anvendt off label i Danmark som standardbehandling over en længere årrække. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidigt med den systemiske terapi. Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS og/eller TCI som beskrevet i ovenstående.

2.2 Dupilumab

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13 signalering ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved AD.

Dupilumab gives som selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen. Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg), herefter vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling?

Population

Patienter ≥ 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.

Utilstrækkelig effekt defineres som: Ikke tilfredsstillende effekt efter ≥ 2 måneders behandling med methotrexat i højeste tolererede dosis (tablet eller subkutan injektion) og én yderligere behandling (azathioprin, ciclosporin eller mycophenolat mofetil).

Patienter, der ikke tåler systemisk behandling, defineres som: Patienter med uacceptable bivirkninger, eller hvor der foreligger kontraindikation mod de klassiske systemiske behandlinger.

Intervention

Dupilumab og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1).

Komparator

Placebo og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1).

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel (MCID) og kategori.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk ciclosporinbehandling?

Population

Patienter ≥ 18 år, med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

Intervention

Dupilumab og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1)

Komparator

Ciclosporin og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1)

Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, MCID og kategori.

3.3 Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1, deres vigtighed, mindske kliniske relevante forskel (MCID) og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningssekema. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de nedenstående angivne effektmål.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på Eczema Area and Severity Index (EASI) skala	En forskel på 10 %-point
			Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	En forskel på 17,5 %-point
Bivirkninger (adverse reactions)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som får en eller flere alvorlige bivirkninger	En forskel på 2 %-point
			Kendte bivirkninger til dupilumab: Udkast til produktresumé som godkendt af CHMP	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skala	En forskel på 4 point
Kløe	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ændring på mindst 3 point på peak pruritus numerical rating scale (NRS)	En forskel på 10 %-point
Episoder med opblussen	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen	En forskel på 10 %-point
*For alle effektmål foruden bivirkninger ønskes effekten opgivet efter både 16 og 52 uger. Bivirkninger ønskes kun opgivet efter 52 uger.				

3.3.1 Kritiske effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad vil blive vurderet med EASI- og SCORAD-måleværktøjerne.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et værktøj baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, afskrabninger og likenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive AD-tegn [12,13]. Der findes flere udgaver, f.eks. EASI-75: Andelen af

patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen. Desuden EASI-50 og EASI-90. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og -sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient. En forskel på 10 %-point mellem grupperne vurderes som MCID for EASI-75. Fagudvalget lægger særligt vægt på, at patienterne ikke har nogen behandlingsalternativer og er svært plaget af eksem.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

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

Bivirkninger (adverse reactions)

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Fagudvalget vurderer, at da patienterne ikke har nogen alternativ behandling, er de villige til at få en behandling med lille effekt og betydelige bivirkninger. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i denne patientpopulation hvor behandlingen forventes at være langsigtet. Bivirkninger vurderes som et kritisk effektmål.

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger, vurderes at være kritisk. MCID fastsættes af fagudvalget til 2 %-point. Fagudvalget lægger vægt på, at patienten er alvorligt syg, men at der er lav tolerance for alvorlige bivirkninger, der kræver hospitalisering og er behandlingskrævende.

Kendte bivirkninger

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

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI er et 10-punkts valideret spørgeskema brugt i klinisk praksis og i kliniske forsøg til at vurdere påvirkningen af AD-symptomer og behandling på patientens helbredsrelaterede livskvalitet. DLQI blev specielt udviklet til at vurdere livskvaliteten i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI vurderer relevante elementer som symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. MCID er i litteraturen rapporteret til 4

[17], og fagudvalget vurderer denne forskel at være klinisk relevant. Fagudvalget anser DLQI som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom.

Hvis DLQI ikke foreligger, ønskes data fra generiske livskvalitetsværktøjer ligesom EQ-5D.

3.3.2 Vigtige effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Peak pruritus numerical rating scale (NRS)

Peak pruritus NRS er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [18]. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. MCID er rapporteret i litteraturen til at være 2-3 point [19]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at MCID vil være en forskel på 10 %-point i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på 3 point.

Episoder med opblussen

Opblussen defineres som sygdomsforværring der kræver optrapning eller intensivering af behandling. Fagudvalget vurderer, at antal episoder med opblussen er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at MCID er 10%-point mellem grupperne.

3.4 Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2

Tabel 2 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2, deres vigtighed, mindske kliniske relevante forskel (MCID) og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningsskema. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de nedenstående angivne effektmål.

Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der minimum opnår en 75 % reduktion på EASI-skala	En forskel på 10 %-point
			Andel af patienter der minimum opnår en 50 % reduktion på SCORAD-skala	En forskel på 17,5 %-point
Peak pruritus numerical rating scale (NRS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ændring på mindst 3 point	En forskel på 10 %-point

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på DLQI-skala	En forskel på 4 point
Bivirkninger (adverse reactions)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører med behandlingen pga. bivirkninger til lægemidlet	En forskel på 5 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som får en eller flere alvorlige bivirkninger	En forskel på 5 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Kendte bivirkninger til dupilumab: Udkast til produktresumé som godkendt af CHMP	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget
*For alle effektmål foruden livskvalitet og bivirkninger ønskes effekten opgivet efter både 2 og 16 uger. Bivirkninger og livskvalitet ønskes kun opgivet efter 16 uger.				

Den samlede kliniske merværdi af dupilumab baseres på en tidshorizont svarende til den længst mulige opfølgningstid på det kritiske effektmål eksemudbredelses- og -sværhedsgrad.

For en definition på de kritiske og vigtige effektmål se afsnit 3.3.1 og 3.3.2. For mindre vigtige effektmål se 3.4.3.

3.4.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad vil blive vurderet med EASI- og SCORAD-måleværktøjerne. EASI anvendes, da det giver den mest objektive karakterisering af eksemet, mens SCORAD anvendes da det giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden. For definitioner på EASI og SCORAD se afsnit 3.3.1. Patienterne i denne population er svært plaget af deres eksem, og de har behov for hurtigt indsættende effekt. Derfor ønskes effekten vurderet efter både 2 samt 16 uger. Fagudvalget fremhæver, at patienternes primære behandlingsmulighed er ciclosporin (komparator), men vil gerne have undersøgt effekten af dupilumab, da ciclosporinbehandlingen er forbundet med svære bivirkninger. Fagudvalget vurderer eksemudbredelse og -sværhedsgrad som kritisk med MCID på 10 %-point for EASI-75. Derudover vurderer fagudvalget MCID til 17,5 %-point mellem grupperne for SCORAD-50.

Peak pruritus numerical rating scale (NRS)

Da patienterne er svært plaget af kløe (med deraf følgende søvnmangel) og har behov for hurtig indsættende effekt, vurderer fagudvalget at kløe er et kritisk effektmål for denne patientgruppe. Fagudvalget anser det som helt afgørende for patienternes livskvalitet, at lægemidlet bidrager til at lindre kløe, da dette er et kardinalsymptom og det enkeltsymptom, som påvirker livskvaliteten mest for denne

population. Effekten ønskes vurderet efter 2 og 16 uger. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. På baggrund af dette vurderer fagudvalget MCID til 10 %-point i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på 3 point i NRS. For en definition af NRS se afsnit 3.3.2.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Fagudvalget anser DLQI som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. For en beskrivelse af DLQI se afsnit 3.3.2. MCID er i litteraturen rapporteret til 4 [17], og fagudvalget vurderer denne forskel at være klinisk relevant.

Hvis DLQI ikke foreligger, ønskes data fra generiske livskvalitetsværktøjer ligesom EQ-5D.

3.4.2 Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Formålet med behandlingen i denne patientgruppe er at opnå en hurtigt indsættende effekt hos patienter, som er stærkt påvirket af svær AD med svær opblussen i eksemet. Patienten har derfor akut behov for sygdomskontrol. Derfor anses alvorlige bivirkninger som værende et vigtigt effektmål, fremfor kritisk, da alvorlige bivirkninger bedre kan tolereres i denne patientgruppe. På denne baggrund vurderes MCID til at være 5 %-point mellem grupperne.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, som oplever så alvorlige bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tolerabel behandlingen er. En forskel på 5 %-point i andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, vurderes klinisk relevant.

Kendte bivirkninger

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

3.4.3 Mindre vigtige effektmål for spørgsmål 3.1 og 3.2

Mortalitet anses altid for at være et kritisk effektmål, om end ikke for at være et effektivt effektmål i vurderingen af biologiske lægemidler inden for AD. AD-relateret død indtræder sjældent, og det anslås derfor ikke, at dette effektmål vil give nogen relevant information til vurderingen. I forhold til sikkerhed indgår det i effektmålet vedrørende alvorlige bivirkninger (SAEs). Det vil derfor ikke optræde som et særskilt effektmål i vurderingen af lægemidlet.

Sygefravær

Der ses et øget sygefravær hos patienter med AD. Fagudvalget vurderer dette effektmål som mindre vigtigt, da sygefravær afspejler eksemens sværhedsgrad, kløe og søvnproblemer der alle indgår som vigtige eller kritiske effektmål. Ligeledes forventes sygefravær tilstrækkeligt dækket gennem livskvalitet (DLQI).

Investigator's Global Assessment (IGA)

IGA-scoren er et objektivi værktøj, der anvendes til vurdering af sværhedsgraden af AD [20]. Der er mangel på standardisering af definitionerne og anvendelsen af værktøjet, hvilket gør sammenligninger på tværs af studier tvivlsomme [20]. Fagudvalget vurderer IGA som mindre vigtigt, da både SCORAD samt EASI foretrækkes som måleredskaber.

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de objektive scoringssystemer, da det giver en omfattende vurdering af AD-symptomer ud fra patientens perspektiv [21]. Fagudvalget vurderer POEM som mindre vigtig, da SCORAD og EASI foretrækkes som objektive scoringssystemer for AD-symptomer, samt SCORAD indeholder subjektiv vurdering af kløe og søvnproblemer. Derudover forventes patientperspektivet inddækket ved hjælp af livskvalitet vurderet ved DLQI.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Skala anvendt til at detektere stadier af angst og depression. Fagudvalget vurderer HADS som mindre vigtig, da skalaen ikke er generelt anvendt eller valideret indenfor AD.

European Quality of life-5 Dimensions (EQ-5D)

EQ-5D er et valideret mål for en sundhedsstatus. EQ-5D giver et simpelt generisk mål for sundhed til klinisk og økonomisk brug. I modsætning til DLQI er der ikke en præcis MCID for EQ-5D for dermatologiske sygdomme i litteraturen. Fagudvalget vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet målt ved DLQI er et bedre udtryk for patienternes livskvalitet.

Hudinfektioner

Patienter med moderat til svær AD har øget forekomst af hudinfektioner. Fagudvalget vurderer effektmålet til at være mindre vigtigt, da det er reflekteret i EASI- og SCORAD-scores. Hvis eksemet forsvinder, forsvinder hudinfektioner også.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>Dupilumab / Dupixent</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>Atopisk dermatitis</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>Ciclosporin / Sandimmun / Ciqorin</p> <p><i>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) ekskluderes, fase I og IIa ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra

de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker ikke at undersøge dupilumab til behandling af moderat til svær eksem til patienter der er kandidater til systemisk behandling svarende til EMA indikationen. Dette begrundes med, at der er årtiers erfaring med brug af specielt methotrexat og azathioprin til både andre dermatologiske patientgrupper og AD-patienter. Methotrexat og azathioprin foretrækkes derfor også fremfor ciclosporin, der har indikation til behandling af AD, da ciclosporin har en bivirkningsprofil, der ikke gør langtidsbehandling mulig (kan anvendes i < 2 år per levetid). Da patientsikkerheden vurderes højt lægger fagudvalget vægt på at mere erfaring med langtidsbehandling er nødvendig før at de vil anbefale denne behandling til populationen svarende til EMA indikationen. Der var stor enighed i fagudvalget mellem både behandlende læger, patient og patientrepræsentant på dette punkt. Derudover ønsker fagudvalget effekten af dupilumab undersøgt i patienter ≥ 18 år, med svær AD (SCORAD > 50) og svær opblussen i deres eksem. Dette er en særlig subpopulation af patienter, hvor der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af opblussen i eksemet. Fagudvalget fremhæver at patienternes primære behandlingsmulighed er ciclosporin (komparator), men vil gerne have undersøgt effekten af dupilumab, da ciclosporinbehandlingen er forbundet med svære bivirkninger. Ciclosporin behandlingen er samtidigt den eneste af de eksisterende systemiske behandlinger, der har indikation til AD, og er derfor også det eneste systemiske behandlingsalternativ, hvor der må forventes at foreligge større RCTs.

7 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udregning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2014.
3. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):226–32.
4. 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.
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169–80.
7. 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.
8. 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.
9. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Miller IM, Ellervik C, Jemec GBE. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):480–2.
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
11. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(1):99–106.
12. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011;6(4).
13. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1318–25.
14. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
15. 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.

16. Lewis V, Finlay A. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):169–80.
17. 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.
18. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
19. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):978–80.
20. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–94.
21. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1513–9.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Afdelingslæge, ph.d.	Rikke Bech	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, ph.d.	Evy Poulsen	Region Syddanmark
Afdelingslæge, ph.d.	Kristina Sophie Ibler	Region Syddanmark
Afdelingslæge, ph.d.	Jakob Mutanu Jungersted	Region Hovedstaden
Klinisk farmaceut	Emma Johanna	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Signe Livbjerg	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Professor, overlæge, ph.d.	Charlotte Gotthard Mørtz	Særligt inviteret af formanden
Privatpraktiserende speciallæge	Anders Clemmesen	Dansk dermatologisk selskab (DDS)
Patient	Anonym	Danske Patienter
Patientrepræsentant	Anne Holm Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Thomas Linemann Mail: tli@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 49</p> <p>Agla Jael Fridriksdottir Mail: ajf@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 39</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf.: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i></p> <p>Anette Pultera Nielsen Mail: apn@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 09 77</p>	