

Medicinrådets anbefaling
vedr. upadacitinib til
behandling af moderat til
svær atopisk eksem hos
unge og voksne (≥ 12 år)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. januar 2023

Dokumentnummer 162863

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Upadacitinib (Rinvoq)

Indikation Behandling af moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne patienter (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling.

Lægemiddelfirma AbbVie

ATC-kode L04AA44

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 12. marts 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 10. maj 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. december 2022

Rådets anbefaling 25. januar 2023

Sagsbehandlingstid 37 uger og 1 dag (260 dage).
[Fagudvalget vedr. atopisk eksem har ikke været beslutningsdygtigt fra september 2021 til september 2022]

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



Anbefaling

Medicnrådet anbefaler upadacitinib til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne patienter (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil eller ciclosporin).

Medicnrådet vurderer, at 15 eller 30 mg upadacitinib dagligt versus 300 mg dupilumab hver anden uge har sammenlignelig effekt målt på eksemudbredelse og sværhedsgrad, kløe samt muligvis livskvalitet, målt efter 16-ugers behandling, når behandlingerne gives i kombination med lokalbehandling. For patienter under 65 år uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, vurderes bivirkningsbyrden at være acceptabel for begge lægemidler, selv om der er tale om forskellige uønskede hændelser ved upadacitinib og dupilumab. Samtidig er omkostningerne på samme niveau.

For at minimere risikoen for alvorlige bivirkninger knyttet til JAK-hæmmere (kardiovaskulær sygdom, blodpropper, kræft, alvorlige infektioner og død), bør upadacitinib ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er: alder ≥ 65 år, ryger/tidligere langvarig ryger, arteriosklerose, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt upadacitinib anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.

Medicnrådet vurderer, at omkostningerne samlet set er rimelige i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af unge og voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.

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

Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk inflammatorisk hudlidelse, som er karakteriseret ved generende udslæt. Moderat til svær atopisk eksem viser sig ved udtalt kløe, tør hud, rødme, afskalning, hævet udslæt evt. med blærer, fortykkelse og forkradsning af huden. Atopisk eksem er forbundet med nedsat livskvalitet [1], angst og depression [2,3].

Omkring 600 unge og voksne patienter i Danmark har moderat til svær atopisk eksem med behov for behandling ud over den traditionelle lokal- og systemiske behandling. Heraf er ca. 500 i behandling med dupilumab og ca. 100 med baricitinib. Årligt vil ca. 150 nye patienter i aldersgruppen over 12 år være kandidater til behandling med en IL-4/13 hæmmer eller en JAK-hæmmer.

Upadacitinib

Upadacitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 eller JAK1/3. Upadacitinib administreres i tabletform. Standarddosis er 15 mg/dag, men for patienter i alderen 19-64 år med høj sygdomsbyrde, kan der doseres 30 mg/dag. Upadacitinib kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.

Upadacitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er:

- alder \geq 65 år
- arteriosklerose
- øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom
- rygning/tidligere langvarig rygning
- øget risiko for udvikling af kræft.

Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt JAK-hæmmere anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.



Nuværende behandling i Danmark

Patienter med moderat til svær atopisk eksem, som ikke har tilstrækkeligt respons af optimeret lokalbehandling, kan vurderes at være kandidater til systemisk behandling. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil, ciclosporin), kan der forsøges behandling med dupilumab eller baricitinib, som begge er anbefalet af Medicinrådet.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af upadacitinib er baseret på både en direkte og en indirekte sammenligning med dupilumab. Der indgår i alt syv randomiserede studier. Resultaterne kan tyde på, at upadacitinib har en lidt bedre effekt end dupilumab, målt på eksemudbredelse og sværhedsgrad, kløe og livskvalitet. Upadacitinib 30 mg har muligvis en bedre effekt end 15 mg. Da studiepopulationen og patienter i dansk klinisk praksis ikke er fuldt sammenlignelige, og resultaterne dermed er usikre, vurderer Medicinrådet, at effekten af de to behandlinger ikke er væsentligt forskellig.

Doseringen på 30 mg bør kun gives til patienter med meget svær eksem eller manglende respons på lavere dosis og aldrig til patienter under 18 år. Medicinrådet anslår, at ca. 30 % af patienterne vil have behov for 30 mg upadacitinib.

Der er rapporteret forskellige uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis upadacitinib og dupilumab. Patienter i behandling med upadacitinib oplever oftere akne og lidt oftere infektioner og herpes zoster, hvilket kan medføre behandlingsophør. Øjenbetændelse forekommer oftere blandt patienter behandlet med dupilumab, som også kan give ledsmerter. Øjenbetændelse vil relativt sjældent medføre behandlingsophør, mens ledsmerter i de fleste tilfælde vil medføre behandlingsophør. For patienter under 65 år uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, vurderes bivirkningsbyrden at være acceptabel for begge lægemidler, selv om der er tale om forskellige uønskede hændelser ved upadacitinib og dupilumab.

For patienter i særlige risikogrupper (alder \geq 65 år, rygere og tidligere langvarige rygere, øget risiko for kardiovaskulære sygdomme og kræft) er der øget risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med JAK-hæmmere, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser samt udvikling af kræft. Disse patienter bør ikke behandles med upadacitinib, medmindre der ikke er andre behandlingsalternativer.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet vurderer, at der er sammenlignelig effekt mellem upadacitinib og komparatoren, dupilumab. Derfor foretager Medicinrådet en omkostningsminimeringsanalyse baseret på de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af upadacitinib sammenlignet med dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos patienter over 12 år. Til gengæld er bivirkningerne ikke sammenlignelige på tværs af de to behandlinger, hvorfor omkostninger til bivirkninger er medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse.

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



Medicinrådet har valgt at ændre ansøgers opgørelse af ressourcer og omkostninger fra en responderopgørelse til en mikrobaseret opgørelse, da Medicinrådet ikke fandt, at responderopgørelsen tjente et formål, når der antages sammenlignelig effekt i behandlingsarmene.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af upadacitinib er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med dupilumab. Baseres beregningen på apotekernes indkøbspris (AIP), opnås en besparelse på ca. 9.200 DKK pr. patient. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1-1.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

	Upadacitinib	Dupilumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	546	360	187
Tværasektorielle omkostninger	87	24	60
Patientomkostninger	1.500	491	1.008
Totale omkostninger i SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger i AIP	108.831	118.023	-9.192

Der er foretaget følsomhedsanalyser, hvor andelen der får hhv. 15 og 30 mg upadacitinib ændres, tidshorizonten sættes op til 2 år, samt hvor dupilumab dosisreduceres. Følsomhedsanalyserne resulterer i inkrementelle omkostninger på mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da der løbende kommer flere nye lægemidler til atopisk eksem. Desuden er upadacitinib omfattet af et eksisterende udbud fra Amgros. Markedsandelen samt lægemiddelprisen for de næste fem år er derfor meget usikker, og det er ikke muligt at give et retvisende estimat for budgetkonsekvenserne.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Atopisk eksem	10
1.3	Upadacitinib	11
1.4	Nuværende behandling	12
1.4.1	Lokalbehandling	13
1.4.2	Systemisk behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad og kløe	27
2.4.4	Livskvalitet	29
2.5	Sammenligning af sikkerhed	29
2.5.1	Bivirkningsprofiler	29
2.5.2	Uønskede hændelser rapporteret i Heads-Up	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1	Analyseperspektiv	34
3.2	Model	34
3.3	Omkostninger	35
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	35
3.3.2	Hospitalsomkostninger	36
3.3.3	Bivirkningsomkostninger	38
3.3.4	Patientomkostninger	40
3.3.5	Tværasektorielle omkostninger	41
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	42
3.5	Resultater	43
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	43
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	43



4.	Budgetkonsekvenser.....	44
5.	Diskussion	45
6.	Referencer.....	47
7.	Sammensætning af fagudvalg	51
8.	Versionslog.....	52
9.	Bilag 1: Ansøgers NMA.....	53

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side [51].



Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes Indkøbspris
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IGA:	<i>Investigators Global Assessment</i>
IL 4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK1:	Janus kinase 1 (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
NMA:	netværksmetaanalyse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS:	<i>Peak pruritus numeric rating scale</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes Indkøbspris
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)
VTE:	Venøs tromboemboli



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet upadacitinib til behandling af patienter med moderat til svær atopisk eksem.

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

AbbVie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. august 2021.

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

1.2 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [4].

Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Huden er ofte hævet med udslæt, revner og kroniske fortykkelser. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [5].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [1]. Sygdommen har ofte et fluktuerende forløb, hvor udbrud kan forekomme med forskellige hyppigheder [6]. Patienter, der lider af atopisk eksem, har generelt nedsat livskvalitet [1] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [7], angst og depression [2,3]. Derudover kan sygdommen også have negativ indflydelse på arbejdsevnen.

Medicinrådet anerkender to definitioner af udbredelses- og sværhedsgraden af atopisk eksem:

- 1. Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. EASI kan vurderes objektivt, mens SCORAD tillige indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kroppsdel. Sværhedsgraden er ifølge EASI opdelt i ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72) [8] og ifølge SCORAD i mild (< 25), moderat (25-50) og svær (> 50).



- 2. Vurdering foretaget af patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Dermatology Life Quality Index (DLQI). POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem [9], mens DLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens oplevelse af helbredsrelateret livskvalitet [10,11]. Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksem har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [12]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [13]. Ligeledes spiller enzymer kaldet Janus kinaser (JAK) en vigtig rolle i den inflammatoriske proces ved atopisk eksem ved at påvirke aktiviteten af cytokiner og vækstfaktorer involveret i den inflammatoriske respons. Der findes fire forskellige JAK; JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2.

Der foreligger ingen opdaterede danske undersøgelser af prævalens og incidens af voksne patienter med atopisk eksem opdelt på sværhedsgrad. Behandling med upadacitinib forventes først at være aktuel, efter patienten har afprøvet og oplevet utilstrækkelig effekt af mindst én af de traditionelle systemiske behandlinger eller ikke tåler disse.

Medicinerådet anslår, at der i Danmark er opstartet ca. 500 unge og voksne patienter i behandling med dupilumab siden Medicinerådets anbefaling af dette lægemiddel til patienter med moderat til svær atopisk eksem i 2018 og ca. 100 i behandling med baricitinib siden anbefalingen i 2021. Medicinerådet anslår, at ca. 150 nye unge og voksne patienter om året vil være kandidater til en IL-4/13 hæmmer eller en JAK-hæmmer.

1.3 Upadacitinib

Upadacitinib (Rinvoq) har EMA-indikation til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling [14].

Upadacitinib har desuden EMA-indikation til kronisk leddegigt (15 mg/dag), psoriasisartrit (15 mg/dag), ikke-radiografisk aksial spondylartrit (15 mg/dag) og colitis ulcerosa (15-45 mg/dag). Medicinerådet har anbefalet upadacitinib som mulig standardbehandling til kronisk leddegigt i september 2020 og til psoriasisartrit i januar 2022. Aktuelt er Medicinerådet i gang med at vurdere upadacitinib til rygsøjlegigt.

Indikationen vedr. atopisk eksem er tilsvarende indikationen for baricitinib (også en JAK-hæmmer), som dog kun kan anvendes til patienter på mindst 18 år. Dupilumab (en IL4/13-hæmmer) har indikation til patienter med moderat til svær atopisk eksem ned til



6 år [15] og til en række andre sygdomme. Dupilumab og baricitinib er i henholdsvis 2018 og 2021 anbefalet af Medicinrådet til patienter, som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger.

Upadacitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 eller JAK1/3. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger og anbefaler, at disse ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling.

Risikofaktorerne er alder ≥ 65 år, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom, arteriosklerose, rygning/tidligere langvarig rygning samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte.

Såfremt JAK-hæmmere anvendes til patientgrupper med øget risiko for VTE, kræft eller alvorlig kardiovaskulær sygdom, bør dosis reduceres. Upadacitinib er under øget monitorering fra EMA på grund af risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

Medicinrådet publicerede i september 2022 et tillæg til gennemgangen af terapiområdet kronisk leddegigt, hvor det vurderes, at upadacitinib, baricitinib og tofacitinib fremover kun skal anvendes til lavrisikopatienter eller til patienter, hvor øvrige behandlingsalternativer er udtømte.

