

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



Om Medicinrådet

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå. Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under Metoder og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der beskriver, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 16. december 2020

Ikrafttrædelsesdato 16. december 2020

Dokumentnummer 98184

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. december 2020



Indhold

1.	Begreber og forkortelser	4
2.	Introduktion	5
2.1	Atopisk eksem	5
2.2	Nuværende behandling	6
2.2.1	Lokalbehandling	6
2.2.2	Systemisk behandling	7
2.3	Dupilumab.....	7
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	9
3.3	Effekt mål	10
3.3.1	Kritiske effekt mål	11
3.3.2	Vigtige effekt mål	13
4.	Litteratursøgning	13
4.1	Klinisk spørgsmål 1.....	14
4.2	Klinisk spørgsmål 2.....	14
5.	Den endelige ansøgning	15
6.	Evidensens kvalitet	17
7.	Andre overvejelser	17
8.	Relation til behandlingsvejledning	17
9.	Referencer	18
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	20
12.	Bilag	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21



1. Begreber og forkortelser

CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (opikale glukokortikoider)



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi, som ønsker, at Medicinrådet vurderer dupilumab (Dupixent®) til børn i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Da de systemiske behandlinger til atopisk eksem ikke er godkendt til børn, vil dupilumab blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil primært tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover vurdere dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet at denne er off-label. Dog vil denne vurdering ikke være det primære grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Vi modtog den foreløbige ansøgning den 1. juli 2020. Dupilumab (6-11 år) fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 16. oktober 2020.

2.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslett og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [1]. Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

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

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

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. **Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. SCORAD indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel, mens EASI kan vurderes objektivt. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50) eller rigtig svær (50,1-72).
2. **Vurdering foretaget af patienten (eller forældre)** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens livskvalitet, mens POEM omhandler patientens



oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM). Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksemet har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [5]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [6]. Hos børn forekommer atopisk eksem ofte sammen med andre atopiske sygdomme som astma og høfeber [2].

Hos langt de fleste børn debuterer atopisk eksem før 5-årsalderen, men en del af børnene vil vokse fra deres eksem i løbet af skolealderen [1]. Ca. 15 % af alle børn i Danmark, som fylder 6 år, har gennem det seneste år haft atopisk eksem (alle sværhedsgrader) [7]. Maks. 3 % af disse har svær eksem, heraf vil nogle have gavn af lokalbehandling og/eller nuværende systemiske behandlinger. Andelen af børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

2.2 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende faktorer og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikalt glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [1]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele.

2.2.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andetvalg, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige som forebyggende



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

2.2.2 Systemisk behandling

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

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af svær atopisk eksem hos børn, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær atopisk eksem. Ciclosporin er dog ikke anbefalet til patienter under 16 år [8]. Ingen af de øvrige lægemidler har atopisk eksem som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling over en længere årrække, til patienter (både børn og voksne) som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Methotrexat vil som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan ciclosporin være det bedste behandlingsalternativ. Det kan være svært for børn at samarbejde ved de hyppige kontrolblodprøver, der skal foretages ved opstart af en systemisk behandling, hvilket kan have betydning for behandlingsvalget.

2.3 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som er godkendt til patienter ≥ 12 år med svær til moderat atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Derudover har dupilumab også indikation til patienter ≥ 12 år med svær astma samt til kronisk bihulebetændelse med nasale polypper. Dupilumab er anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne for svær astma og moderat til svær atopisk eksem.

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

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4 α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen.

Dosis af dupilumab ved børn er baseret på kropsvægt:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.
- Ved kropsvægt ≥ 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.



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

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

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

Dupilumab bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneder [2]. Fagudvalget vurderer, at det bør være tidligere hos børn, f.eks. 6 måneder.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling.

Patientpopulationen er afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling. Dette er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen, som inkluderer patienter der er kandidater til systemisk behandling. Det skyldes, at fagudvalget vægter patientsikkerheden højt, idet sygdommen ikke er livstruende. Fagudvalget ønsker derfor mere erfaring med brug af dupilumab og følgende langtidsbivirkninger, før de ønsker at anvende dupilumab til hele den population, der er defineret i indikationen. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør afprøves én af de nuværende systemiske behandlinger før opstart af dupilumab, idet der er årtiers erfaring med brug af de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.



Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

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

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

Komparator

Optimeret lokalbehandling er den eneste standardbehandling for børn med atopisk eksem. Al systemisk behandling til børn på 6-11 år anvendes off-label og vil derfor ikke være komparator i denne aldersgruppe. Derfor er komparator placebo.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling.

Patientpopulationen er afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling. Dette er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen, som inkluderer patienter der er kandidater til systemisk behandling. Det skyldes, at fagudvalget vægter patientsikkerheden højt, idet sygdommen ikke er livstruende. Fagudvalget ønsker derfor mere erfaring med brug af dupilumab og følgende langtidsbivirkninger, før de ønsker at anvende dupilumab til hele den population, der er defineret i indikationen. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør afprøves én af de nuværende systemiske behandlinger før opstart af dupilumab, idet der er årtiers erfaring med brug af de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.

Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.



- Ved kropsvægt ≥ 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

Komparator

I praksis anvendes optimeret lokalbehandling samt systemiske behandlinger. Af de systemiske behandlinger er ciclosporin godkendt fra 16 år til atopisk eksem (og anvendes under 16 år off-label), mens de øvrige systemiske behandlinger ikke er godkendt til indikationen atopisk eksem (men anvendes off-label). Af behandlingerne vælges den bedste tilgængelige baseret på en helhedsvurdering af den enkelte patient.

De relevante komparatorer er en af følgende:

- Azathioprin: 1-3 mg/kg/dag
- Methotrexat: 0,3-0,6 mg/kg (ikke over 25 mg) ugentligt
- Mycophenolat mofetil: hos børn 30-50 mg/kg/dag
- Ciclosporin: 2-5 mg/kg. Der opstartes på 5 mg/kg og reduceres gradvist, afhængigt af effekt og bivirkninger.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for, at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.



Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, læge vurderet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala	10 procentpoint
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der opnår en ændring på mindst 3 point på POEM-skala (udfyldt af børn eller deres forældre)	10 procentpoint
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader	2 procentpoint
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI-skala	6 point
Episoder med opblussen	<i>Vigtigt</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen i en periode på 16 uger	10 procentpoint

* For alle effektmål ønsker vi data efter 16 ugers behandling og data med længst mulig opfølgningstid.

3.3.1 Kritiske effektmål

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad

For børn med svær atopisk eksem er symptomerne stærkt generende. Det kan være svært for børn ikke at klø sig de angrebne steder, hvilket kan give smertefulde forkradsninger. Natlig kløe kan desuden forstyrre nattesøvnen for både barn og forældre. Det er imidlertid svært at måle kløe hos børn som et effektmål i sig selv. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad at være et kritisk effektmål.



Eksemudbredelses- og sværhedsgrad ønskes vurderet ved 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, forkradninger og lichenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13].

Til måling af effekt bruges eksempelvis EASI-75, som er andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på skalaen. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Der er ikke angivet faste retningslinjer for, hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient, og at andelen af patienter, der opnår en sådan reduktion, giver information om effekten af en behandling på udbredelse og sværhedsgrad af eksemet. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være mindste klinisk relevante forskel for EASI-75.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Fagudvalget vurderer, at eksemudbredelses- og sværhedsgrad også bør vurderes ud fra patientens perspektiv for at få fyldestgørende information om effektmålet. Derfor ønskes også data opgjort ved Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), som omfatter, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, at være et kritisk effektmål.

POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med mere objektive scoringssystemer, da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [9]. POEM udfyldes hos de yngre børn i aldersgruppen 6-11 år af deres forældre, mens POEM selvstændigt kan udfyldes hos de ældste børn i aldersgruppen.

Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er i litteraturen fastsat til 3 point for børn op til 5 år [10], hvilket fagudvalget vurderer også gælder børn op til 11 år. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoints forskel mellem grupperne i andelen, der opnår en forskel på 3 i POEM, er den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger (adverse reactions)

En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance, og fagudvalget vurderer, at det er kritisk effektmål.

Bivirkninger ønskes opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at der særligt for denne gruppe af børn bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling, selv om nogle børn vokser fra sygdommen. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes derfor af fagudvalget til 2 procentpoint.



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

Fagudvalget er opmærksom på, at ved brug af dupilumab til voksne er der observeret en høj forekomst af bivirkninger i form af øjenbetændelse. Derfor ønsker fagudvalget en opførelse over langtidsbivirkninger.

Livskvalitet

Fagudvalget anser livskvalitet som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [11]). DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret til 4 for DLQI [17]. Der er i litteraturen ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for CDLQI til dermatologiske sygdomme, men for børn med atopisk eksem er det foreslået at anvende 6-8 point [12]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for aldersgruppen 6-11 år bør være 6 point.

3.3.2 Vigtige effektmål

Episoder med opblussen

Opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling. Fagudvalget ønsker at inddrage effektmålet for at vurdere effekten i forhold til at forebygge eller nedsætte antallet af episoder med opblussen. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen. Effektmålet er vurderet at være vigtigt.

4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldttekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinerådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor dupilumab er sammenlignet direkte med placebo:

- LIBERTY AD PEDS (NCT03345914)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og komparator.

4.2 Klinisk spørgsmål 2

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af dupilumab og komparatorerne (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin). Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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



5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser.
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:



- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvilken betydning det kan have, at børn på henholdsvis 15 kg og 59 kg skal have samme dosis af lægemidlet.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning på området.



9. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstbladet/2010/maanedstblad_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
4. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):104–7.
5. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
6. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
7. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2p1):307–14.
8. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
9. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
10. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(11):1620–5.
11. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):734–59.
12. Farazi A, Jui V, Andrew F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand

Gabrielle Randskov Vinding
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af
Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab

Medlemmer

Har ikke specialet

Udpeget af

Region Nordjylland

Kan ikke udpege

Region Midtjylland

Evy Paulsen
Overlæge

Region Syddanmark

Kati Hennele Kainu
Overlæge

Region Hovedstaden

En patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Emma Johanna Svedborg
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Charlotte Gotthard Mørtz
Professor, overlæge

Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	16. december 2020	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

MEDLINE (via PubMed) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Dermatitis, Atopic[mh]	Søgetermer for populationen
#2	atopic[tiab] AND (eczema[tiab] OR dermatitis[tiab])	
#3	neurodermatitis[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	dupilumab[nm]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#6	dupilumab[tiab] OR Dupixent*[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR231893[tiab] OR SAR-23189[tiab]	
#7	Azathioprine[mh]	
#8	azathioprine[tiab] OR Immuran*[tiab] OR Imuran*[tiab] OR Imurel*[tiab]	
#9	Methotrexate[mh]	
#10	methotrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Mexate*[tiab]	
#11	Cyclosporine[mh]	
#12	ciclosporin[tiab] OR ciclosporine[tiab] OR cyclosporin[tiab] OR cyclosporine[tiab] OR sandimmun*[tiab] OR sandimmune*[tiab] OR ciqorin*[tiab] OR Neoral*[tiab]	
#13	Mycophenolic Acid[mh]	
#14	mycophenolate[tiab] OR mycophenolic[tiab] OR Cellcept*[tiab] OR Myfortic*[tiab] OR RS61443[tiab] OR RS-61443[tiab]	
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	
#16	#4 AND #15	Søgestreng for indirekte sammenligning
#17	Child[mh:noexp]	Afgrænsning til børn/unge
#18	child*[tiab] OR pediatric[tiab] OR pediatrics[tiab] OR paediatric[tiab] OR paediatrics[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR girl[tiab] OR girls[tiab] OR schoolchild[tiab]	
#19	12 years[tiab] OR under 18 years[tiab]	
#20	Adolescent[mh]	
#21	adolescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR juvenile[tiab] OR youth[tiab] OR young[tiab] OR minor[tiab] OR minors[tiab] OR pubescen*[tiab]	
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
#23	#16 AND #22	Afgrænsning til RCT (Cochrane filter)
#24	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	
#25	#23 AND #24	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#26	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
#27	#25 NOT #26	Endelig søgning



CENTRAL (via Cochrane Library) <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Dermatitis, Atopic"]	Søgetermer for populationen
#2	(atopic NEAR/2 (eczema OR dermatitis)):ti,ab,kw	
#3	neurodermatitis:ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	(dupilumab OR Dupixent* OR REGN668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR "SAR 23189"):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#6	[mh Azathioprine]	
#7	(azathioprine OR Immuran* OR Imuran* OR Imurel*):ti,ab,kw	
#8	[mh Methotrexate]	
#9	(methotrexate OR amethopterin OR Mexate*):ti,ab,kw	
#10	[mh Cyclosporine]	
#11	(ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR cyclosporine OR sandimmun* OR sandimmune* OR ciclosporin* OR Neoral*):ti,ab,kw	
#12	[mh "Mycophenolic Acid"]	
#13	(mycophenolate OR mycophenolic OR Cellcept*OR Myfortic* OR RS61443 OR "RS 61443"):ti,ab,kw	
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	
#15	#4 AND #14	Søgestreng for indirekte sammenligning
#16	[mh ^Child]	Afgrænsning til børn/unge
#17	[mh ^Adolescent]	
#18	(child* OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR boy OR boys OR girl OR girls OR schoolchild):ti,ab,kw	
#19	("12 years" OR "under 18 years"):ti,ab,kw	
#20	(adolescen* OR teen* OR juvenile OR youth OR young OR minor OR minors OR pubescen*):ti,ab,kw	
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	
#22	#15 AND #21	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#23	("conference abstract" OR review):pt	
#24	NCT*:au	
#25	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#26	#23 OR #24 OR #25	
#27	#22 NOT #26	Endelig søgning

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk