

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dupilumab til moderat til svær 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	13.12.2017
Offentliggørelsesdato	13.12.2017
Dokumentnummer	11526
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe og fagudvalgets sammensætning	Se bilag 1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til behandling af patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo, giver en **vigtig klinisk merværdi**. Evidensen vurderes at være lav.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til behandling af voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin, giver en **ikke dokumenterbar merværdi**. Der

foreligger intet evidens grundlag, da der ingen data er for den valgte komparator (cyclosporin) på de præspecificerede effektmål i protokollen.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige data grundlag.

Om Medicinerådet:

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

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

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
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
IL:	Interleukin
IQR:	Interquartile range
LL:	Nedre grænse for 95 % konfidensinterval (lower limit)
NRS:	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
OR:	Odds Ratio
RR:	Relativ Risiko
SCORAD:	SCORing Atopic Dermatitis
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	Topikale glukokortikoider
UL:	Øvre grænse for 95 % konfidensinterval (upper limit)

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Klinisk merværdi	9
5.1	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, sammenlignet med placebo?	9
5.1.1	Gennemgang af studier	9
5.1.2	Resultater og vurdering for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Konklusion for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo	19
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?	19
5.2.1	Gennemgang af studier	19
5.2.2	Konklusion for dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?	20
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
9	Referencer	21
10	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
11	Bilag 2 - GRADE evidensprofiler.....	24
11.1	Cochrane Risk of Bias.....	24
11.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab.....	26

1 Baggrund

Atopisk eksem

Atopisk dermatitis (AD) er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom 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 konstant kløen et centralt symptom for AD, 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 det 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 eksemet 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 5.1.1) og 200-300 patienter med moderat, utilstrækkeligt behandlet AD 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.

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 andetvalg, hvor TCS behandling har svigtet, 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 5.1.2) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10, se definition i afsnit 5.1.2), 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 er godkendt til behandling af AD, men har været anvendt 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.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Dupilumab inhiberer 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.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af dupilumab sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af dupilumab som standardbehandling til patienter med moderat til svær AD for de to populationer, der er specificeret i protokollen:

- Voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling
- Voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, der er kandidater til ciclosporinbehandling.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Sanofi, modtaget den 9. november 2017, og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit i den endelige ansøgning er valideret af Medicinrådet.

I denne rapport er flere af effektmålene opgjort som positive hændelser (f.eks. andel patienter der opnår en reduktion i deres eksemudbredelse og sværhedsgrad), som ikke lader sig kategorisere ved hjælp af de metoder der er angivet i Medicinrådets metodehåndbog for negative effektmål. Derfor er væsentlighedskriterierne i metodehåndbogen omregnet.

For positive effektmål er indplacering i effektmålsgrupper baseret på det komplementære (negative) effektmål (det vil sige, det modsatte af den hændelse, man er interesseret i). Foreløbig merværdikategori er efterfølgende bestemt baseret på 1 delt på grænsen for det tilsvarende negative effektmål; det betyder, at for et positivt effektmål, som modsvarer et alvorligt symptom vil en nedre konfidensgrænse $> 1/0,75 = 1,33$ betyde en stor merværdi, konfidensgrænse $> 1/0,90 = 1,11$ betyde en vigtig merværdi og $> 1/1,00 = 1,00$ betyde en lille merværdi.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. oktober 2017; dog har ansøger indsendt data for alvorlige uønskede hændelser (SAE) for klinisk spørgsmål 1 i stedet for alvorlige bivirkninger (SAR) som defineret i protokollen. Dette vurderes af fagudvalget at være uden betydning for kategorisering af den kliniske merværdi.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 fandt ansøger ingen effektestimater for de kritiske og vigtige effektmål for komparatoren (ciclosporin). Derfor er der intet datagrundlag for en statistisk eller narrativ sammenligning af ciclosporin med dupilumab. Klinisk spørgsmål 2 bliver på baggrund af datagrundlaget kun gennemgået narrativt.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på dupilumab og den valgte komparator. Ansøger fandt fem publicerede artikler (fire kliniske studier), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og kunne således besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Medicinrådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning. Nedenstående følger en gennemgang af de identificerede studier for hvert klinisk spørgsmål.

Voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (klinisk spørgsmål 1)

Følgende studier samt subgruppe analyser blev identificeret og inkluderet af ansøger:

Dupilumab (dupilumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS):

- Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 2287-2303 [11].
 - En subgruppe af patienter fra CHRONOS-studiet defineret som: patienter med moderat til svær AD der er utilstrækkelig kontrolleret med/ikke tåler ciclosporin, eller hvor ciclosporinbehandling ikke er medicinsk tilrådelig (EPAR) [12]. Denne subgruppe refereres fremover til som CHRONOS-CAFÉ.
- de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [13].
 - En subgruppe af patienter fra CAFÉ-studiet som tidligere har været behandlet med ciclosporin.

CHRONOS- og CAFÉ-studierne fremgår begge af European Medicines Agency (EMAs) Europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) [12].

Resultaterne opgivet af ansøger fra CHRONOS- og CAFÉ-studierne stemmer overens med EPAR. For CAFÉ-studiet fremgår kun data for EASI-75 samt DLQI af EPAR, mens data for de øvrige effektmål i den endelige ansøgning stemmer overens med hovedpublikation af studiet [13].

Clinicaltrials.gov er konsulteret i forhold til studierne inklusions- og eksklusionskriterier samt præspecificerede effektmål.

Studierne karakteristika bliver gennemgået i afsnit 5.1.1.

Voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, der er kandidater til ciclosporinbehandling (klinisk spørgsmål 2)

Følgende studier blev identificeret og inkluderet af ansøger:

Dupilumab (dupilumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS):

- de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [13].
 - En subgruppe af patienter fra CAFÉ-studiet som tidligere har været behandlet med ciclosporin.

Ciclosporin:

- Van Joost T et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40 [14].
- Munro CS et al. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380 [15].
- Sowden JM et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140 [16].
- Salek MS et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-30 [17].

Litteratursøgningen og screeningen identificerede et studie for dupilumab og tre studier for ciclosporin, publiceret i fire artikler. Alle ciclosporin-studierne er randomiserede og placebo-kontrollerede studier, hvor effekten af ciclosporin undersøges i patienter med svær AD. Studierne karakteristika bliver gennemgået i afsnit 5.2.1.

Foruden de ovennævnte studier på ciclosporin har fagudvalget overvejet at følgende artikel kunne være relevant for besvarelsen af det kliniske spørgsmål:

- Goujon C et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;(17) [18].

Patienterne i studiet afviger dog væsentligt fra patienterne defineret i protokollen ved at have moderat til svær AD i stedet for svær AD samt manglende optimeret lokalbehandling. På baggrund af dette har ansøger ekskluderet artiklen i deres litteraturudvælgelse. Fagudvalget er enig i ansøgers eksklusionsårsag og finder ikke, at studiet kan ligge til grund for sammenligning med dupilumab.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

5.1 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, sammenlignet med placebo?

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, giver en **vigtig merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet).

5.1.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika og population

I sammenligningen af dupilumab med placebo indgår de to identificerede studier; LIBERTY AD CHRONOS og LIBERTY AD CAFÉ.

LIBERTY AD CHRONOS, herefter **CHRONOS (NCT02260986)**: CHRONOS-studiet fra 2017 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie med en opfølgningstid på 52 uger. 740 patienter med moderat til svær AD blev randomiseret i en ratio på 3:1:3 til at modtage dupilumab ugentligt, dupilumab hver anden uge eller placebo. Alle patienter modtog optimeret lokalbehandling. Kun behandlingsarmen med dupilumab hver anden uge indgår i Medicinrådets vurdering, da dette er den EMA-godkendte dosering.

LIBERTY AD CAFÉ, herefter **CAFÉ (NCT02755649)**: CAFÉ-studiet fra 2017 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie med en opfølgningstid på 16 uger. 325 patienter med svær AD blev randomiseret i en ratio på 1:1:1 til at modtage dupilumab ugentligt, dupilumab hver anden uge eller placebo. Alle patienter modtog optimeret lokalbehandling. Kun behandlingsarmen med dupilumab hver anden uge indgår i Medicinrådets vurdering.

I tabellen herunder listes de patientkarakteristika for placebogrupeerne, som anses for væsentlige i forhold til vurderingen af den kliniske effekt. I de to studier er der ikke afgørende forskelle i patient-karakteristika mellem placebo- og dupilumab behandlingsgruppen. Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter i CHRONOS-studiet der har asiatisk oprindelse end der er i dansk kontekst. Det er fagudvalgets erfaring, at disse patienter generelt har sværere ved at opnå tilstrækkelig effekt af behandling, og det forventes derfor

at give en lille underestimering af effekten. Desuden bemærker fagudvalget, at der er væsentlig færre patienter, der tidligere er behandlet med methotrexat og azathioprin i CAFÉ-studiet end i dansk kontekst, men derimod er der væsentlig flere, der er behandlet med ciclosporin. Disse afvigelser forventes ikke at påvirke tiltroen til effektestimaterne fra studierne.

Baseline karakteristika	CHRONOS (placebo, n = 315)	CAFÉ (placebo, n = 108)
Eksem sværhedsgrad	Moderat til svær	Svær
Etnicitet		
-Kaukasisk	66%	96,3%
-Asiatisk	26%	1,9%
-Sort eller afroamerikaner	6%	0%
-Andre	2%	1,9%
Utilstrækkelig effekt af lokalbehandling	Ja	Ja
Utilstrækkelig effekt af systemisk behandling/intolerance for systemisk behandling	Kun subgruppe på ca. 20% (CHRONOS-CAFÉ)	Ja
TCI/TCS tilladt i studiet	Ja	Ja
Alder, median (interquartile range (IQR)), år	34,0 (25-45)	37,5 (29,0-49,0)
Sygdomsvarighed, median (IQR)	26,0 (17-38)	28,5 (19,5-40,0)
SCORAD score, median (IQR)	64,1 (55,9-76,1)	67,5 (58,5-76,6)
EASI score, median (IQR)	29,6 (22,2-40,8)	31,7 (24,2-40,7)
Tidligere anvendt systemisk immunosuppressiv behandling	Ikke oplyst	77,8%
-Methotrexat		6,5%
-Azathioprin		5,6%
-Ciclosporin		66,7%
Peak pruritus NRS score, median (IQR)	7,6 (6,3-8,6)	6,9 (4,9-8,1)
DLQI score, median (IQR)	14 (9,0-20,0)	13,0 (7,0-19,5)

Fagudvalget bemærker, at der for CHRONOS foreligger data fra både 16 og 52 uger, mens der for CAFÉ-studiet kun foreligger data ved 16 uger. Fagudvalget finder en vurdering på begge tidspunkter nødvendig for vurderingen af klinisk merværdi. Desuden er inklusions- og eksklusionskriterier ikke ens i studierne, og den definerede population i protokollen er forskellig fra populationen i de inkluderede studier.

Følgende population er defineret i protokollen (refereres herefter til som den behandlingsrefraktære population):

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

Utilstrækkelig effekt af eksisterende behandling er defineret som: Ikketilfredsstillende effekt efter \geq 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”.

Fagudvalget bemærker følgende forskelle i studierne i forhold til den behandlingsrefraktære population i protokollen:

CHRONOS-studiet: Inkluderer patienter med moderat til svær AD der har utilstrækkelig effekt af lokalbehandling. Patienterne har derfor, i modsætning til den behandlingsrefraktære population, ikke fejlet på systemisk behandling. Fagudvalget vurderer, at patienterne i dette studie ikke samlet set kan betragtes som behandlingsrefraktære, og effektestimaterne fra dette studie vil medføre en vis overestimering af effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation defineret i protokollen. Dette begrundes i fagudvalgets erfaring med, at patienter, der tidligere har fejlet på én konventionel systemisk behandling, generelt har mindre sandsynlighed for at opnå effekt af efterfølgende konventionel systemisk behandling. Ansøger har desuden levereret en subgruppe-analyse fra CHRONOS, der udgør ca. 1/5 af patienter i studiet. Disse patienter ligner patienterne inkluderet i CAFÉ-studiet (utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller hvor ciclosporin behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig) og dermed tættere på definitionen af den behandlingsrefraktære population end de øvrige CHRONOS patienter. Subpopulationen kaldes herefter **CHRONOS-CAFÉ** og er beskrevet i EPAR [12]. Dataene fra CHRONOS-CAFÉ bliver anvendt til at argumentere for langtidseffekten for den behandlingsrefraktære population, da data fra CAFÉ-studiet kun rapporteres ved 16 uger. Data fra CHRONOS-CAFÉ ligger ikke til grund for evidensvurderingen eller merværdikategoriseringen, da datagrundlaget er for lille (21 patienter i dupilumab-armen).

CAFÉ-studiet: Inkluderer patienter med svær AD der enten har utilstrækkelig effekt af ciclosporin, eller hvor behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig. Patienterne kan derfor betragtes som behandlingsrefraktære på én systemisk behandling. Det bemærkes, at patienterne ikke har fejlet på to systemiske behandlingsalternativer, hvilket er fagudvalgets definition på behandlingsrefraktær. Derudover har patienterne alle svær AD, mens den behandlingsrefraktære population er defineret som havende moderat til svær AD. Fagudvalget bemærker, at alle patienterne i studiet har svær AD, hvilket kan medføre en underestimering af effekten i forhold til den behandlingsrefraktære population (moderat til svær AD). Ansøger har desuden indsendt en subgruppe-analyse fra CAFÉ, der kun inkluderer de patienter, der tidligere er behandlet med ciclosporin. Der foreligger kun data for effektmålet EASI-75, som ikke afviger fra de øvrige patienter i studiet (31,6 procentpoint flere patienter i dupilumab behandlingsarmen opnår en 75% reduktion). Dette indikerer, at disse patienter har samme effekt af dupilumabbehandling, som de øvrige patienter i CAFÉ-studiet. Subpopulationen beskrives ikke yderligere i denne vurderingsrapport og ligger ikke til grund for hverken evidensvurdering eller merværdikategoriseringen, da subpopulationen ikke afviger fra den samlede studiepopulation.

Overordnet vurderer fagudvalget, at der for de to studier er to væsentlige forskelle i inklusionskriterierne:

- Forudgående behandling: CAFÉ-studiet inkluderer kun patienter, der enten har utilstrækkelig effekt af ciclosporin, eller hvor behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig. I CHRONOS stilles der kun krav til, at patienter skal have utilstrækkelig effekt af lokalbehandling.
- AD sværhedsgrad: CAFÉ-studiet inkluderer kun patienter med svær AD, mens CHRONOS inkluderer patienter med moderat til svær kronisk AD.

På baggrund af ovenstående ønsker fagudvalget at fremhæve følgende:

- Overordnet finder fagudvalget, at CAFÉ-populationen er mest sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population, og at der ikke med rimelighed kan forventes væsentlige forskelle i de to populationers respons på dupilumabbehandling, da populationernes sværhedsgrad af AD er tilnærmelsesvis ens.
- CHRONOS medtages i merværdi kategorisering til trods for, at en vis overestimering af effekten forventes, da studiet bidrager med information om den længerevarende effekt af dupilumabbehandling (vurderet ved 52 uger), som findes særlig essentiel grundet sygdommens kroniske natur.

Samlet vurderer fagudvalget, at afvigelsen mellem populationen i de kliniske studier og det kliniske spørgsmål ikke forhindrer en vurdering af dupilumabs kliniske merværdi på baggrund af de tilgængelige studiedata. Til gengæld vurderer fagudvalget, at de to studiepopulationer afviger tilstrækkeligt fra hinanden til, at der kan udarbejdes en metaanalyse, og dette er i overensstemmelse med den endelige ansøgning.

Nedenstående viser tabellen, hvilke kritiske og vigtige effektmål der indgår i de udvalgte studier samt CHRONOS-CAFÉ-subgruppen.

	CHRONOS	CHRONOS-CAFÉ	CAFÉ
<i>Dataanalyse</i>	ITT*	ITT*	ITT*
<i>Population (n)</i>	Dupilumab, n =106 Placebo, n = 315	Dupilumab, n = 21 Placebo, n = 59	Dupilumab, n = 107 Placebo, n = 108
<i>Kritiske effektmål</i>	<p>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andel patienter der opnår EASI-75 <p>Bivirkninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige bivirkninger • Kvalitativ vurdering af bivirkninger <p>Livskvalitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLQI 	<p>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andel patienter der opnår EASI-75 	<p>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andel patienter der opnår EASI-75 • Andel patienter der opnår SCORAD-50 <p>Bivirkninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvorlige bivirkninger • Kvalitativ vurdering af bivirkninger <p>Livskvalitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLQI
<i>Vigtige effektmål</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kløe • Episoder med opblussen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kløe 	<ul style="list-style-type: none"> • Kløe
<i>Opfølgningstid</i>	52 uger	52 uger	16 uger

*Dataanalysen er foretaget på baggrund af full analysis set, der inkluderer alle randomiserede patienter tilsvarende intention to treat. Alvorlige bivirkninger er beregnet ud fra safety analysis set (patienter skal have modtaget behandling for at indgå i analysen).

For CHRONOS-studiet er effektmålene opgjort efter 16 og 52 uger, mens de for CHRONOS-CAFÉ-subpopulationen er opgjort efter 52 uger. Data fra CAFÉ-studiet er kun opgjort efter 16 uger. I både CHRONOS- og CAFÉ-studiet modtog patienterne optimeret lokalbehandling i tillæg til enten dupilumab eller placebo. Det kritiske effektmål eksemudbredelses- og sværhedsgrad måles ved andel af patienterne der fra baseline opnår en 75 % reduktion på EASI-score (EASI-75), samt andel patienter, der opnår en 50 % reduktion fra baseline på SCORAD-score (SCORAD-50). Det kritiske effektmål livskvalitet er opgjort med det sygdomsspecifikke måleredskab DLQI. Herudover indgår kløe og episoder med opblussen som vigtige effektmål.

Ifølge protokollen ønskes data opgjort ved både 16 og 52 uger. Ved 16 uger foreligger der data fra både CHRONOS- og CAFÉ-studierne. CAFÉ-studiet vil primært blive taget i betragtning ved vurdering af den kliniske merværdi ved 16 uger, da disse patienter vurderes at ligge tættest på den definerede population i protokollen (se ovenstående). Ved 52 uger foreligger der kun data fra CHRONOS-studiet, som ligger til grund for både kategoriseringen af klinisk merværdi samt evidensens kvalitet ved 52 uger. Desuden bliver data fra CHRONOS-CAFÉ gennemgået narrativt for at argumentere for langtidseffekten i den behandlingsrefraktære population.

5.1.2 Resultater og vurdering for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Effektmålene er ønsket opgjort efter både 16 og 52 uger for at opfange, hvor hurtigt effekten indsætter, samt hvorvidt effekten er vedvarende eller aftager over tid. Særligt den vedvarende effekt findes essentiel grundet sygdommens kroniske natur. Som følge deraf beror kategoriseringen af den kliniske merværdi på længst mulig opfølgningstid for det enkelte effektmål. Endeligt vil den samlede kliniske merværdi af dupilumab baseres på en tidshorisont svarende til 52 uger.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)

Effekten af dupilumab på eksemudbredelses- og sværhedsgrad opgøres ved anvendelse af de standardiserede måleinstrumenter EASI og SCORAD.

EASI-75 – andel af patienter der opnår en 75% reduktion i deres EASI score

EASI er et måleinstrument baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, afskrabninger og likenisering. EASI-75 angiver andelen af patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen i forhold til deres baseline.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		<u>16 uger:</u> CHRONOS: 45,7 procentpoint CAFÉ: 33 procentpoint <u>52 uger*:</u> CHRONOS: 43,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	<u>16 uger:</u> CHRONOS 2,97 [2,34; 3,77] CAFÉ: 2,11 [1,53; 2,93] <u>52 uger*:</u> CHRONOS: 2,84 [2,20; 3,67]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af høj kvalitet ved 16 uger og moderat kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af moderat kvalitet.		

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. LL = nedre grænse for 95% konfidensintervallet. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinerådets vurdering. *CHRONOS-CAFÉ-subgruppen viste efter 52 uger, at 33,8 procentpoint flere patienter opnåede en 75% reduktion i deres EASI-score med en relativ effektforskel på 2,81 [1,44; 5,50]. Subgruppen ligger ikke til grund for vurderingen af den kliniske merværdi, da datagrundlaget er for lille.

Resultaterne fra begge studier viste sammenlignelige effektestimater ved 16 og 52 uger. Dog er effekten større i CHRONOS-studiet, hvilket formentlig reflekterer, at patienterne ikke i samme grad er behandlingsrefraktære som i CAFÉ-studiet.

Da CAFÉ-populationen er mest sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes data fra CAFÉ-studiet til kategorisering af dette effektestimater ved 16 uger, mens data fra CHRONOS-studiet anvendes ved 52 uger. I alt 33/43,6 procentpoint flere patienter i dupilumab behandling opnår en 75 % reduktion i deres EASI-score efter henholdsvis 16/52 uger versus placebo. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. De relative effektestimater efter 16/52 uger lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen indikerer en langtidseffekt (52 uger) hos den behandlingsrefraktære population, der ligger væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste kliniske relevante forskel på 10 procentpoint.

Overordnet vurderer fagudvalget, at resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ subgruppen (52 ugers opfølgning) samt CAFÉ-studiet (16 ugers opfølgning) bedst reflekterer de effekter, der vil forventes i den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen. Da CHRONOS-CAFÉ-subgruppe analysen er baseret på meget få patienter (21 patienter i dupilumabbehandling), vurderer fagudvalget dog, at det metodisk ikke kan ligge til grund for vurdering af den kliniske merværdi.

SCORAD-50 – andel af patienter der opnår en 50% reduktion i deres SCORAD-score

SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektivt vurderet rødme, ødem, skorpedannelse, afskrab, likenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. SCORAD giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden end EASI. SCORAD-50 angiver den andel af patienterne der opnår en reduktion på minimum 50 % i deres score i forhold til baseline.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	17,5 procentpoint		<u>16 uger:</u> CAFÉ: 40,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	2,56 [1,81; 3,62]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 16 uger.		

Der er kun data fra CAFÉ-studiet for effektmålet SCORAD-50, da SCORAD i CHRONOS-studiet blev opgjort som en gennemsnitlig reduktion fra baseline. Vurderingen af den kliniske merværdi er derfor baseret på data fra CAFÉ-studiet efter 16 uger. På baggrund af store ligheder og stærk korrelation mellem SCORAD- [19] og EASI-måleinstrumenterne forventes effektestimateret for SCORAD-50 ved 16 uger, at vedligeholdes til 52 uger. Den væsentligste forskel på EASI og SCORAD er, at SCORAD også indeholder scoring af kløe og søvnmangel. Da effekten på kløe vedligeholdes fra 16 til 52 uger (se nedenstående), understøtter dette ovenstående vurdering.

I alt 40,5 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnår en 50% reduktion i deres SCORAD score i løbet af 16 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 17,5 procentpoint. Det relative effektestimat lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Samlet vurderer fagudvalget på baggrund af data for EASI-75 og SCORAD-50, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i eksemudbredelses- og sværhedsgrad ved 16 og 52 uger. På trods af, at resultaterne fra CHRONOS-studiet vurderes at overestimere effekten i målpopulation som defineret i protokollen, vurderer fagudvalget på baggrund af størrelsesordenen af effekten, at kategoriseringen er troværdig.

Bivirkninger (kritisk)

Alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	2 procentpoint		<u>16 uger:</u> CAFÉ*: 0 procentpoint <u>52 uger</u> CHRONOS: -1,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	<u>16 uger</u> CAFÉ 1,01 [0,14; 7,04] <u>52 uger</u> CHRONOS 0,72 [0,24; 2,10]
Evidensens kvalitet	Evidensen er af lav kvalitet ved 52 uger		

*Resultater fra CAFÉ-studiet tages ikke i betragtning ved kategoriseringen af bivirkninger, jf. protokollen.

Fagudvalget baserer kategorisering af alvorlige bivirkninger på data fra alvorlige hændelser. Alvorlige bivirkninger vurderes, jf. protokollen, kun efter 52 uger, da dette reflekterer anvendelsen af dupilumab til langtidsbehandling. Forekomsten af alvorlige bivirkninger i den prædefinerede behandlingsrefraktære population forventes at være sammenlignelig med forekomsten i CHRONOS-populationen. Generelt noterer fagudvalget, at der er meget få alvorlige hændelser i dupilumab gruppen efter 52 ugers behandling, hvilket ikke giver anledning til ekstraordinær bekymring i forhold til den langsigtede bivirkningsprofil. Den absolutte forskel overskrider ikke kravene til den mindste kliniske relevante forskel, idet 1,5 procentpoint færre patienter i dupilumabbehandling oplever alvorlige bivirkninger. Ved sammenligning af den relative effektforskel opnås samtidig ikke en klinisk merværdi, da den øvre grænse for konfidensintervallet overstiger 1. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab **ingen klinisk merværdi** har sammenlignet med placebo hvad angår alvorlige bivirkninger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Produktresuméet for dupilumab blev brugt som udgangspunkt for en kvalitativ gennemgang af dupilumabs bivirkningsprofil.

Generelt er der få bivirkninger ved dupilumabbehandling, og de fleste bivirkninger vurderes som milde. F.eks. ses almindelige bivirkninger som hovedpine og lokale injektionsreaktioner.

Fagudvalget bemærker, at patienterne i dupilumab behandling hyppigere oplever konjunktivitis. Det fremgår af studierne, at konjunktivitis generelt er af mild til moderat grad, og kan håndteres med lokal øjenbehandling.

Overordnet vurderer fagudvalget at der er få bivirkninger, som alle er håndterbare.

Livskvalitet (kritisk)

I studierne er livskvalitet målt med det sygdomsspecifikke instrument DLQI. DLQI vurderer påvirkningen af AD-symptomer og behandling heraf 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.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	4 point	<u>16 uger:</u> CHRONOS: -4,2 point CAFÉ: -5,0 point <u>52 uger:</u> CHRONOS: -4,2 point
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 16 uger og lav kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af lav kvalitet.	

Resultaterne fra CHRONOS-studiet viste sammenlignelige effektestimater ved 16 og 52 uger (-4,2 point reduktion til begge tidspunkter). CAFÉ-studiet viste et effektestimater efter 16 uger, der ikke var væsentligt forskelligt fra estimatet i CHRONOS (-5,0 point reduktion). Dette indikerer, at forbedringen i livskvalitet er ensartet uafhængig af sværhedsgraden af AD.

Da CAFÉ-populationen er bedst sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes dette effektestimater primært til kategorisering ved 16 uger, mens CHRONOS anvendes ved 52 uger.

Det absolutte effektestimater for livskvalitet målt ved DLQI efter 16 og 52 uger lever lige op til kravene for den mindste klinisk relevante forskel. Det bemærkes dog, at patienterne i dupilumabbehandling opnår en DLQI < 5, hvilket vurderes som værende en god helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den kliniske merværdi for det kritiske effektmål livskvalitet er **vigtig**.

Kløe (vigtig)

Kløe måles i studierne ved peak pruritus NRS, der er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. Reduktion på 3 point betragtes som en signifikant forbedring. Den mindste klinisk relevante forskel er fremsat til at være en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på mindst 3 point.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		<u>16 uger:</u> CHRONOS: 37,9 procentpoint CAFÉ: 31,4 procentpoint (4 point reduktion) <u>52 uger*</u> CHRONOS: 40,1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	<u>16 uger:</u> CHRONOS: 2,37 [1,88; 2,97] CAFÉ: 3,20 [1,85; 5,55] (4 point reduktion) <u>52 uger*</u> CHRONOS: 3,56 [2,54; 5,01]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af høj kvalitet ved 16 uger og moderat kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af moderat kvalitet.		

*CHRONOS-CAFÉ-subgruppen viste efter 52 uger, at 29,1 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnåede en reduktion i kløe på mindst 3 point med en relativ risiko på 3,11 [1,38; 6,99]. Subgruppen ligger ikke til grund for vurderingen af den kliniske merværdi, da datagrundlaget er for lille.

Studierne opgiver ændring i kløe som andel af patienter, der opnår en reduktion på mindst 3 eller 4 point i hhv. CHRONOS- og CAFÉ-studierne. Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der opnår en reduktion på mindst 3 eller 4 point, er sammenlignelige måder at opføre reduktion i kløe på.

Da CAFÉ-populationen er bedst sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes dette effektestimat primært til kategorisering ved 16 uger, mens CHRONOS anvendes ved 52 uger.

I alt 31,4/40,1 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnår en reduktion i kløe på mindst 4 point/3 point reduktion efter 16/52 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 10 procentpoint. Det relative effektestimat efter 16/52 uger lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen indikerer en langtidseffekt (52 uger) på kløe hos den behandlingsrefraktære population, der ligger væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Med samme rationale som for EASI-75 vurderer fagudvalget, at data fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen ikke metodisk kan ligge til grund for vurdering af den kliniske merværdi. På trods af at resultaterne fra CHRONOS ved uge 52 vurderes at overestimere effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation som

defineret i protokollen, vurderer fagudvalget på baggrund af størrelsesordenen af effekten, at kategorisering er troværdig.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i kløe.

Episoder med opblussen i sygdom

Opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		52 uger: CHRONOS: -27,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	0,33 [0,20; 0,54]
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 52 uger.		

Der er kun data fra CHRONOS-studiet, hvor episoder med opblussen i sygdom var foruddefineret som et effektmål. I CAFÉ-studiet var episoder med opblussen ikke opgjort som effektmål, men er opgjort af ansøger på baggrund af uønskede hændelser indrapporteret af investigator. Episoder med opblussen var ikke på forhånd defineret som et effektmål med tilhørende definition af hvad der udgjorde en episode med opblussen, og hvordan disse data skulle indsamles. Derfor beror kategorisering af klinisk merværdi for episoder med opblussen på effekttestimat ved 52 uger fra CHRONOS-studiet.

I alt 27,6 procentpoint færre patienter i dupilumabbehandling oplever en eller flere episoder med opblussen i løbet af 52 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 10 procentpoint. Det relative effekttestimat lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,75.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i episoder med opblussen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, er samlet set vurderet som værende af **lav kvalitet** (se tabel nedenfor).

Der er udarbejdet to GRADE-profiler for dette kliniske spørgsmål. Dette skyldes, at evidensen for nogle effektmål er vurderet ud fra to studier (CAFÉ og CHRONOS, 16 uger), hvor resultaterne ikke har kunnet syntetiseres i en metaanalyse og derfor anvendes en narrativ GRADE-profil. I de tilfælde, hvor evidensen vurderes ud fra blot et enkelt studie (CHRONOS, 52 uger), anvendes en standard GRADE-profil til beskrivelsen af evidensens kvalitet. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af to GRADE-domæner. Der er nedgraderet for inkonsistens (inconsistency) for effektmål, hvor der kun foreligger ét studie og unøjagtighed (imprecision), hvor konfidensintervallet for effekttestimatet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. På trods af at populationerne i studierne afviger fra den

behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, er evidensen ikke nedgraderet for indirekte evidens. Dette skyldes, at størrelsesordenen af effekten forventes at være sammenlignelig i de to populationer, og påvirker dermed ikke konklusionen.

Risk of bias vurdering for CHRONOS- og CAFÉ-studiet samt de to evidensprofiler og overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

5.1.4 Konklusion for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo

I den endelige kategorisering lægger fagudvalget særligt vægt på, at der ikke er data for 52 uger på den mest relevante population (CAFÉ). Fagudvalget vurderer på baggrund af EASI, SCORAD samt reduktion i kløe, at der er markant forbedring i sygdomstilstanden, som peger i retning af en stor klinisk merværdi. Fagudvalget fremhæver dog, at data viser, at der ikke er fravær af sygdommen. Endeligt er det ukendt om effekten er vedvarende efter 52 uger, hvilket er kritisk i forhold til sygdommens kroniske natur.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo giver en **vigtig klinisk merværdi**. Evidensen, som ligger til grund for denne kategorisering er af lav kvalitet.

Effekt mål	Merværdi og evidensens kvalitet 16 uger	Merværdi og evidensens kvalitet 52 uger	Samlet merværdi og evidenskvalitet
EASI-75	Stor merværdi Høj evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
SCORAD-50	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Ikke vurderet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Alvorlige bivirkninger	Ikke vurderet	Ingen merværdi Lav evidenskvalitet	Ingen merværdi Lav evidenskvalitet
Livskvalitet	Vigtig merværdi Moderat evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet
Kløe	Stor merværdi Høj evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Episoder med opblussen	Ikke vurderet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Samlet vurdering	Vigtig merværdi Moderat evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?

5.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har identificeret følgende studier på den udvalgte komparator, ciclosporin:

- Van Joost T et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40.
- Monro CS et al. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380.

- Sowden JM et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140.
- Salek MS et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-30.

Der er foretaget en litteratursøgning ved brug af både PubMed og Cochrane CENTRAL. For dupilumab blev der inkluderet et klinisk studie (CAFÉ, se detaljer i afsnit 5.1.1) og for ciclosporin tre kliniske studier, hvor resultaterne er offentliggjort i fire artikler. Fagudvalget bemærker, at det havde været mere relevant at sammenligne med CHRONOS, da disse patienter er kandidater til ciclosporin. Alle ciclosporin-studierne er randomiserede og placebokontrollerede og undersøger effekten af ciclosporinbehandling for patienter med svær AD. Publikationerne er ældre og lever generelt ikke op til de nuværende kvalitetsstandarder for rapportering af kliniske forsøg. De anvendte måleinstrumenter i studierne til vurdering af livskvaliteten og sværhedsgraden af AD anvendes ikke længere. Måleinstrumentet (total body severity assessment) anvendt i studierne til at måle den samlede eksem udbredelses- og sværhedsgrad har ligheder med EASI og SCORAD, men der er ingen etableret sammenhæng til de nuværende anvendte måleinstrumenter. Desuden er resultaterne i ciclosporin-studierne opgivet som gennemsnitlige reduktioner på skalaen, der ikke kan sammenlignes med EASI-75 og SCORAD-50 responder rates. På baggrund af det vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at foretage en direkte eller indirekte sammenligning med resultaterne fra dupilumab-studiet.

Et af ciclosporin studierne har undersøgt livskvaliteten med et måleinstrument (Eczema Disability Index) med ligheder med DLQI. Men på grund af, at de to måleinstrumenter er forskellige, opgjort på forskelligt tidspunkt og der ikke foreligger nogen etableret sammenhæng imellem dem, er det ikke muligt at sammenligne livskvalitets scoring. Derudover anses det generelt som kritisk, at varigheden af ciclosporin studierne og CAFÉ-undersøgelsen ikke er den samme. Varigheden af ciclosporin-studierne er mellem 6-8 uger, mens CAFÉ-studiet er 16 uger.

På grund af forskellene i behandlingsvarighed og de øvrige forhold som beskrevet ovenfor er det ikke forsvarligt at sammenligne ciclosporin med dupilumab.

5.2.2 Konklusion for dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?

På baggrund af at der ikke findes relevante effektestimater for komparatoren ciclosporin for effektmålene defineret i protokollen, og de anvendte effektmål i ciclosporin studierne ikke vurderes at kunne anvendes til sammenligningen, samt at effektestimaterne er opgjort på forskellige tidspunkter mellem studier, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at lave en meningsfuld sammenligning af resultaterne.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem sammenlignet med ciclosporin giver en **ikkedokumenterbar merværdi**. Evidensens kvalitet kan ikke bedømmes, da der ikke foreligger noget sammenligningsgrundlag hverken direkte, indirekte eller i form af en narrativ sammenligning.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet)

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin giver en:

- **Ikke dokumenterbar merværdi** (ingen evidens - evidensens kvalitet kan ikke bedømmes, da der ikke foreligger noget sammenligningsgrundlag)

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dupilumab giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (lav evidens kvalitet).
- **Ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med ciclosporin for patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem (ingen evidens).

Rådet finder desuden, at effekten af dupilumabbehandling bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. Rådet opfordrer til, at der etableres en klinisk praksis for seponering af behandling efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Derudover indstiller Rådet til at data vedrørende behandlingseffekt (f.eks. SCORAD, EASI og DLQI) opsamles i dermbio eller anden kvalitetsdatabase. Fagudvalget tilslutter sig ovenstående.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen RADS eller Medicinråds behandlingsvejledning på området.

9 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, Taïeb 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. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;6736(17).
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report for dupilumab. 2017.
13. Bruin-Weller M de, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase. *Br J Dermatol*. 2017;Epub.
14. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):634–40.
15. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994;130(3):376–80.
16. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8760):137–40.
17. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):422–30.
18. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;(17).
19. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;(17).

10 Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Rikke Bech Afdelingslæge, ph.d.	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Evy Paulsen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Kristina Sophie Ibler Afdelingslæge, ph.d.	Region Sjælland
Jakob Mutanu Jungersted Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Emma Johanna Svedborg Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Signe Livbjerg, Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge, ph.d.	Særligt inviteret af formanden
Anders Clemmensen Privatpraktiserende speciallæge	Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
En patient	Danske Patienter
Anne Holm Hansen Patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlige</i> Thomas Linemann Mail: tli@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf.: 21 34 24 86
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Jael Fridriksdottir, Anette Pultera Nielsen, Jan Odgaard Jensen, Annemette Anker Nielsen og Ole Nørgaard	

11 Bilag 2 - GRADE evidensprofiler

11.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: CHRONOS

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Computer genereret randomisering
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Central randomisering via et interaktivt response system
Binding of participants and personal (performance bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Studiet er dobbelt-blindet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Personale der undersøgte dupilumabs effekt, var blindet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Analyser foretaget på ITT population
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Other bias	<ul style="list-style-type: none">• Lav risiko for bias• Høj risiko for bias• Uklar risiko for bias	Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika ikke svækker tiltroen til effektestimater betydeligt

Studie: CAFÉ

Bias	Vurdering	Begrundelse
------	-----------	-------------

Random sequence generation (selection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Computer genereret randomisering
Allocation concealment (selection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Central randomisering via et interaktivt response system
Binding of participants and personal (performance bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Studiet er dobbelt-blindet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Personale, der undersøgte dupilumab virkning på patienterne, var blindet
Incomplete outcome data (attrition bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Analyser foretaget på ITT-population
Selective reporting (reporting bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Other bias	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Fagudvalget vurderer, at baslinekarakteristika ikke svækker tiltroen til effektestimatet betydeligt

11.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab

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, sammenlignet med placebo?

Narrativ GRADE profil (16 ugers opfølgningstid)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 16 weeks; assessed with: EASI75)									
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	not serious	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: 45,7%-point [35,7; 55,7], samt en relativ forskel på 2,97 [2,34; 3,77]. Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: 33 %-point [19,5; 46,5] samt en relativ forskel på 2,11 [1,53; 2,93]. I begge studier overskrider effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel, samt nedre grænse for væsentlighedskriteriet svarende til stor klinisk merværdi.	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Livskvalitet (follow up: 16 weeks; assessed with: DLQI)									
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	serious ^b	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: -4,2%-point [-5,4 point; -3 point] Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: -5-point [-6,3 point; -3,7 point]. I begge studier overlapper 95 % konfidensintervallerne for effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel på 4 point.	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Kløe (follow up: 16 weeks; assessed with: pruritus NRS)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	not serious	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: 37,9%-point [27,6; 48,3], samt en relativ forskel på 2,37 [1,88; 2,97]. Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: 31,4 %-point [18; 44,9] samt en relativ forskel på 3,20 [1,85; 5,55]. I begge studier overskrider effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel, samt nedre grænse for væsentlighedskriteriet svarende til stor klinisk merværdi.	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Forkortelser: CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Forklaringer:

- a. Det bemærkes, at populationer i CHRONOS- og CAFÉ-studierne afviger fra hinanden, men at effektestimater har samme retning og samme størrelsesorden med overlappende konfidensintervaller. Derfor nedgraderes ikke for inconsistency.
- b. 95% konfidensintervallet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. Derfor nedgraderes evidensen med et niveau.
- c. På trods af at studierne afviger fra den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, så nedgraderes der ikke for indirekte evidens på baggrund af størrelsesordenen af effekten, som forventes at være sammenlignelig i de to populationer. Dette begrundes med, at deres sygdomssværhedsgrad er tilnærmelsesvis ens.

Standard GRADE profil (52 uger opfølgningstid foruden SCORAD50):

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dupilumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 52 weeks; assessed with: EASI75 responder rate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 2.84 (2.20 to 3.67)	40 more per 100 (from 30 more to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dupilumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 16 weeks; assessed with: SCORAD50 responder rate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 2.56 (1.81 to 3.62)	41 more per 100 (from 27 more to 54 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	none			RR 0.72 (0.24 to 2.10)	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet (follow up: 52 weeks; assessed with: DLQI)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	none			-	MD 4.2 point lower (5.6 lower to 2.8 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Kløe (follow up: 52 weeks; assessed with: peak pruritus NRS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 3.56 (2.54 to 5.01)	40 more per 100 (from 28 more to 52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Episoder med opblussen i eksemet (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 0.33 (0.20 to 0.54)	28 fewer per 100 (from 36 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Forkortelser: CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Forklaringer:

- a. Da den estimerede effekt af dupilumab er baseret på et enkelt RCT, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle effektstørrelse. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.
- b. Det bemærkes, at CHRONOS-studiet kun indeholder en subgruppe af patienter der er behandlingsrefraktære (CHRONOS-CAFÉ). Fagudvalget vurderer, at effektestimaterne fra CHRONOS vil medføre en vis overestimering af effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation. Dette medfører ikke en nedgradering af evidensen, da størrelsesordenen af effekten (magnitude of effect) af dupilumab i den behandlingsrefraktære population forventes at være sammenlignelig med studiepopulationen. Dette begrundes med, at deres sygdomssværhedsgrad er tilnærmelsesvis ens.
- c. 95% konfidensintervallet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. Derfor nedgraderes evidensen med et niveau.