Upadacitinib kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem og administreres i tabletform (depottablet). Den anbefalede start- og vedligeholdelsesdosis er 15 mg en gang dagligt. Til patienter med meget høj sygdomsbyrde eller utilstrækkeligt respons kan 30 mg/dag overvejes, dog ikke til unge (12-18 år) eller ældre (≥ 65 år). Patienten skal veje mindst 30 kg. Som vedligeholdelsesbehandling bør den laveste effektive dosis anvendes.

Hvis det er nødvendigt at opstarte behandling med upadacitinib til patienter med kendte risikofaktorer i relation til JAK-hæmmere, f.eks. grundet manglende behandlingsrespons på IL-4/13-hæmmere, skal dosis ligeledes være 15 mg.

1.4 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende, infektioner og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudklø og nedsætter behovet for topikal glukokortikoid (TCS, steroidcreme) [5].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares), samt når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [4]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele [5].



1.4.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andetvalg, hvis behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkninger, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes (Deleuran m.fl., 2019a). Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. Ved 'optimeret lokalbehandling' forstås konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Lysterapi kan desuden benyttes ved mild til moderat eksem [5].

1.4.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske terapi. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen nedjusteres efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

Såfremt lokalbehandling har utilstrækkelig effekt, kan følgende længerevarende systemiske behandlinger benyttes til patienter med moderat til svær atopisk eksem: methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Af disse lægemidler har kun ciclosporin indikation til atopisk eksem. De øvrige lægemidler har dog i en længere årrække været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling til patienter (både børn og voksne), der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Ciclosporin er godkendt til behandling af patienter ≥ 16 år med svær atopisk eksem [16] og kan jf. DDS guideline anvendes til svær akut og kronisk atopisk eksem hos børn og voksne [5].

Af de traditionelle systemiske behandlinger vil methotrexat eller azathioprin som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin være et godt behandlingsalternativ. Ciclosporin er, ligesom for kronisk eksem, også effektivt ved akut svær opblussen, da det har en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling. Dette gælder også for området omkring hoved og hals, hvor det ellers kan være svært at opnå respons. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kort tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år i hele patientens levetid [17].

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, kan en IL4/13-hæmmer eller en JAK-hæmmer afprøves.

Hvorvidt effekten af den systemiske behandling er tilstrækkelig, vurderes efter de initiale 16-ugers behandling, ud fra EASI, DLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Effekten måles herefter løbende, afhængig af den pågående behandling.



Ifølge DDS's retningslinje for atopisk eksem bør behandling med IL-4/13-hæmmere forsøges seponeret hos patienter med god effekt, det vil sige stabil minimal sygdomsaktivitet gennem 12 måneder. Ved svært recidiv af eksem kan behandlingen genoptages, medmindre der er kontraindikation herfor [5]. I praksis forsøges øgning af intervallerne mellem administration samt dosisreduktion.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har inkluderet studier vedr. upadacitinib, dupilumab og abrocitinib.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådets vurdering af upadacitinib er baseret på både en direkte og en indirekte sammenligning med dupilumab. Der indgår i alt syv randomiserede studier, som fremgår af Tabel 2.1.



Table 2-1. Oversigt over kliniske studier, som Medicinrådet har anvendt til at vurdere effekt og sikkerhed ved upadacitinib sammenlignet med dupilumab

Studienavn [NCT-nummer] Reference	Studiedesign (blindet behandlingsperiode)	Population	Samtidig behandling	Intervention	Komparator
Heads-Up [NCT04195698] [18]	Randomiseret, blindet, kontrolleret (24 uger)	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling eller som for nylig har været i systemisk behandling	'Rescue' terapi i form af topikal eller systemisk behandling var tilladt, men patienter, som fik dette, blev anset som 'nonresponders' på binære effektmål	Upadacitinib 30 mg + placebo (n = 348)	Dupilumab 300 mg* hver anden uge + placebo (n = 344)
Ad-Up [NCT03568318] [19]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (16 uger)	Unge og voksne (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling eller som for nylig har været i systemisk behandling	TCS eller TCI	Upadacitinib 15 mg + TCS (n = 300) Upadacitinib 30 mg + TCS (n = 297)	Placebo + TCS (n = 304)
Measure-Up 1 [NCT03738397] Measure-Up 2 [NCT03607422] [20]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (16 uger)	Unge og voksne (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling eller som for nylig har været i systemisk behandling (identiske studiedesigns)	Alle patienter kunne blive behandlet med TCS ved opblussen og samtidig fortsætte i studiet.	Upadacitinib 15 mg (n = 281 + 276) Upadacitinib 30 mg (n = 285 + 282)	Placebo (n = 281 + 278)
LIBERTY AD SOLO1 [NCT02277743] LIBERTY AD SOLO2 [NCT02277769] [21]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (16 uger)	Unge og voksne (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling (identiske studiedesigns)	'Rescue' terapi i form af topikal eller systemisk behandling var tilladt, men patienter, som fik dette, blev anset som 'nonresponders' på binære effektmål	Dupilumab 300 mg* hver anden uge Dupilumab 300 mg* hver uge	Placebo



Studienavn [NCT-nummer] Reference	Studiedesign (blindet behandlingsperiode)	Population	Samtidig behandling	Intervention	Komparator
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986] [22]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (52 uger)	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling	TCS eller TCI	Dupilumab 300 mg* hver anden uge + TCS/TCI (n = 106) Dupilumab 300 mg* hver uge + TCS/TCI (n = 319)	Placebo + TCS (n = 315)
LIBERTY AD CAFÈ [NCT02755649] [23]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (16 uger)	Voksne (≥ 18 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling	TCS eller TCI	Dupilumab 300 mg* hver anden uge + TCS (n = 107) Dupilumab 300 mg* hver uge + TCS (n = 110)	Placebo hver uge + TCS (n = 108)
JADE COMPARE [NCT03720470] [24]	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret (16 uger)	Voksne (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling	TCS	Abrocitinib 100 mg + TCS + placebo Abrocitinib 200 mg + TCS + placebo	Dupilumab 300 mg* hver anden uge + TCS + placebo tablet

*startdosis 600 mg. TCS, topikal corticosteroid; TCI topikal calcineurininhibitor



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. (startdosis 600 mg) ≥ 18 år: direkte sammenligning; ≥ 12 år: Indirekte sammenligning	Studiepopulationerne er tilstrækkeligt sammenlignelige med populationen i dansk praksis, hvor lægemidlerne anvendes til patienter (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som har utilstrækkelig respons på optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.	Patienter (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som har utilstrækkelig respons på optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.
Intervention	Direkte sammenligning: Upadacitinib 30 mg Indirekte sammenligning: Upadacitinib 30 mg + TCS Upadacitinib 15 mg +/- TCS	I dansk praksis vil de fleste patienter få upadacitinib 15 mg dagligt i kombination med TCS/TCI, som kan reduceres ved respons. Dette svarer til data i den indirekte sammenligning. I den direkte sammenligning anvendes upadacitinib 30 mg monoterapi, som dermed kun delvist er sammenligneligt med dansk praksis.	Upadacitinib 15 mg dagligt + TCS/TCI til 70 % af populationen Upadacitinib 30 mg dagligt + TCS/TCI til 30 % af populationen
Komparator	Dupilumab 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg)	Dupilumab er en relevant komparator.	Dupilumab 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg)
Effektmål	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (IGA, EASI, SCORAD, POEM); Kløe (PP-NRS); Livskvalitet (DLQI); Uønskede hændelser	De anvendte effektmål er i overensstemmelse med effektmål anvendt i dansk praksis og kan anvendes i vurderingen. IGA er dog ikke som standard i dansk praksis og vil derfor ikke indgå i vurderingen.	Anvendes ikke i en omkostningsminimeringsanalyse, da effekten antages at være sammenlignelig. Upadacitinib og dupilumab har forskellige bivirkninger. Derfor er omkostninger relateret hertil inkluderet.

TCS: topikal kortikosteroid TCI: topikal calcineurininhibitorer IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale



2.3.1 Population

Studiepopulationen i Heads-Up er voksne (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling eller som for nylig har været i systemisk behandling. I Ad-Up og MEASURE-Up 1 & 2 inkluderes samme population, men med patienter ned til 12 år.

Ansøger har indsendt baselinekarakteristika for populationen i upadacitinib-studierne (Tabel 2-3). Ansøger oplyser desuden, at ca. halvdelen af studiepopulationen har afprøvet systemisk behandling.

Medicinrådet har desuden opsøgt information vedrørende andelen af patienter med asiatisk herkomst. Det er ca. 22 % i Heads-up (clinicaltrials.gov), ca. 20-21% i Ad-up [19] og ca. 20-25 % i Measure-Up 1&2.



Tabel 2-3. Baselinekarakteristika for populationen i upadacitinib studierne (AbbVie 2022)

	Measure ^{Up} 1			Measure ^{Up} 2			AD ^{Up}			Heads ^{Up}		
	PBO n= 281	UPA 15 mg, n=281	UPA 30 mg, n=285	PBO n=278	UPA 15 mg, n=276	UPA 30 mg, n=282	PBO + TCS n=304	UPA 15 mg + TCS n=300	UPA 30 mg + TCS n=297		DUPI 300 mg Q2W n=344	UPA 30 mg, n=348
Female, n (%)	137 (48.8)	124 (44.1)	130 (45.6)	124 (44.6)	121 (43.8)	120 (42.6)	126 (41.4)	121 (40.3)	107 (36.0)	Female, n (%)	150 (43.6)	165 (47.4)
Age, years, mean (range)	34.4 (12–75)	34.1 (12–74)	33.6 (12–75)	33.4 (13–71)	33.3 (12–74)	34.1 (12–75)	34.3 (12–75)	32.5 (13–74)	35.5 (12–72)	Age, years, mean (range)	36.9 (18–76)	36.6 (18–76)
Age group, n (%)										Age group, n (%)		
<18 years	40 (14.2)	42 (14.9)	42 (14.7)	36 (12.9)	33 (12.0)	35 (12.4)	40 (13.2)	39 (13.0)	37 (12.5)	<40 years	226 (65.7)	228 (65.5)
≥ 18 years	241 (85.8)	239 (85.1)	243 (85.3)	242 (87.1)	243 (88.0)	247 (87.6)	264 (86.8)	261 (87.0)	260 (87.5)	≥ 40- <65 years	101 (29.4)	102 (29.3)
										≥ 65	17 (4.9)	18 (5.2)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	26.7 (6.3)	25.8 (6.1)	25.6 (5.9)	26.3 (5.7)	25.8 (5.6)	25.9 (5.8)	25.9 (5.7)	25.8 (6.2)	25.7 (5.4)	BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.99 (5.7)	26.99 (6.5)
BSA affected, %, mean (SD)	45.7 (21.6)	48.5 (22.2)	47.0 (22.0)	47.6 (22.7)	45.1 (22.4)	47.0 (23.2)	48.6 (23.1)	46.7 (21.6)	48.5 (23.0)	BSA affected, %, mean (SD)	44.4 (22.8)	48.2 (24.0)
EASI, mean (SD)	28.8 (12.6)	30.6 (12.8)	29.0 (11.1)	29.1 (12.1)	28.6 (11.7)	29.7 (12.2)	30.3 (13.0)	29.2 (11.8)	29.7 (11.8)	EASI, mean (SD)	28.8 (11.5)	30.8 (12.5)
vIGA-AD, n (%)										vIGA-AD, n (%)		
Moderate (3)	156 (55.5)	154 (54.8)	154 (54.0)	125 (45.0)	126 (45.7)	126 (44.7)	141 (46.4)	143 (47.7)	140 (47.1)	Moderate (3)	171 (49.7)	174 (50.0)
Severe (4)	125 (44.5)	127 (45.2)	131 (46.0)	153 (55.0)	150 (54.3)	156 (55.3)	163 (53.6)	157 (52.3)	157 (52.9)	Severe (4)	173 (50.3)	174 (50.0)
Worst Pruritus NRS ^a , mean (SD)	7.3 (1.7)	7.2 (1.6)	7.3 (1.5)	7.3 (1.6)	7.2 (1.6)	7.3 (1.6)	7.1 (1.6)	7.1 (1.8)	7.4 (1.6)	Worst Pruritus NRS ^a , mean (SD)	7.5 (1.7)	7.4 (1.6)
DLQI, mean (SD)	17.0 (6.9)	16.2 (7.0)	16.4 (7.0)	17.1 (7.2)	16.9 (7.0)	16.7 (6.9)	16.3 (7.0) ^b	16.4 (7.2) ^b	17.1 (7.0) ^b	DLQI, mean (SD)	NR	NR
POEM, mean (SD)	21.5 (5.4)	21.2 (4.8)	21.4 (5.1)	21.9 (5.2)	21.2 (5.1)	21.8 (4.8)	21.1 (5.1)	21.0 (5.0)	21.5 (5.3)	POEM, mean (SD)	NR	NR



Tabel 2-4. Baselinekarakteristika for relevante aktive behandlingsarme i øvrige studier inkluderet i ansøgers NMA

	JADE COMPARE Upadacitinib 200 mg dagligt + TCS (n = 226)	CAFÉ Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	CHRONOS Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 106)
	Gennemsnit (SD)	Median (IQR)	
Alder	38,8 (14,5)	38 (25 – 47)	40,5 (28 – 49)
Køn, mænd, %	46 %	61 %	58 %
Etnicitet			
Kaukasisk	71 %	97 %	70 %
Asiatisk	23 %	2 %	27 %
Øvrige	1 %	1 %	3 %
Sygdomsvarighed, år	23 (15,6)	29 (19 – 43)	28 (20 – 44)
EASI	32,1 (13,1)	31,6 (25,2 – 39,2)	30,9 (22,3 – 41,6)
SCORAD	69,3 (12,7)	66,7 (61,1 – 76,2)	69,7 (60,4 – 79,8)
Påvirket kropsoverflade	50,8 % (23)	55 % (44-66)	58,8 % (43,5 – 78,5)
Kløe, NRS	7,6 (1,5)	7 (5,4 – 8)	7,7 (6,6 – 8,5)
POEM	20,9 (5,5)	20 (15 – 24)	21 (16 – 25)
DLQI	16,3 (6,6)	14 (8 – 22)	13,5 (8 – 20)
Tidligere systemisk behandling, n (%)			
Ikke-biologisk	96 (42,5)	84 (78,5)*	-
Biologisk	7 (3,1)	0	

*64,5 % har tidligere fået CsA. SD, standardafvigelse; EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale

Medicinrådets vurdering af population

De fire upadacitinib studiepopulationer er sammenlignelige. Gennemsnitsalderen er en smule højere i Heads-Up, fordi de øvrige studier inkluderer patienter ned til 12 år. Der er dog kun 12-15 %, der er under 18 år i Ad-Up og MEASURE-Up-studierne. Effekten forventes ikke at variere inden for de aldersgrupper, der er repræsenteret.

Overordnet set er studiepopulationerne sammenlignelige med patienter i dansk klinisk praksis, som har moderat-svær atopisk eksem, som får optimeret lokalbehandling, og som har afprøvet systemisk behandling. Dog er der nogle forskelle:

- Studiepopulationerne er i gennemsnit formentlig lidt yngre end patienter i dansk praksis, hvor medianalderen er 42 år.
- Der er flere asiater i studiepopulationerne (bortset fra CAFÉ-studiet) sammenlignet med dansk praksis. Asiater kan have et lidt andet eksem-mønster. Behandlingsresponsen afviger dog ikke væsentligt fra andre etniske grupper.
- Studiepopulationerne har højere eksem udbredelses- og sværhedsgrad ved baseline sammenlignet med patienter i dansk praksis (gennemsnitlig EASI score på ca. 18). Svær eksem kan være sværere at behandle. Derfor kan effekten af lægemidlerne



potentielt være underestimerede i forhold til effekten i dansk praksis. CAFÉ inkluderer kun patienter med svær eksem modsat de øvrige studier, som inkluderer moderat-svær eksem. Det afspejles dog ikke i baselinekarakteristika og påvirker formentlig ikke resultaterne.

- I dansk klinisk praksis skal patienterne have afprøvet mindst én systemisk behandling eller ikke tåle systemisk behandling, før behandling med IL-4/13-hæmmer eller JAK-hæmmer igangsættes. Dermed vil størstedelen af patienter i praksis tidligere have fået systemisk behandling. Ca. halvdelen af studiepopulationen i upadacitinib-studierne har tidligere fået systemisk behandling. Det er omkring 40 % i JADE COMPARE (abrocitinib) og knap 80 % i CAFÉ (dupilumab). Andelen er ikke oplyst i CHRONOS-studiet. Det kan være sværere at vise en effekt i de populationer, der tidligere har fået systemisk behandling, sammenlignet med populationer, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Derfor kan resultaterne for effekten af upadacitinib sammenlignet med dupilumab potentielt være overestimerede i forhold til effekten i dansk praksis.

Medicinerådet vurderer, at disse forskelle reducerer overførbareheden af resultaterne, og tager forbehold herfor i vurderingen af, om der er klinisk betydende forskelle mellem behandling med upadacitinib og dupilumab.

2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis af upadacitinib er 15 mg/dag. I svære tilfælde kan dosis øges til 30 mg/dag. Upadacitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med TCS.

Ansøger antager, at de fleste patienter i dansk klinisk praksis vil få 15 mg/dag i kombination med TCS. Dette er undersøgt i Ad-Up studiet, hvor komparator dog er placebo.

I Heads-Up studiet, som har den relevante komparator dupilumab, er dosis 30 mg/dag og upadacitinib gives som monoterapi. I både Heads-Up og SOLO-studierne, som undersøger effekten af dupilumab, var 'rescue' terapi i form af topikal eller systemisk behandling tilladt, men patienter, som fik dette, blev anset som 'nonresponders' på binære effektmål (fx EASI75).

Ansøger antager, at ca. 70 % vil få upadacitinib 15 mg og ca. 30 % vil få 30 mg.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen i Heads-Up afspejler ikke dansk praksis, hvor den forventede behandling for de fleste patienter vil være den anbefalede dosis på 15 mg/dag upadacitinib i kombination med optimeret lokalbehandling. Lokalbehandlingen kan dog reduceres efterhånden som effekten af den systemiske behandling indsætter, men for de fleste patienter vil der ikke være tale om monoterapi. I Heads-Up er det ca. 20 % af patienterne, som får dupilumab, der også får 'rescue' terapi i løbet af 16 uger, mens den tilsvarende andel for upadacitinib 30 mg er ca. 18 %.



Medicinrådet inddrager Ad-Up-studiet, hvor patienterne får henholdsvis placebo eller 15/30 mg upadacitinib samt optimeret lokalbehandling, for at sammenholde effekten af de to doseringer af upadacitinib, som gives samtidig med lokalbehandling.

Medicinrådet inddrager Measure-Up-studierne, hvor patienterne er ned til 12 år og får henholdsvis placebo eller 15/30 mg upadacitinib, for at kunne vurdere effekten hos unge.

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse vedr. fordeling af patienter, som får henholdsvis 15 mg og ca. 30 mg upadacitinib. Denne doseringsfordeling er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.3 Komparator

Dupilumab administreres subkutant med 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg). Denne dosering anvendes i de kliniske studier og i den sundhedsøkonomiske analyse. Doseringen er også standard i dansk klinisk praksis, hvor man dog på basis af et hollandsk studie [25] er begyndt at forlænge intervallerne mellem doseringerne af dupilumab fra hver 2. uge til hver 3.-4. uge hos op mod en fjerdedel af patienterne.

Da dupilumab administreres subkutant, antages det i den sundhedsøkonomiske analyse, at 1,5 % af patienterne vil have varigt behov for sygeplejerskeassistance til injektion. Selv om behandlingen potentielt er livslang, er behandlingsperioden sat til 52 uger i den sundhedsøkonomiske model, da effekt og behandlingsophør antages at være ens for intervention og komparator.

Medicinrådets vurdering af komparator

Både dupilumab og baricitinib er relevante komparatorer, men da dupilumab blev anbefalet i 2018 og baricitinib først i 2021, er der flest patienter i behandling med dupilumab. Derfor vurderes dupilumab at være en relevant komparator.

2.3.4 Effektmål

Tabel 2-5. Effektmål, som ansøger har indsendt data for, samt hvordan data er anvendt i vurderingen

Effektmål	Måleredskab	Opfølgningstid	Anvendt i vurderingen
Eksem sværhedsgrad	IGA-respons (andel, der opnår 0 eller 1 og en forbedring på ≥ 2 point fra baseline)	Uge 16	Indgår ikke
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	EASI75 (andel, der opnår ≥ 75 % forbedring fra baseline)	Uge 16	Direkte sammenlignende analyse for upadacitinib 30 mg monoterapi (Heads-Up) Indirekte 15/30* mg +/- TCS (NMA)



Effekt mål	Måleredskab	Opfølgningstid	Anvendt i vurderingen
	POEM respons (andel, der opnår ≥ 4 -points forbedring fra baseline)	Uge 16	Beskrives med studiedata
Livskvalitet	DLQI-respons (andel af patienter med ≥ 4 point reduktion i totalscore)	Uge 16	Beskrives med studiedata
	DLQI (andel, der opnår score på 0 eller 1)		
Kløe	PP-NRS-respons (andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline)	Uge 16	Direkte for upadacitinib 30 mg monoterapi (Heads-Up)
	PP-NRS (ændring fra baseline)		Beskrives desuden via studiedata
Uønskede hændelser	Alvorlige uønskede hændelser (SAE)		
	Uønskede hændelser opstået i behandlingsperioden (treatment emergent adverse events, TEAE)		Beskrives

*vægtet sammen i analysen under antagelse om at 70 % får 15 mg og 30 % får 30 mg. Effektdata for doseringerne hver for sig er også rapporterede. NMA, netværksmetaanalyse; IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SAE, serious adverse events; AE, adverse events

Medicinerådets vurdering af effekt mål

De indsendte data kan anvendes til at vurdere effekt og sikkerhed i studieperioden. Dog indgår effektmålet IGA ikke i vurderingen, da det er mindre følsomt end EASI og ikke anvendes som standard i dansk praksis. Medicinerådet inddrager desuden EMAs vurdering af risici ved anvendelse af JAK-hæmmere i vurderingen af sikkerhed.

I Heads-Up-studiet er upadacitinib 30 mg og dupilumab monoterapi kun sammenlignet på effektmålene eksem udbredelses- og sværhedsgrad og kløe, hvor henholdsvis EASI og PP-NRS er anvendt. Dermed savnes resultater for effekten på livskvalitet og patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (fx POEM) i den direkte sammenligning.

Den indirekte sammenligning inkluderer kun resultater for eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI).

Studiedata fra Ad-Up og Measure-Up viser resultater fra flere effektmål, opgjort pr. behandlingsarm. Livskvalitet og patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad bliver derfor kun belyst deskriptivt.



Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. EASI anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere udbredelses- og sværhedsgrad [8]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem. EASI75 er andelen af patienter, der har en 75 % forbedring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anset en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne for at være mindste klinisk relevante forskel for EASI75.

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et måleredskab, der belyser, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de øvrige scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [9]. POEM-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 i gennemsnitlig ændring fra baseline [8]. En negativ ændring fra baseline angiver en forbedring.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI er et spørgeskema udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. DLQI-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI i gennemsnitlig ændring fra baseline [10,11].

Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS)

PP-NRS er et valideret instrument, som anvendes til patientrapporteret maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [26]. Scoren ligger fra 0-10, hvor en højere score indikerer mere kløe. PP-NRS-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen vurderet at være 2-3 point for voksne [27]. Medicinrådet har tidligere vurderet, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Alvorlige uønskede hændelser

En alvorlig uønsket hændelse er enhver hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Ansøger har



indsendt direkte sammenlignende analyser for upadacitinib 30 mg og dupilumab fra Heads-Up-studiet.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udarbejdet netværksmetaanalyser (NMA) til indirekte sammenligning mellem upadacitinib (henholdsvis 15 og 30 mg) og dupilumab, både som monoterapier og i kombination med optimeret lokalbehandling (se bilag 1). I analyserne indgår data fra syv randomiserede kontrollerede forsøg, hvor de enkelte lægemidler sammenlignes med placebo eller hinanden. Resultaterne er angivet som odds ratio (OR). Der er kun præsenteret resultater for eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI). Analyserne er vægtet ud fra antagelsen om, at 70 % af patienterne får 15 mg og 30 % af patienterne får 30 mg upadacitinib.

I den direkte sammenligning mellem upadacitinib 30 mg monoterapi og dupilumab er der kun analyser for EASI og kløe.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode, men har følgende forbehold ved ansøgers NMA:

- Andelen, som tidligere har fået systemisk behandling, varierer mellem studierne, hvor CAFÉ-studiet skiller sig ud med en større andel, hvilket giver en usikkerhed.
- Der er kun estimater for eksem udbredelses- og sværhedsgrad, vurderet af investigator. Dermed savnes patientrapporterede effektmål.

Medicinrådet baserer vurderingen på:

- direkte sammenligning mellem upadacitinib 30 mg/dag og dupilumab monoterapi (Heads-Up) i en population med patienter over 17 år.
- studiedata for upadacitinib 15 mg og 30 mg (Measure-Up 1&2) og for dupilumab 300 mg hver anden uge (SOLO 1&2) i en population med patienter ned til 12 år.
- studiedata for upadacitinib 15 mg og 30 mg +/- optimeret lokalbehandling (Ad-Up) og dupilumab 300 mg hver anden uge (CAFE og CHRONOS) i en population med patienter ned til 12 år.
- Indirekte sammenligning mellem upadacitinib 15/30 mg +/- TCS sammenlignet med dupilumab (ansøgers NMA).



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-6 viser sammenlignende analyser fra Heads-Up. Tabel 2-7 viser studiedata fra Measure-Up 1&2 samt fra SOLO 1&2. Tabel 2-8 viser studiedata fra Ad-Up, CAFÉ og CHRONOS.

Tabel 2-6. Sammenligning mellem upadacitinib 30 mg og dupilumab monoterapi, uge 16, patienter ≥ 18 år (Heads-Up)

Effekt-mål		Upadacitinib 30 mg (N = 348)	Dupilumab (N = 344)	Forskel	
				Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Andel, der opnår EASI75 [95 % CI]	71 % [66,2 to 75,8]	61,1 % [55,9; 66,2]	10 %-point [2,9; 17,0]	1,16* [1,04; 1,30]
	PP-NRS ændring fra baseline [95 % CI]	-66,9 [-70,6; -63,2]	-49,0 [-52,9; -45,2]	-17,8 [-23,2; -12,5]	-
Kløe	PP-NRS ≥ 4 point [95 % CI]	188/340 (55,3 %) [49,9; 60,5]	120/336 (35,7 %) [30,7; 41,0]	19,3^ [11,9; 26,7]	1,55* [1,30; 1,84]

*ujusteret relativ risiko, beregnet af Medicinrådet. ^justeret for moderat vs. svær atopisk eksem (www.clinicaltrials.gov). EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale. Måles på en skala fra 0-10 men er her rapporteret på en skala fra 0-100.

Tabel 2-7. Studiedata for upadacitinib 15 mg og 30 mg (Measure-Up 1&2) og dupilumab 300 mg hver anden uge (SOLO 1&2) monoterapi, uge 16, patienter ≥ 12 år

Effekt-mål	Measure-Up 1		Measure-Up 2		SOLO-1	SOLO-2
	Upadacitinib 15 mg (n = 281)	Upadacitinib 30 mg (n = 285)	Upadacitinib 15 mg (n = 276)	Upadacitinib 30 mg (n = 282)	Dupilumab (n = 224)	Dupilumab (n = 233)
Andel, der opnår EASI75 [95 % CI]	70 %	80 %	60 %	73 %	51 %	44 %
Andel, der opnår PP-NRS ≥ 4 point	52 %	60 %	42 %	60 %	41 %	36 %
Andel, der opnår POEM ≥ 4 point	75 %	81 %	71 %	84 %	68 %	72 %



Effekt-mål	Measure-Up 1		Measure-Up 2		SOLO-1	SOLO-2
	Upadacitinib 15 mg (n = 281)	Upadacitinib 30 mg (n = 285)	Upadacitinib 15 mg (n = 276)	Upadacitinib 30 mg (n = 282)	Dupilumab (n = 224)	Dupilumab (n = 233)
Andel, der opnår DLQI ≥ 4 point	75 %	82 %	72 %	78 %	64 %	73 %

EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale. POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index

Tabel 2-8. Studiedata for upadacitinib 15 mg og 30 mg + TCS (Ad-Up) og dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS (CAFE og CHRONOS), uge 16, patienter ≥ 12 år

Effekt-mål	Ad-Up	CAFE		CHRONOS
	Upadacitinib 15 mg + TCS (n =)	Upadacitinib 30 mg + TCS (n =)	Dupilumab + TCS (n =107)	Dupilumab (n = 106)
Andel, der opnår EASI75 [95 % CI]	65 %	77 %	63 %	69 %
Andel, der opnår PP-NRS ≥ 4 point	52 %	64 %	46 %	59 %

EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.

2.4.3 Eksem udbredelses- og sværhedsgrad og kløe

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad er et væsentligt effektparameter, fordi symptomerne er stærkt generende og har direkte betydning for livskvalitet og søvn for patienter med moderat til svær atopisk eksem. Kløe er typisk det mest generende symptom for patienter med moderat-svær eksem.

Monoterapi

Resultaterne fra Heads-Up viser, at som monoterapi har upadacitinib 30 mg bedre effekt end dupilumab hos voksne, målt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad og kløe ved uge 16 (Tabel 2-6). Studiedata fra henholdsvis Measure-Up 1&2 samt SOLO 1&2 (Tabel 2-7) understøtter resultaterne fra Heads-Up. Her ser det også ud som om, doseringen på 15 mg upadacitinib har bedre eller samme effekt som dupilumab på kløe og udbredelses- og sværhedsgrad, når behandlingerne gives som monoterapi.

For patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (POEM) er der kun resultater fra enkelte studiearme fra Measure-Up 1&2 samt SOLO 1&2, målt ved uge 16 i en population med patienter på mindst 12 år (Tabel 2-7). Andelen af patienter, som opnår en forbedring på mindst 4 point på POEM, er umiddelbart større ved upadacitinib 30 mg sammenlignet med henholdsvis upadacitinib 15 mg og dupilumab, som begge har nogenlunde samme effekt.

I ansøgers netværksmetaanalyse (bilag 1) er resultaterne for de to doseringer af upadacitinib vægtet med den fordeling, som antages vil blive anvendt i klinisk praksis; 70 % får 15 mg, og 30 % får 30 mg. Efter 16 ugers monoterapi er der en OR for EASI75 på



1,42 [95% CI: 1,01; 1,99], det vil sige, at flere opnår EASI75 med upadacitinib sammenlignet med dupilumab. Resultatet er statistisk signifikant, men der er stor usikkerhed.

Kombinationsterapi

Studiedata fra henholdsvis Ad-Up samt CAFÉ og CHRONOS (Tabel 2-8) tyder på, at der kan være en større andel, som opnår EASI75 og PP-NRS ≥ 4 point med upadacitinib 30 mg sammenlignet med dupilumab, når behandlingerne gives i kombination med TCS. Der ser ikke ud til at være forskel i effekten af behandling med dupilumab og upadacitinib 15 mg.

I ansøgers netværksmetaanalyse (bilag 1) er resultaterne for de to doseringer af upadacitinib vægtet med den fordeling, som antages vil blive anvendt i klinisk praksis; 70 % får 15 mg, og 30 % får 30 mg. Efter 16-ugers kombinationsterapi er 1,22 [95 % CI: 0,82; 1,81] for upadacitinib vs. dupilumab. Resultatet viser ingen forskel mellem behandlingerne.

Medicinrådets vurdering af eksem udbredelses- og sværhedsgrad og kløe

Monoterapi

I den direkte sammenligning i Heads-Up-studiet er der ved uge 16 ca. 10 %-point flere, der opnår EASI75 med upadacitinib 30 mg sammenlignet med dupilumab, hvilket er en klinisk betydende forskel. Hvis man tager højde for usikkerheden ved sammenligningen (konfidensintervallet) er forskellen ikke klinisk relevant. Derimod ser der ud til at være en større effekt på kløe ved upadacitinib 30 mg monoterapi, sammenlignet med dupilumab. Forskellen er klinisk betydende, selv om man tager højde for usikkerheden ved sammenligningen. I dansk klinisk praksis vil 30 mg upadacitinib ikke være standardbehandling, og alle patienter vil som udgangspunkt få behandlingen i kombination med TCS/TCI.

Den indirekte sammenligning i netværksmetaanalysen viser, at der er forskel på andel, der opnår EASI75 med behandlingerne (upadacitinib 15/30 mg vs. dupilumab), når de gives i monoterapi, men at der er stor usikkerhed om størrelsen på forskellen.

Medicinrådet vurderer, at upadacitinib 30 mg har bedre effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad samt kløe sammenlignet med dupilumab efter 16 ugers monoterapi. Der synes ikke at være forskel på effekten for de aldersgrupper, der er repræsenteret (henholdsvis mindst 12 år og mindst 18 år).

Kombinationsterapi

Når behandlingerne gives i kombination med optimeret lokalbehandling, viser netværksmetaanalysen ingen forskel på andel, der opnår EASI75 mellem upadacitinib 15/30 mg og dupilumab.

Resultatet fra netværksmetaanalysen vedr. kombinationsbehandling understøttes af studiedata, som ikke tyder på en forskel i andel, der opnår EASI75 mellem dupilumab og upadacitinib 15 mg, når behandlingerne gives i kombination med TCS. Der er muligvis en lidt bedre effekt af upadacitinib 30 mg. Vurderingen baseres på en naiv sammenstilling af



data fra enkelte studiearme i Ad-Up, CAFÉ og CRONOS og er derfor usikker. Der er også forskelle studierne imellem, som øger usikkerheden (se afsnit 2.3.1).

Medicinerådet vurderer, at effekten på eksem udbredelses- og sværhedsgrad samt kløe er sammenlignelig mellem upadacitinib 15 mg + TCS og dupilumab + TCS efter 16 uger. Der er muligvis en lidt bedre effekt af upadacitinib 30 mg + TCS. Der synes ikke at være forskel på effekten for de aldersgrupper, der er repræsenteret (henholdsvis mindst 12 år og mindst 18 år).

2.4.4 Livskvalitet

Livskvalitet er et væsentligt effektmål ved atopisk eksem, fordi det er en kronisk og for de svære tilfælde også en invaliderende sygdom, som kan have stor indflydelse på livskvaliteten.

Andelen af patienter, som opnår en forbedring på mindst 4 point i DLQI, er umiddelbart større ved upadacitinib 30 mg sammenlignet med henholdsvis upadacitinib 15 mg og dupilumab, som begge har nogenlunde samme effekt (Tabel 2-7).

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Vurderingen af effekten på livskvalitet er baseret på en naiv sammenstilling af data fra enkelte studiearme fra Measure-Up 1&2 samt SOLO 1&2, målt ved uge 16 i en population med patienter på mindst 12 år (Tabel 2-7). Usikkerheden på estimaterne kendes ikke, men de tilsyneladende forskelle kan ikke udelukkes at være tilfældigheder.

Medicinerådet vurderer, at der formentlig ikke er væsentlig forskel på effekten på livskvalitet af upadacitinib 15 mg, som hovedsageligt vil blive anvendt i praksis, sammenlignet med dupilumab. Der kan muligvis være en bedre effekt af upadacitinib 30 mg.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ved atopisk eksem bør der være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og behandlingen forventes at være langvarig.

2.5.1 Bivirkningsprofiler

Gennemgangen af bivirkningsprofiler tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [14,28] og EMAs vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

Upadacitinib

I de placebokontrollerede studier, som undersøgte effekten af upadacitinib 15 mg eller 30 mg på atopisk eksem, var de hyppigst forekommende uønskede hændelser (≥ 2 % af patienterne) infektion i øvre luftveje (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), hovedpine (6,3 %), forhøjet kreatinkinase i blodet (5,5 %), hoste (3,2 %), hårsækbetændelse (3,2 %), mavesmerter (2,9 %), kvalme (2,7 %), neutropeni (2,3 %), feber (2,1 %) og influenza (2,1 %).



Den hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelse ved brug af upadacitinib er alvorlige infektioner, hvoraf de fleste er tilfælde af lungebetændelse og infektion i underhuden. Der er rapporteret tilfælde af bakteriel meningitis, tuberkulose, herpes zoster, candida i mund og spiserør samt svampeinfektion (cryptokokkose).

Rater for alvorlige infektioner er præsenteret i Tabel 2-9.

Tabel 2-9 Rater for alvorlige infektioner ved upadacitinib [14]

	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg
Raten for infektioner i alle studier (inkl. ikke randomiserede opfølgingsstudier)	98,5 pr. 100 patientår	109,6 pr. 100 patientår
Raten for alvorlige infektioner i alle studier (inkl. ikke randomiserede opfølgingsstudier)	2,3 pr. 100 patientår	2,8 pr. 100 patientår

Behandling med upadacitinib må ikke igangsættes, hvis patienten har aktiv, alvorlig infektion, og det bør overvejes, hvorvidt patienten har øget risiko for infektioner inden opstart af behandling.

Upadacitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er alder ≥ 65 år, arteriosklerose, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom, rygning/tidligere langvarig rygning samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte.

Såfremt JAK-hæmmere anvendes til nogle patientgrupper med øget risiko for VTE, kræft eller alvorlig kardiovaskulær sygdom, bør dosis reduceres.

Dupilumab

Data for sikkerhed er baseret på i alt 4.206 patienter, som fik dupilumab, og 2.326 patienter, som fik placebo. Data stammer fra 12 randomiserede studier med forskellige patientpopulationer, herunder atopisk eksem, astma og kronisk rhinosinuitis. Der ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.

De mest almindelige uønskede hændelser ved dupilumab ($\geq 1/10$) var hovedpine, øjenbetændelse, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, ledsmerter, eosinofili samt hudirritation ved injektionsstedet (erytem, ødem, hævelse, kløe, smerte). Øjenbetændelse, som opstår under behandling med dupilumab kan føre til behandlingsstop. Sjældne tilfælde af serumsyge, anafylaktisk reaktion og ulcerativ hornhindebetændelse er rapporteret.



2.5.2 Uønskede hændelser rapporteret i Heads-Up

Tabel 2-10 viser forekomsten af uønskede hændelser og Tabel 2-11 forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som blev rapporteret hos mindst 5 % i en af behandlingsarmene.

Tabel 2-10. Studiedata for forekomsten af uønskede hændelser i Heads-Up-studiet

TEAE	Patients, No. (%)	
	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)
AE	216 (62.8)	249 (71.6)
AE with reasonable possibility of being drug-related ^a	122 (35.5)	153 (44.0)
Severe AE	14 (4.1)	25 (7.2)
SAE	4 (1.2)	10 (2.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related ^a	2 (0.6)	4 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (1.2)	7 (2.0)
AE leading to death ^b	0	1 (0.3)

^a As assessed by investigator.

^b A 40-year-old woman who had bronchopneumonia associated with influenza A was found deceased at home on study day 70.

Alvorlige uønskede hændelser

Der blev observeret få alvorlige uønskede hændelser i studieperioden, men en lidt højere andel ved upadacitinib 30 mg vs. dupilumab (henholdsvis 2,9 % og 1,2 %). Ca. halvdelen af de alvorlige uønskede hændelser blev vurderet at være relaterede til behandlingerne. I studieperioden var der ét dødsfald i forbindelse med en uønsket hændelse, dette var en patient i behandling med upadacitinib 30 mg, som havde lungebetændelse.

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE)

En vis andel af patienterne oplevede uønskede hændelser i behandlingsperioden. For upadacitinib 30 mg var andelen 44 %, og for dupilumab var andelen 36 %.

Patienter i behandling med upadacitinib oplever oftere akne og infektioner og lidt oftere herpes zoster. Øjenbetændelse forekommer oftere blandt patienter behandlet med dupilumab.



Tabel 2-11. Studiedata for forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som blev rapporteret hos mindst 5 % i en af behandlingsarmene i Heads-Up-studiet

TEAE	Patients, No. (%)	
	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)
TEAEs reported by ≥5% in either treatment group		
Acne ^g	9 (2.6)	55 (15.8)
Dermatitis atopic	29 (8.4)	24 (6.9)
Upper respiratory tract infection	13 (3.8)	22 (6.3)
Blood CPK level increased	10 (2.9)	23 (6.6)
Nasopharyngitis	22 (6.4)	20 (5.7)
Headache	21 (6.1)	14 (4.0)
Conjunctivitis	29 (8.4)	5 (1.4)

^g Most acne events consisted primarily of inflammatory papules, pustules, and comedones, involving the face. All events were nonserious. None led to treatment discontinuation.

Tabel 2-12. Studiedata for forekomsten af uønskede hændelser af særlig interesse i Heads-Up-studiet

TEAE	Patients, No. (%)	
	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)
AEs of special interest		
Serious infections	2 (0.6)	4 (1.1)
Opportunistic infection, excluding tuberculosis and herpes zoster ^c	0	1 (0.3)
Herpes zoster	3 (0.9)	7 (2.0)
Active tuberculosis	0	0
Nonmelanoma skin cancer ^d	1 (0.3)	0
Malignant neoplasm, excluding NMSC ^e	0	0
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder ^f	4 (1.2)	10 (2.9)
Adjudicated gastrointestinal perforations	0	0
Anemia	1 (0.3)	7 (2.0)
Neutropenia	2 (0.6)	6 (1.7)
Lymphopenia	0	2 (0.6)
Creatine phosphokinase elevation	10 (2.9)	23 (6.6)
Renal dysfunction	1 (0.3)	1 (0.3)
Adjudicated major adverse cardiovascular events	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events	0	0

^c All opportunistic infections were eczema herpeticum.

^d Keratoacanthoma, no reasonable possibility of association with study drug according to the investigator.

^e Invasive ductal breast carcinoma, reasonable possibility of association with study drug according to the investigator.

^f Hepatic disorders: most were elevated transaminase levels.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

De rapporterede uønskede hændelser i Heads-Up er baseret på relativt få patienter og med kort opfølgningstid. Der blev observeret få alvorlige uønskede hændelser i studieperioden, både for upadacitinib og dupilumab. Den lave eventrate gør estimaterne usikre. De hyppigst forekommende uønskede hændelser i studierne kan ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller ændret behandlingsstrategi.

EMAs produktresuméer viser, at der er forskellige bivirkningsprofiler for henholdsvis dupilumab og upadacitinib. Der er lidt flere infektioner ved upadacitinib 30 mg sammenlignet med 15 mg, men ikke væsentlig forskel på forekomsten af alvorlige infektioner ved de to doser.

Medicinrådet vurderer, at for patienter, som er under 65 år og uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, er bivirkningsbyrden acceptabel for begge lægemidler, selv om der er observeret forskellige uønskede hændelser ved de to behandlinger. For patienter i særlige risikogrupper er der øget risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med JAK-hæmmere, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser samt udvikling af kræft. Disse patienter bør kun behandles med upadacitinib, hvis der ikke findes behandlingsalternativer.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne af NMA viser, at der er en bedre effekt af upadacitinib (vægtet analyse med 15/30 mg) sammenlignet med dupilumab, når de gives som monoterapi, men at der ikke er forskel på effekten, når de gives i kombination med optimeret lokalbehandling, som vil være praksis i Danmark. Der er dog en vis usikkerhed ved resultatet, både på størrelsen af estimaterne som vist ved konfidensintervaller, og fordi analysen er indirekte. Desuden er der usikkerhed om hvor stor en andel af patienterne, der vil få behov for doseringen på 30 mg upadacitinib.

Vurderingen af effekt er primært baseret på resultater for andelen, der opnår en vis forbedring målt på EASI og kløe. Selvom disse effektmål er essentielle i monitoreringen af atopisk eksem, ville det give et mere fuldstændigt grundlag for vurderingen, hvis der var sammenlignende analyser af patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (fx POEM, SCORAD) samt livskvalitet.

Patienter i dansk praksis, som potentielt kan få upadacitinib, har moderat-svært atopisk eksem, får optimeret lokalbehandling og har ikke haft tilstrækkelig effekt af systemisk behandling i form af mindst en af følgende: methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil eller ciclosporin. I datagrundlaget er det kun omkring halvdelen af studiepopulationen, som tidligere har fået systemisk behandling, hvilket kan betyde, at de ikke har lige så svært eksem, som patienter i dansk praksis. Omvendt har studiepopulationen en højere EASI-score end patienter i dansk praksis, hvilket betyder, at studiepopulationen har sværere eksem. Det giver en usikkerhed i forhold til, om resultaterne kan overføres til patienter i dansk praksis. Medicinrådet vurderer, at disse forskelle reducerer overførbareheden af resultaterne, og tager forbehold herfor i vurderingen af, om der er klinisk betydende forskelle mellem behandling med abrocitinib og dupilumab.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med upadacitinib sammenlignet med dupilumab for patienter fra 12 år og op med moderat til svær atopisk dermatitis i Danmark.

Analysen er baseret på nytteværdier udledt fra Measure-Up 1, Measure-up 2 og AD UP [19,20].

Medicinerådets vurdering

Jf. afsnit 2.4 vurderer Medicinerådet ikke, at der er en betydelig forskel i de relevante effektmål mellem upadacitinib og dupilumab. Derfor har Medicinerådet i stedet udarbejdet en omkostningsminimeringsanalyse. Dette er gjort ved at ændre ansøgers model, således at det antages, at der ikke er nogen effektforskel mellem de to lægemidler. Som følge af denne ændring vil ansøgers tilgang til modelstruktur og estimering af nytteværdier ikke blive beskrevet yderligere. Der inkluderes dog stadig omkostninger forbundet med bivirkninger, da der formodes at være forskel i bivirkningsprofilerne mellem upadacitinib og dupilumab.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorizont på 70 år. Ansøger diskonterer i overensstemmelse med anbefalingerne i Medicinerådets metodevejledning [29].

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Da Medicinerådet har valgt at foretage en omkostningsminimeringsanalyse i stedet for en CUA, og der derfor ikke inkluderes effektforskelle i den sundhedsøkonomiske analyse, vurderer Medicinerådet, at den lange tidshorizont er overflødig. Medicinerådet vurderer, at alle væsentlige forskelle på de to behandlinger vil være fanget i analysen ved to år. Medicinerådet har tidligere foretaget vurderinger af hhv. dupilumab og baricitinib til atopisk eksem, hvor tidshorizonten i begge vurderinger var et år.

Medicinerådet vælger i sin hovedanalyse derfor at sætte tidshorizonten til et år, men inkluderer en følsomhedsanalyse, hvor tidshorizonten er to år.

3.2 Model

Eftersom at Medicinerådet har valgt at foretage en omkostningsminimeringsanalyse, bliver modellens formål reduceret til at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient behandlet med upadacitinib sammenlignet med dupilumab.

I modellen inkluderes kun omkostninger, der antages at variere på tværs af de to behandlinger.



3.3 Omkostninger

Ansøger inkluderer i modellen lægemiddel-, administrations-, monitorerings-, bivirknings- samt patientomkostninger.

Ansøger benytter en opgørelsesmetode til at estimere ressourceforbrug og omkostninger forbundet med administrations-, monitorerings-, bivirknings- samt patientomkostninger ved de to behandlingsarme, der skelner mellem, hvorvidt patienterne responderer eller ikke responderer på den respektive behandling. Det anvendte ressourceforbrug ved denne tilgang har ansøger udledt fra henholdsvis Medicinrådets, TLV's samt NICE's vurderinger af dupilumab til atopisk eksem [30–32]. Dernæst har ansøger fået ressourceforbruget valideret af en dansk kliniker.

Medicinrådets vurdering af metoden til opgørelse af omkostninger og ressourcer

Medicinrådet vælger at ændre opgørelsen af ressourceforbruget og tilhørende omkostninger, da Medicinrådet ikke finder det nødvendigt at sondre mellem patienter, der responderer på behandling og ikke responderer på behandling, da der antages sammenlignelig effekt i de to behandlingsarme. Medicinrådet benytter i stedet en mikrobaseret tilgang til at opgøre omkostningerne. Den mikrobaserede tilgang anvendes også i Medicinrådets vurdering af baricitinib til samme indikation.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Upadacitinib er en oral terapi, der administreres en gang dagligt med enten 15 eller 30 mg. Ansøger antager, at 70 % af patienterne vil blive behandlet med 15 mg upadacitinib.

Komparatoren, dupilumab, gives subkutan. Den anbefalede dosis for voksne patienter er ifølge produktresuméet initialt 600 mg (to injektioner á 300 mg) efterfulgt af 300 mg/hver anden uge [28].

Ansøger har i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning angivet lægemiddelpriserne i AIP.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet ændrer lægemiddelomkostningerne i hovedanalysen, således at de bygger på sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP). De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 3.1.

Tabel 3-1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2022)

	Admini- stration	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Upadacitinib	Oral	15 mg	28 stk.	■	Amgros
Upadacitinib	Oral	30 mg	28 stk.	■	Amgros
Dupilumab	Subkutan	300 mg	2 stk.	■	Amgros



Medicinrådet vurderer, at patienter i behandling med dupilumab i klinisk praksis i nogle tilfælde bliver dosisreduceret fra 300 mg hver 2. uge til 300 mg hver 4. uge. Derfor inkluderer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor 25 % af patienterne i behandling med dupilumab bliver dosisreduceret til 300 mg/hver fjerde uge.

Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med andelene, der vil blive behandlet hhv. 15 og 30 mg upadacitinib, hvorfor Medicinrådet også inkluderer en følsomhedsanalyse, hvor andelene varierer til hhv. 50/50 og 90/10.

Omkostninger til receptpligtig medicin til behandling af bivirkninger beskrives under afsnit 3.3.4 Patientomkostninger.

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Som beskrevet i starten af afsnit 3 opdeler ansøger sin omkostningsanalyse på baggrund af andelen, der responderer på behandling med enten upadacitinib eller dupilumab, samt andelen, der ikke responderer på behandlingerne. Medicinrådet vurderer ikke, at denne sondring er nødvendig, hvorfor Medicinrådet i stedet benytter en mikrobaseret tilgang til at estimere forskellene forbundet med behandling med upadacitinib og dupilumab. Nedenfor gennemgås derfor Medicinrådets benyttede metode for estimering af administrations- og monitoreringsomkostninger.

Medicinrådets opgørelse af hospitalsomkostninger

Medicinrådet følger metoden beskrevet i Medicinrådets katalog over enhedspriser til at estimere en timepris for en læge og en sygeplejerske [33]. Medicinrådet tilføjer også en omkostning til både samtale- og behandlingsrum pr. time. Denne pris er opgjort af et ekspertpanel nedsat af Danske Regioner i 2010 [34] og prisjusteret, så det svarer til 2022-niveau. Derudover tilføjer Medicinrådet en udgift til utensilier pr. administrationsassistance se Tabel 3.2 samt nedenfor.

Tabel 3-2. Timepris relateret til hospitalsomkostninger

	Omkostning per time [DKK]
Læge	783
Sygeplejerske	441
Behandlings- og samtalerum på hospitalet	31,8
Utensilier	0,53*

*Pr. administrationsassistance (se nedenfor).

Medicinrådets opgørelse af administrationsomkostninger

Upadacitinib er en oral terapi, hvor patienten selv kan stå for administrationen. Derfor antages, at der ikke er nogle administrationsomkostninger. Dupilumab er en subkutan terapi, som kræver assistance til selv-administration, som minimum af de første to injektioner. Medicinrådet antager, at de fleste patienter selv kan stå for administrationen herefter, men at 1,5 % af patienterne vil fortsætte med at modtage



administrationsassistance fra en sygeplejerske i hele modellens tidshorisont. Det antages, at tidsforbruget vil være 15 min. inklusiv forberedelse, administration og registrering.

Andelen, der fortsætter med at få administrationsassistance, har minimal indflydelse på resultatet. Andelen skal være markant højere for, at det har en væsentlig indflydelse på resultatet.

Da dupilumab gives hver 2. uge, vil der være 26 administrationer om året, som for 1,5 % af patienterne kræver administrationshjælp i form af et ambulante besøg hos en sygeplejerske.

Tabel 3-3. Administrationer

	Årligt antal	Assistance
Upadacitinib	364	Ingen
Dupilumab	26	15 min. med en sygeplejerske

Medicinrådets opgørelse af monitoreringsomkostninger

Ifølge produktresuméet for upadacitinib skal der tages blodprøver i form af hæmoglobin, leukocytter(differentieret) og trombocytter hver tredje måned, samt før behandlingsstart. Derudover skal der tages en blodprøve for lipidparametre før behandlingsstart og en efter. Medicinrådet antager, at disse tages samtidig med førnævnte blodprøver. Derudover skal der screenes for tuberkulose og hepatitis B og C før behandlingsstart. Afslutningsvist vurderer Medicinrådet, at der skal testes for ASAT (leverprøver) fire gange årligt samt en gang ved behandlingsstart.

Ifølge produktresuméet for dupilumab skal der ikke foretages nogen monitoreringer af patienterne.

Antallet af blodprøver samt omkostningerne fremgår af Tabel 3-4.

Tabel 3-4. Antal årlige blodprøver og omkostninger til blodprøver

	Upadacitinib	Dupilumab	Omkostning pr. test [DKK]	Kilde
Hæmatologiske værdier: hæmoglobin, leukocytter(differentieret), trombocytter.	5*	0	30	Region Hovedstadens Labportal, NPU02902 & NPU02319 29.11.2022 [35]
Lipidparametre	2	0	34	Region Hovedstadens Labportal, NPU01568 & NPU04094 29.11.2022 [35]



	Upadacitinib	Dupilumab	Omkostning pr. test [DKK]	Kilde
Tuberkulose	1	0	36	Grundet mangel på et omkostnings-estimat for tuberkulose er gennemsnittet af de andre benyttede blodprøver anvendt
Hepatitis B	1	0	81	Prisliste 2022 fra Afdeling fra Kliniks Immunologi Blodbank, Rigshospitalet, 05.12.2022
Hepatitis C	1	0	53	Prisliste 2022 fra Afdeling fra Kliniks Immunologi Blodbank, Rigshospitalet, 05.12.2022
ASAT (leverprøver)	5*	0*	14	Region Hovedstadens Labportal, NPU19654 29.11.2022 [35]

*En blodprøve før behandlingsopstart og herefter hver tredje måned

I en 16-ugers induktionsperiode antager Medicinrådet på baggrund af klinisk erfaring, at patienter, der behandles med upadacitinib, i gennemsnit vil have én konsultation med en sygeplejerske, mens patienter, der behandles med dupilumab, i gennemsnit vil have to konsultationer med en sygeplejerske. Hver konsultation antages at tage 20 min, og timeprisen for en sygeplejerske på 441 DKK fra Tabel 3-2 anvendes.

Medicinrådet inkluderer også kontrolbesøg hos en dermatolog hver 6. måned for dupilumab og hver 3. måned for upadacitinib.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

De bivirkninger, ansøger inkluderer i deres sundhedsøkonomiske analyse, kommer fra Measure Up 1 og 2, og SOLO-1 og 2 [20,21].

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet ændrer de anvendte bivirkningsfrekvenser til de oftest rapporterede ($\geq 2\%$) fra EPAR'en for hhv. upadacitinib og dupilumab, jf. Tabel 3-4. Medicinrådet vælger, jf. EPAR'en, at inkludere bivirkningsfrekvenserne samlet for upadacitinib 15 mg og 30 mg. Derudover inkluderer Medicinrådet frekvensen for herpes zoster, da det er en kendt reaktion relateret til JAK-hæmmere.



Medicinerådet bemærker, at der i dansk klinisk praksis ikke skelnes mellem de to typer af øjenbetændelse, men da det ikke har nogen betydning for beregningen, benyttes samme tilgang som i EPAR'en.

Tabel 3-5. Inkluderede bivirkningsfrekvenser

	Upadacitinib	Dupilumab	Kræver behandling	Klinisk dokumentation
Akne	15,1%	0,0%	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Artralgi (ledsmerter)	0,0 %	2,8 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Øget kreatinkinase	5,5 %	0,0 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	0,0 %	4,0 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Allergisk konjunktivitis	0,0 %	3,0 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Kvalme	2,7 %	0,0 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Hovedpine	6,3 %	8,5 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Neutropeni	2,3 %	0,0 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Feber	2,1%	0,0 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Herpes simplex	8,4 %	3,8 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Herpes zoster	1,97 %	0,0 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Reaktioner på injektionsstedet	0,0 %	9,6 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Øvre luftvejsinfektioner	25,4 %	0,0 %	Ja	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]
Influenza	2,1 %	0,0 %	Nej	EPAR upadacitinib, EPAR dupilumab [15,36]



3.3.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patient- og transportomkostninger. Til transport til og fra sygehuset benytter de en distance på 14 km samt en omkostning pr. km på 3,54. Til patientomkostningerne anvender ansøger en timeløn på 179 DKK.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt transporttid. Medicinrådet opdaterer enhedsomkostningerne til de nyeste satser jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. De anvendte antagelser om patienttid fremgår af Tabel 3-6.

Tabel 3-6. Antagelser vedrørende patient- og transportomkostninger

	Omkostning/tid	Kilde
Patientomkostning pr. time	181 DKK	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [33]
Transportomkostning pr. besøg	140 DKK	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [33]
Tid brugt til/fra hospitalet	30 min	Antagelse
Tid brugt til/fra privat specialist	30 min	Antagelse
Tid brugt på et administrationsbesøg*	15 min	Antagelse
Tid brugt på et monitoreringsbesøg	20 min	Antagelse
Tid brugt ifm. blodprøver	10 min	Antagelse
Tid brugt v. privat specialist**	15 min	Antagelse

*Kun inkluderet for de 1,5 %, der har behov for assistance til administreringen.

**Privatspecialist antages ved behandling af akne, allergisk øjenbetændelse og herpes simplex at være en praktiserende læge. Ved øjenbetændelse antages det at være dermatolog i 2/3 af gangene og en øjenlæge 1/3 af gangene, og ved herpes zoster antages det, at halvdelen behandles ambulant hos en dermatolog og den anden halvdel i privat praksis.

Omkostninger til receptpligtig medicin

Medicinrådet medregner omkostninger til receptpligtig medicin til at behandle de bivirkninger, hvor det på baggrund af klinisk erfaring, vurderes at være nødvendigt. Se Tabel 3-7.

**Table 3-7. Patientomkostninger relateret til behandling af bivirkninger**

Bivirkning	Andel*	Anvendt receptpligtige medicin	Pris pr pakke, DKK	Kilde
Akne	10%	Isotretinoin	117,80	Medicinpriser 10 mg x 50 stk. d. 30-11-22 [37]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	100%	Oftagel + Ultracortenol**	61,07	Webapoteket d. 19-11-22 [38]
Allergisk konjunktivitis (øjenbetændelse)	100%	Oftagel	44,85	Webapoteket d. 19-11-22 [38]
Herpes simplex	100%	Aciclovir	47,20	Webapoteket 50mg d. 19-11-22 [38]
Herpes zoster	100%	Aciclovir	47,20	Webapoteket 50mg d. 19-11-22 [38]

*Andel af patienter med den pågældende bivirkning, der behandles med receptpligtig medicin

**100 % får Oftagel. 10 % får Ultracortenol: 0,5 % x 5 g

3.3.5 Tværsektorielle omkostninger

Medicinrådet inkluderer tværsektorielle omkostninger til behandling af nogle af bivirkningerne i form af behandling hos specialister. Af Tabel 3-8 ses omkostningerne forbundet med besøg hos den relevante læge.

Table 3-8. Omkostning pr. besøg hos privat specialist

	Specialist	Antal besøg	Omkostning pr. besøg [DKK]	Kilde
Akne	Praktiserende læge	1	147,85	PLO honorartabel, pr. 1. oktober 2022 [39]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	Dermatolog 2/3 af gangene	1	553,19 (dermatolog)	FAPS Dermato-venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [40]
	Øjenlæge 1/3 af gangene		261,02 (øjenlæge)	
			=455,8	FAPS øjenlæge, Takstkort 14B, 1. oktober 2021 [41]



	Specialist	Antal besøg	Omkostning pr. besøg [DKK]	Kilde
Allergisk konjunktivitis (øjenbetændelse)	Dermatolog 2/3 af gangene	1	553,19 (dermatolog)	FAPS Dermato- venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [40]
	Øjenlæge 1/3 af gangene		261,02 (øjenlæge)	FAPS øjenlæge, Takstkort 14B, 1. oktober 2022 [41]
			= 455,8	
Herpes simplex	Praktiserende læge	2	147,85	PLO honorartabel, pr. 1. oktober 2022 [39]
Herpes zoster	Dermatolog	2	535,62	FAPS Dermato- venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [40]
Neutropeni	Dermatolog	2	535,62	FAPS Dermato- venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [40]
Øvre luftvejsinfektioner	Praktiserende læge	1	147,85	PLO honorartabel, pr. 1. oktober 2022 [39]

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

De mest væsentlige ændringer, Medicinrådet har foretaget af ansøgers hovedanalyse, er opsummeret i Tabel 3-9.

Tabel 3-9. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Analyse	Cost-utility analyse	Omkostningsminimeringsanalyse	Afsnit 3
Tidshorisont	70 år	1 år	Afsnit 3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger samt opgørelse af omkostninger	Opgør omkostninger ud fra respons og inkluderer derfor væsentlig flere omkostninger	Benytter en mikrobaseret tilgang til at opgøre omkostninger, hvorfor nogle af omkostningerne udelades, da der kun skal inkluderes omkostninger, der differentierer på tværs af behandlingen med upadacitinib og dupilumab	Afsnit 3.3

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelsen af upadacitinib til behandling af patienter ≥ 12 år med moderat til svær atopisk dermatitis vil resultere i inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af dupilumab. Udføres analysen i stedet med AIP, opnås der en besparelse på 9.200 DKK pr. patient. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 3-10.

Tabel 3-10. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Upadacitinib	Dupilumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	546	360	187
Tværasektorielle omkostninger	87	24	60
Patientomkostninger	1.500	491	1.008
Totale omkostninger i SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger i AIP	108.831	118.023	-9.192

3.5.2 Medicinerådets følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre. De følsomhedsanalyser, Medicinerådet finder mest relevant at udføre, fremgår af Tabel 3-11.

Som det ses af Tabel 3-11 nedenfor vil det at ændre tidshorisonten til to år medføre flere inkrementelle omkostninger ved at behandle med upadacitinib fremfor dupilumab. Det



samme gælder, når der tages højde for en dosisreduktion ved dupilumab til 200 mg hver fjerde uge fremfor hver anden uge, samt når andelene, der får 15 mg og 30 mg upadacitinib ændres til 50 %. Ændres andelene, der får 15 mg og 30 mg upadacitinib i stedet til hhv. 90 % og 10 %, så fås, at der opnås en besparelse ved, at behandle med upadacitinib fremfor dupilumab.

Tablet 3-11. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Tidshorisont	Ændres til to år	Der er forskel på omkostningerne i år et og to	■
Dosisreduktion ved dupilumab til 200 mg/hver fjerde uge	Dupilumab dosis sættes ned til 200 mg/hver fjerde uge for 25 % af patienterne	I dansk klinisk praksis bliver en andel af dupilumab-patienterne dosisreduceret	■
Andel der får hhv. 15 mg og 30 mg	Halvdelen af patienterne i behandling med upadacitinib antages at få 15 mg og den anden halvdel 30 mg	Det er usikkert, hvor stor en andel af patienterne, der kommer til at få hver dosis	■
Andel der får hhv. 15 mg og 30 mg	90 % af patienterne i behandling med upadacitinib antages at få 15 mg og 10 % antages at få 30 mg	Det er usikkert, hvor stor en andel af patienterne, der kommer til at få hver dosis	■

4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet undlader at præsentere budgetkonsekvenser, da der løbende kommer flere nye lægemidler til atopisk eksem. Desuden er upadacitinib omfattet af et eksisterende udbud fra Amgros. Markedsandelen samt lægemiddelprisen for de næste fem år er derfor meget usikker, og det er ikke muligt at give et retvisende estimat for budgetkonsekvenserne.



5. Diskussion

På baggrund af de data, som ansøger har indsendt, finder Medicinrådet, at effekten af upadacitinib 15 mg overordnet set er sammenlignelig med effekten af dupilumab. I doseringen 30 mg har upadacitinib bedre effekt på kløe sammenlignet med dupilumab.

Der er en vis usikkerhed ved konklusionen. Både fordi studiepopulationerne på nogle punkter adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis, og fordi der savnes viden om forskellen i effekt på livskvalitet og patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad. Der er ligeledes usikkerhed om hvor mange patienter, der vil få behov for doseringen på 30 mg upadacitinib fremfor 15 mg.

Der er observeret forskellige uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis upadacitinib og dupilumab. De hyppigt forekommende ikke-alvorlige uønskede hændelser ved begge lægemidler kan ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller ændret behandlingsstrategi.

Upadacitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er:

- alder \geq 65 år
- arteriosklerose
- øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom
- rygning/tidligere langvarig rygning
- øget risiko for udvikling af kræft.

Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt JAK-hæmmere anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger ved at anbefale med upadacitinib til ca. ■■■■■ DKK over en tidshorisont på et år. De alvorlige bivirkninger er ikke adresseret i den sundhedsøkonomiske analyse.

Følsomhedsanalyserne viste, at det ville medføre en større omkostning at inkludere en tidshorisont på to år i stedet for kun et år. I den sammenhæng er det værd at bemærke, at atopisk eksem er en kronisk sygdom, hvorfor patienterne typisk behandles gennem mange år.

Når det antages, at 25 % af patienterne i behandling med dupilumab får reduceret dosis (øget interval mellem administrationerne) er der en inkrementel omkostning ved behandling med upadacitinib på ■■■■■ DKK pr. patient årligt. Det samme resultat fås,



når der antages, at halvdelen af patienterne i behandling med upadacitinib får 15 mg og den anden halvdel får 30 mg. Ændres de andele i stedet til, at 90 % får 15 mg og de resterende 10 % får 30 mg, så opnås der en besparelse på [REDACTED] DKK pr. patient pr. års behandling.



6. Referencer

1. 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.
2. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017;72(5):783–91.
3. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):117–30.
4. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem. *Rationel Farmakoterapi* [internet]. 2010;(8). Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2010/Rationel-farmakoterapi-8-2010/Behandling-af-atopisk-eksem>
5. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
6. Chee A, Branca L, Jeker F, Vogt DR, Schwegler S, Navarini A, et al. When life is an itch: What harms, helps, and heals from the patients' perspective? Differences and similarities among skin diseases. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
7. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, 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.
8. Schram ME, Spuls PHI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99–106.
9. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure - Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol* [internet]. 2004;140(12). Tilgængelig fra: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.140.12.1513>
10. 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.
11. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2004;9(2):169–80.



12. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1344–54.
13. 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.
14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Rinvoq (Upadacitinib). 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_da.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Dupixent (Dupilumab) [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
17. Dansk Dermatologisk Selskab. Ciclosporin DDS vejledning [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2020/12/DDS_instruks_ciclosporin_Version1_2020.pdf
18. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, de Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047.
19. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10290):2169–81.
20. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–68.
21. 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. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2016;375(24):2335–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610020>
22. 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*. 2017;389(10086):2287–303.
23. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–101.
 24. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101–12.
 25. Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy*. 2022;77(11):3398–407.
 26. Phan N, 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 Dermato Venereologica*. 2012;92(5):502–7.
 27. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrék K, Augustin M, Szepietowski J, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Dermato Venereologica*. 2016;96(7):978–80.
 28. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupixent (Dupilumab) [internet]. 2017 okt. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_da.pdf
 29. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hciai0yz/medicnr%C3%A5dets_metodevejledning_for_vurdering_af_nye_l%C3%A6gemidler-vers-_1-2_adlegacy.pdf
 30. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem [internet]. København; 2018. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/i40naamp/baggrund_for_medicnr%C3%A5dets_anbefaling_af_dupilumab_til_moderat_til_sv%C3%A6r_atopisk_eksem_-_vers-_2-0_-_inkl-_bilag_adlegacy.pdf
 31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1048] Committee papers [internet]. 2018. Tilgængelig fra:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/evidence/committee-papers-pdf-4912972669>

32. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Subventionsbeslut för dupilumab, diarienummer 3413/2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cd5e37/1527144790875/bes180517_dupixent.pdf
33. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
34. Regeringens ekspertpanel vedr. sygehusinvesteringer. Regionernes investerings- og sygehusplaner - Screening og vurdering II [internet]. København; 2010. Tilgængelig fra: <https://sum.dk/Media/637642838653570722/Regionernes%20investerings-%20og%20sygehusplaner%20-%20Screening%20og%20vurdering%202.pdf>
35. Region Hovedstaden. Rigshospitalets Labportal [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://labportal.rh.dk/Labportal.asp>
36. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Rinvoq (Upadacitinib) . 2019; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf
37. Lægemiddelstyrelsen. Medicinpriser [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinpriser.dk/>
38. Webapoteket [internet]. Tilgængelig fra: www.webapoteket.dk
39. Praktiserende Lægers Organisation (PLO). Honorartabel [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.laeger.dk/media/owclyvfi/honorartabel_2022_oktober.pdf
40. Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS). Dermato-venerologi takstkort [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.laeger.dk/media/ss3otqw/takstkort-dermato-venerologi-21a-21b-21c.pdf>
41. Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS). Øjenlægehjælp takstkort (14B) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.laeger.dk/media/222h1ppd/takstkort-14b-15a-16a-oejenlaegehaelp.pdf>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Danske Regioner
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpejning sat i bero</i>	Region Nordjylland
<i>Udpejning sat i bero</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Udpejning sat i bero</i>	Region Sjælland
Tove Agner <i>Professor emeritus</i>	Region Hovedstaden
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Udpejning sat i bero</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1: Ansøgers NMA

7.2 Comparative analyses of efficacy and safety

7.2.1 Method of synthesis

A network meta-analysis (NMA) is needed for the economic model assessing the value of upadacitinib for treating patients with moderate-to-severe AD. A clinical systematic literature review (SLR) was conducted that provide a published randomized clinical trials evidence base to assess the value of AbbVie's upadacitinib relative to dupilumab as treatment for adults with AD, please refer to section 6 for further information about the SLR and study selection. Details and results of this assessment using the SLR-produced evidence base via Bayesian network meta-analysis (NMA) are described here.

The primary study objective was to conduct an NMA to determine the comparative effectiveness of upadacitinib relative to dupilumab in patients with moderate to severe AD in the monotherapy setting. Analysis was also carried out for the comparative effectiveness of upadacitinib relative to dupilumab when combined with TCS. Published data from RCTs that were identified and extracted as part of a complete clinical SLR described in section 6 were utilized in the NMA. Data from eligible RCTs were collected using an Excel-based data extraction form. In addition to the outcomes of interest, study design and patient baseline characteristics were extracted to assess the comparability of studies and identify the presence of heterogeneity.

Phase 3 trials data were used for UPA and DUPI, with or without TCS. As described in section 6 data were identified in a SLR focused on published RCTs evaluating the efficacy and safety of competing interventions used for the treatment of moderate-to-severe AD and data extracted from UPA clinical trials. The full set of inclusion and exclusion criteria are available in Table 12. In studies, other than the upadacitinib pivotal trials, that assessed both licensed and unlicensed doses, unlicensed dose arms were excluded. Dose arms included in the NMA are shown in Table 20.

Table 20. Interventions and doses included in the NMA.

Treatment (Brand)	Admin	EMA-licensed dose(s) *unless otherwise indicated	Treatment dose(s) studied in RCTs	Code for treatment dose(s)
Upadacitinib (Rinvoq®)	Oral	15 mg QD (dose in trial)* 30 mg QD (dose in trial)*	15 mg QD 30 mg QD	UPA15 UPA30
Dupilumab (Dupixent®)	SC injection	300 mg Q2W	300 mg Q2W	DUPI

Abbreviations: EMA=European Medicines Agency; QD=once daily; Q2W=every 2 weeks.

The common primary endpoint in the clinical trials were the percentage of patients reaching EASI75, and the clinical studies were powered to measure EASI75 versus placebo at week 16. EASI75 was therefore used as the primary endpoint also in the NMA. In addition, EASI50 and EASI90 were analyzed as part of the NMA. Outcomes were assessed at Week 16, defined as the primary endpoint timepoint in all studies. An intent-to-treat perspective was used so that the sample at randomization was used as the denominator in all analyses. All NMAs were conducted utilizing RCTs for AD where patients received upadacitinib, dupilumab or placebo (in monotherapy or in combination with TSC).

The NMA was developed based on methods considered valid by National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (141-149)

7.2.2 Data imputation and assumptions

To prepare the extracted RCT data for NMA, the following data imputation and assumptions were made as needed per the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (150):

- If mean is missing and median is available: Assuming normality, the median was treated as mean.
- If standard error (SE) is missing and standard deviation (SD) is available: SE was obtained from the SD of a mean by dividing by the square root of the sample size (N).
- If SE and SD are missing and 95% confidence interval (CI) is available: SE was obtained from the 95% CI by dividing the width of the interval (upper limit to lower limit) by 3.92.
- If SE, SD, and 95% CI are missing and the interquartile range (IQR) is available: Assuming normality, SD was obtained from IQR using the following formula, where Q1 is the lower quartile and Q3 the upper quartile and σ is the SD:
$$\sigma = (Q3 - Q1) / (2 \times 0.6745)$$



- If SE, SD, 95% CI and IQR are all missing: The highest SE from the other trials was used as a conservative estimate.
- If the “number of responders (n)” binary outcome is missing, but the proportion with response (%) and total sample size (N) are available: The n was imputed by multiplying % and N and rounding to the nearest integer.
- If outcomes plotted but no data values were published: Data values were extracted from graphs using the Digitizelt digitizer software. (151)

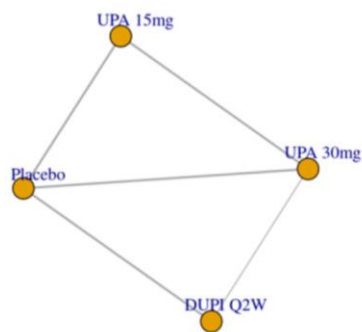
All data imputation and assumptions were made prior to assessing the NMA feasibility.

7.2.3 Feasibility assessment

The feasibility of the NMAs based on the included RCTs was assessed as described in Cope et al. (2014).⁽¹⁵²⁾ First, the network connectivity of all included RCTs was checked and illustrated using a network plot, where each node represented a treatment regimen included in the network and lines represented direct comparisons between nodes.

The networks are shown in Figure 29.

A. Mono-therapy RCTs



B. Combination-therapy RCTs

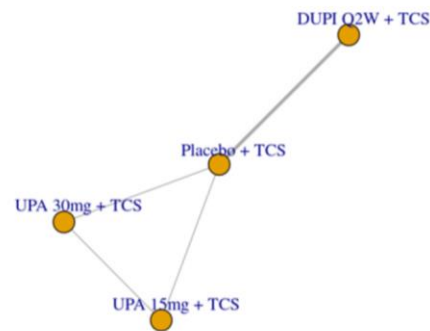


Figure 29. Network plots of monotherapy (a) and combination therapy (b), for all endpoints.

Then, relevant study and patient characteristics were considered and reviewed across the included RCTs to get a sense of their comparability and identify potential sources of cross-study heterogeneity. The following baseline characteristics were identified a priori from published clinical research¹ (153-155) to be potential treatment effect modifiers:

- Age
- Gender
- Duration of disease
- Baseline severity (i.e., baseline EASI, baseline IGA, baseline Pruritus NRS)

Key baseline demographic and disease characteristics are provided in Appendix C and was used to perform a feasibility assessment. In the monotherapy network in the primary analysis of indirect treatment comparison the feasibility assessment found that age was similar between MEASURE UP1, MEASURE UP 2, HEADS UP, and SOLO 2 trials, whereas SOLO 1 included a slightly older population in the monotherapy network. Differences in

¹ Gender, years since diagnosis and measures of severity including EASI, IGA, pruritus NRS have been identified as potential treatment effect modifiers in targeted literature review, including in: Chou JS, LeBovidge J, Timmons K, Elverson W, Morrill J, Schneider LC. Predictors of clinical success in a multidisciplinary model of atopic dermatitis treatment. *Allergy & Asthma Proceedings* 2011 Sep 1 (Vol. 32, No. 5); Bosma AL, Spuls PI, Garcia - Doval I, Naldi L, Prieto - Merino D, Tesch F, Apfelbacher CJ, Arents BW, Barbarot S, Baselga E, Deleuran M. TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for a European safety study of dupilumab and other systemic therapies in patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology*. 2020 Jun;182(6):1423-9; and Bosma AL, de Wijs LE, Hof MH, van Nieuwenhuizen BR, Gerbens LA, Middelkamp-Hup MA, Hijnen D, Spuls PI. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 May 30. Age is also tested as a potential treatment effect modifier given it is a key demographic.



age are not expected to impact results. The distribution of gender was comparable across trials. Disease duration across trials ranged from 18.8 to 28.0 years. Differences in disease duration remained small and are therefore not expected to impact results. Severity at baseline in respect key disease characteristics including EASI, IGA, PRS, and DLQI scores were similar across trials within the network.

For the additional analysis of the combination therapy average age was similar across trials, although the CHRONOS DUPI arm included a slightly older population. Differences in age are not expected to impact results. The distribution of gender was comparable across trials. All trials had a higher proportion of males compared to females with the proportion of males ranging from 59% to 64%. Disease duration was comparable across trials and ranged from 21.4 to 29.0 years. Studies with older patients also had higher reported disease duration. Differences in disease duration remained small and are therefore not expected to impact results. Severity at baseline in respect key disease characteristics including EASI, PRS, and DLQI scores were similar across trials within the network. There was a small proportion of patients with severe IGA in JADE-COMPARE, reflected by randomization criteria used in the trial. However, considering all other severity measures were comparable to remaining trials, differences in IGA alone would not be expected to impact results.

In summary, there appeared to be minimal cross-study heterogeneity with respect to baseline patient characteristics in the networks and it was not considered necessary to adjust for these characteristics in the analysis

7.2.4 Baseline risk adjustment

Baseline risk-adjusted sensitivity analysis was conducted that adjusted for differences in mean placebo effect across studies using code provided in NICE DSU TSD 3.(142) This adjustment captures many characteristics that are thought to modify the treatment effect, including those unmeasured or unknown, within a single measure. This is further described in Appendices K and L (section 3.3.5 in respective document).

7.2.5 Prior distributions

Per NICE DSU TSD2, vague or flat prior distributions were given to the parameters to be estimated by default. For parameters assumed to be specified on a continuous scale, namely the relative treatment effects d , trial-specific baselines μ , and baseline adjustment regression term B (for models with baseline risk adjustment), a normal (0, 1002) prior distribution was used. For the between-study standard deviation σ (for RE models), a uniform (0, 5) prior distribution was used.

Posterior distributions were visually inspected for spikes and unwanted peculiarities. For the between-study standard deviation σ , posterior distributions were inspected for adequate posterior updating. In cases where the posterior distribution of σ appeared to include implausibly high values, likely when the number of units contributing to its estimation is small, a gamma (0.001, 0.001) prior distribution on the precision that gives a low prior weight to unfeasibly large σ on the logit scale was tested.

Uninformative priors were used in all NMA analyses for treatment effects [normal(0, precision=0.0001) and betweenstudy heterogeneity, where applicable (uniform [0,5]).

7.2.6 Results from the comparative analysis

Separate results are presented for monotherapy and for treatment in combination with TCS. For each network, two models were investigated: fixed effects (FE), and random effects (RE). The FE model was selected in all analyses, which is further described in Appendices K and L (section 4.2 in respective document). As described in section 5.3.1, it is expected that 70% of the patient population will be treated with the lower dose of 15 mg, while 30% will use the higher dose of 30 mg. To reflect this distribution also in the efficacy analysis and to assess the relative effect of per label use of upadacitinib versus dupilumab, a weighted analysis was performed. For this analysis, the clinically relevant endpoint EASI-75 was used, and the appropriate odds ratios were derived from the standalone NMA analyses. The weighted analysis was performed using the Bucher method with bootstrapping to estimate weighted OR and SE, respectively.

Upadacitinib compared to dupilumab in monotherapy

The analysis evaluates treatment efficacy based on the expected dosing from the upadacitinib label compared to dupilumab. Building on the ORs from the NMA (given in Table 22 below) on the clinically relevant endpoint EASI-75, and using in label dosing, the OR (95% CI) was 1.42 (1.01, 1.99), demonstrating significantly superior efficacy of upadacitinib in an expected label dosing, when compared to dupilumab (Table 21).

Table 21. Odds ratio against dupi, EASI-75, monotherapy, FE model

[Redacted content]

Detailed results from the NMA in monotherapy are shown in the odds ratio league table in Table 22. Each cell presents the comparisons between the treatment presented in the relevant column versus the treatment



specified in the row label. The odds ratio (OR) and 95% credible interval (CrI) comparison for each treatment versus all other treatments included are presented.

Table 22. Odds ratio league table, all endpoints, monotherapy, FE model.

Absolute response rates calculated in the NMA model using the estimated pooled placebo rate across all trials is presented in Table 23. The response rates for UPA 30mg was the highest at 72%, 60%, and 81% for EASI 75, EASI 90, and EASI 50, respectively. UPA 15mg had the second highest absolute rates of response, followed by DUPI. The response rates for EASI75 and EASI90 are used in the health economic analysis, see section 0.

Table 23. Percentage responding: all endpoints, monotherapy therapy, FE model

Upadacitinib compared to dupilumab in combination with TCS

The analysis evaluates treatment efficacy based on the expected dosing from the upadacitinib label compared to DUPI in combination therapy. Building on the ORs from the combination NMA (given in Table 25 below) on the clinically relevant endpoint EASI-75, and using in label dosing, the OR (95% CI) was 1.22 (0.82, 1.81), demonstrating that upadacitinib in an expected label dosing, is as least equally effective as dupilumab (Table 24).

Table 24. Odds ratio against dupi, EASI-75, combination therapy, FE model

Detailed results from the NMA including TCS are shown in the odds ratio league table in Table 25. Each cell presents the comparisons between the treatment presented in the relevant column versus the treatment specified in the row. The odds ratio (OR) and 95% credible interval (CrI) comparison for each treatment versus



all other treatments included are presented in Table 25. Each cell presents the comparisons between the treatment presented in the relevant column label versus the treatment specified in the row label.

Table 25. Odds ratio league table, all endpoints, combination therapy, FE model

Absolute response rates calculated in the NMA model using the estimated pooled placebo rate across all trials are presented in Table 26. The response rates for UPA 30mg + TCS was the highest at 77%, 61%, and 89% for EASI 75, EASI 90, and EASI 50, respectively.

Table 26. Percentage responding: all endpoints, combination therapy, FE model.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk