

Medicinrådets vurdering af dupilumab til behandling af atopisk eksem hos 12-17-årige

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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Godkendt af Medicinrådet 18.marts 2020

Dokumentnummer 73116

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Atopisk eksem.....	5
3.2	Nuværende behandling	6
3.3	Dupilumab.....	7
4	Metode	8
5	Resultater	8
5.1	Litteratur.....	8
5.2	Databehandling og analyse	9
5.3	Gennemgang af studier	10
5.4	Evidensens kvalitet	13
5.5	Klinisk spørgsmål 1	13
5.5.1	Effektestimater og kategorier – dupilumab sammenlignet med placebo.....	13
5.5.2	Resultater og vurdering – dupilumab sammenlignet med komparatorer.....	16
5.5.3	Fagudvalgets konklusion – klinisk spørgsmål 1	21
5.6	Klinisk spørgsmål 2	22
5.6.1	Effektestimater og kategorier	22
5.6.2	Fagudvalgets konklusion - klinisk spørgsmål 2.....	25
6	Andre overvejelser	26
7	Relation til behandlingsvejledning.....	27
8	Referencer	28
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	30
10	Versionslog	31
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	32
12	Bilag 2: Studiekarakteristika	36
13	Bilag 3: Baselinekarakteristika	38
14	Bilag 4: Studier inkluderet i den endelige ansøgning, men ikke anvendt i vurderingen.....	41

1 Medicinrådets konklusion

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet vurderer, at værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem **ikke kan kategoriseres**, da datagrundlaget ikke tillader statistiske analyser af effekten sammenlignet med standardbehandling.

Rådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end standardbehandling.

Klinisk spørgsmål 2

For patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling OG som har behov for hurtig indsættende virkning på grund af svær opblussen i eksemet, vurderer Medicinrådet, at værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling **ikke kan kategoriseres**, da datagrundlaget ikke tillader statistiske analyser af effekten sammenlignet med ciclosporin.

Rådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ciclosporin.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

2 Begreber og forkortelser

AD:	Atopisk dermatitis (eksem)
AZA:	Azathioprin
CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
CsA:	Ciclosporin
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
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
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MCID:	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (mindste klinisk relevante forskel)
MTX:	Methotrexat
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OCS:	<i>Oral corticosteroids</i> (glukokortikoider)
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
q2w:	Dosering hver anden uge
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlige uønskede hændelser)
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem hos 12- til 17-årige er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)). Fagudvalget vurderer, at to forskellige patientpopulationer vil være kandidater til behandling med dupilumab og har derfor i Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem (12-17 år) defineret to kliniske spørgsmål:

1. Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?
2. Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet)?

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse beslutter Medicinrådet, om dupilumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Hos 12-17-årige optræder eksemet typisk i bøjefurer samt i hoved-hals området og på hænderne. Atopisk eksem er desuden karakteriseret ved perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtigt indsættende behandling. Opblussen kan forekomme dels som led i sygdommens naturhistorie, men også ved udsættelse for eksempelvis irriterende, allergener og bakterier eller i forbindelse med andre faktorer som stress. Opblussen forårsager kløe og rødme, som kan forværres ved kløen.

Fagudvalget definerer sværhedsgraden af atopisk eksem på følgende måder:

1. Sværhedsgraden vurderes med enten Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50), rigtig svær (50,1-72). 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].
2. Hos nogle optræder eksemet med 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. Hos unge er det svære lokaliserede eksem ofte lokaliseret til hoved-hals-området eller hænder og dermed meget synlige hudområder. Dette kan være af stor psykosocial betydning for patienten. Fagudvalget mener, at der derfor også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad, og at spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI) og patientens oplevede sværhedsgrad af eksemet (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) er et vigtigt supplement til vurdering af sværhedsgrad hos denne population.

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3]. Ligeledes lider en del patienter med atopisk eksem af angst eller depression, har generelt

nedsat livskvalitet [3] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [4]. Dette gælder også hos unge med atopisk eksem, som blandt andet oplever flovhed og afsky over deres hud og kløe, frustration, tristhed og stigmatisering samt begrænsninger i deres sociale aktiviteter, herunder skole, sport og relationer [5]. Dette er særligt udtalt ved svær lokaliseret eksem i området omkring hoved og hals samt på hænderne, hvor det har kosmetisk betydning for den unge og kan have betydelig påvirkning for den unge på grund af synligheden. Håndeksem kan desuden være en begrænsning for valg af uddannelse og erhverv. Unge med atopisk eksem har øget risiko for at udvikle håndeksem og bør derfor undgå risikoerhverv, f.eks. frisør og mekaniker.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælpeceller [6]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [7]. Hos unge forekommer atopisk eksem ofte sammen med en eller flere komorbiditeter så som astma, høfeber, kontakteksem og håndeksem [8].

Atopisk eksem optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i langt de fleste tilfælde før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksemet i løbet af den tidlige skolealder [1]. Andelen af unge (12-16 år) med atopisk eksem (alle sværhedsgrader) i Danmark anslås på baggrund af et kohortestudie at være 6,7 % [8]. Aktuelt er der i Danmark ca. 50 patienter i alderen 12-17 år, som får systemisk behandling for atopisk eksem. Fagudvalget anslår, at der samlet er 15-30 patienter i alderen 12-17 år, som vil være kandidater til dupilumab, heraf 5-10 med svær lokaliseret atopisk eksem. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 13-16 nye tilfælde pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

3.2 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 som en adjuverende behandling til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, mindsker dannelsen af revner i huden, kan dæmpe hudkløe og nedsætte 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.

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. Topikale calcineurininhibitorer (TCI, cremebehandling) kan også benyttes til vedligeholdelsesbehandling af eksem. TCI benyttes typisk til mildt eksem samt til eksem i ansigtet. TCI medfører ikke udtynding af huden, og giver ikke strækmærker eller karsprængninger sådan som TCS kan gøre [2]. TCI virker ligesom milde-moderat potente TCS. Lysterapi kan benyttes som tillægsbehandling til den topikale lokalbehandling med enten TCS eller TCI [2]. Lysterapi er dog tidskrævende og kan være svært for unge at få til at passe ind i hverdagen med skolegang og fritidsaktivitet.

Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI som beskrevet i ovenstående.

Systemisk behandling

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af atopisk eksem, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Af disse er ciclosporin den eneste, der er godkendt til svær atopisk eksem. Ciclosporin er dog ikke rekommanderet til patienter under 16 år [9]. De øvrige lægemidler 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.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær atopisk eksem, herunder også unge patienter. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med den systemiske terapi.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. 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. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (typisk mindre end en måned, men i sjældne tilfælde længere tid) og ciclosporin kun i samlet set to år pr. levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær atopisk eksem (SCORAD > 50) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10) og kun ved utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Det er fagudvalgets erfaring, at det kan være sværere at opnå respons på behandlingen i området omkring hoved og hals. Det vanskeliggøres yderligere af, at der kan være særlige problemer med compliance hos de unge, som i den alder ofte overtager ansvaret for egen behandling, hvor det tidligere var forældrene, der sørgede for det.

Da puberteten er en periode i livet, som er afgørende for livsvalg og personlig udvikling, er patienternes læger (dermatologer) meget opmærksomme på at få behandlet den unges eksem effektivt og hurtigt. Flere af de tilgængelige behandlinger (methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil) har begrænset effekt, og effekten er langsomt indsættende. Afprøvning af flere af disse behandlinger efter hinanden kan betyde flere måneders forsinkelse i at opnå en effekt. Ciclosporin er effektivt, men kan kun gives i en begrænset periode på grund af bivirkninger.

3.3 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som pr. 30. januar 2018 er godkendt af Medicinrådet som mulig standardbehandling af voksne med moderat til svær atopisk eksem. Derudover er dupilumab EMA-godkendt til svær astma.

Denne vurdering gælder indikationsudvidelsen for moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige, som er kandidater til systemisk behandling.

Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Hvorvidt effekten af dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst tre måneders behandling, ud fra en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Der er traditionelt ikke blevet anvendt specifikke metoder til vurdering af effekten af den systemiske behandling, men effekten af dupilumab, der aktuelt anvendes til voksne, måles i klinikken med EASI, DLQI, POEM hver 3. måned ved kontrol.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4- og IL-13-signalerings ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske

cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen og kan som regel administreres af patienten selv efter oplæring. Alternativt kan forældre eller hjemmeplejen give den unge injektionerne.

Dosering ved kropsvægt under 60 kg: Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge. Dosering ved kropsvægt over 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Fagudvalget bemærker, at effekten af dupilumab bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. 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 patienter i aldersgruppen 12-17 år, f.eks. 6 mdr.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til patienter med atopisk eksem hos 11-17-årige beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 29. oktober 2019.

Ansøger har indsendt data til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2. Der er ikke foretaget statistiske sammenlignende analyser, da ansøger beskriver forskelle i studiepopulationen, som udelukker sådanne analyser. Derfor er der foretaget narrative sammenligninger for de enkelte effektmål.

5 Resultater

5.1 Litteratur

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning som beskrevet i protokollen. Da der ikke blev fundet studier på komparatorerne hos unge i aldersgruppen 12-17 år, blev det besluttet, i samråd med Medicinrådets sekretariat, at udvide søgningen til også at omfatte voksne. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøgers litteratursøgning er udført den 6. november 2019, hvilket resulterede i identifikation af 215 publikationer. Ansøger har efterfølgende identificeret en yderligere publikation udgivet den 7. november 2019, hvorfor i alt 216 publikationer blev identificeret. Af disse blev 13 studier inkluderet af ansøger til at besvare de to kliniske spørgsmål stillet i protokollen. De 13 studier fremgår af bilag 4. Fagudvalget har gennemgået studie- og baselinekarakteristika for studierne og har udvalgt de studier, der bedst besvarer de kliniske spørgsmål med hensyn til population, komparatorer og effektmål. Tabel 1 viser en oversigt over de studier, som fagudvalget har anvendt i vurderingen af dupilumab.

Tabel 1: oversigt over inkluderede studier

Publikation	Navn og studietype	Intervention	Komparator	Dato for studie (start - afslutning)	Anvendt i vurderingen (aldersgruppe)
Simpson EL et al. <i>Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial.</i> JAMA Dermatol. 2019[11]	LIBERTY AD ADOL Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	Marts 2017-juni 2018	Klinisk spørgsmål 1 og 2 (12-17 år)
de Bruin-Weller M et al. <i>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 CAFE).</i> Br J Dermatol. 2018 [12]	LIBERTY AD CAFE Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	Januar 2016-marts 2017	Klinisk spørgsmål 1 (over 18 år)
Blauvelt A et al. <i>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.</i> Lancet. 2017[13]	LIBERTY AD CHRONOS Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	September 2014-oktober 2016	Klinisk spørgsmål 1 (subgruppen der tidligere har været behandlet med ciclosporin) Klinisk spørgsmål 2 (hele populationen) (over 18 år)
Schram ME et al. <i>J. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema.</i> Allergy Clin Immunol. 2011 [14]	Randomiseret, enkeltblindet, parallelgruppe	Methotrexat	Azathioprin	Juli 2009-december 2010	Klinisk spørgsmål 1 (over 18 år)
Goujon C et al. <i>Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial.</i> J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 [15]	Randomiseret, enkeltblindet, parallelgruppe, multicenter, non-inferioritet, fase III	Methotrexat	Ciclosporin	December 2008-april 2012	Klinisk spørgsmål 1 og 2 (over 18 år)

5.2 Databehandling og analyse

Det har ikke været muligt for ansøger at foretage statistiske analyser til sammenligning mellem dupilumab og komparatorerne. Ansøger har derfor foretaget narrative sammenligninger af dupilumab versus henholdsvis azathioprin, methotrexat og ciclosporin. Ansøger har desuden indsendt direkte analyser for dupilumab sammenlignet med placebo.

I nogle af studierne er effektmålene opgjort anderledes end defineret i protokollen. Eksempelvis er EASI opgjort som en gennemsnitlig forbedring i pointscore i stedet for andel, der opnår 75 % forbedring. For at kunne sammenligne effekten af dupilumab, methotrexat, azathioprin og ciclosporin har fagudvalget medtaget supplerende opgørelser af de i protokollen definerede effektmål.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske værdi af dupilumab. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af databearbejdning foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

5.3 Gennemgang af studier

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for alle studier inkluderet i den endelige ansøgning fremgår af den endelige ansøgning. I bilag 2 og 3 fremgår studie- og baselinekarakteristika for de studier, som fagudvalget har inddraget i vurderingen, herunder en kort begrundelse for fravalgte studier. Fagudvalget vil i vurderingen af klinisk spørgsmål 1 lægge vægt på følgende studier: ADOL, CAFE, CHRONOS, Schram 2011 og Goujon 2018, jf. Tabel 1.

Vurderingen af klinisk spørgsmål 2 er baseret på data fra ADOL-, CHRONOS- og Goujon-studiet (methotrexat versus ciclosporin). CAFE-studiet bliver af fagudvalget ikke betragtet som relevant for besvarelse af klinisk spørgsmål 2, eftersom patienterne i studiet ikke er kandidater til ciclosporin (enten tidligere utilstrækkelig effekt eller bivirkninger til ciclosporin eller kontraindikation).

For disse studier er herunder beskrevet de karakteristika, som fagudvalget finder særligt relevante i forhold til vurderingen af den kliniske værdi.

Karakteristika

Dupilumabstudier

Datagrundlaget udgøres af tre randomiserede dobbeltblindede studier (ADOL, CAFE, CHRONOS). De randomiserede studier anvendte fast dosering og alle havde to interventionsarme med forskelligt administrationsinterval (hver, hver anden, hver fjerde uge). I vurderingen af dupilumab vil kun resultater for den godkendte dosering blive anvendt (dvs. fast dosering 200 mg/300 mg hver anden uge, q2w). For alle studierne er data for ITT-populationen anvendt. Studierne har en opfølgningstid på mellem 12 og 52 uger.

Komparatorstudier

Datagrundlaget udgøres af to randomiserede enkeltblindede studier med en opfølgningstid på henholdsvis 12 (Schram 2011) og 24 uger (Goujon 2018). Studierne sammenligner effekten af methotrexat med henholdsvis azathioprin og ciclosporin.

Population (sammenlignelighed med øvrige studier og dansk population)

Dupilumabstudier

ADOL: Studiet inkluderer patienter i aldersgruppen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem.

- Det er ikke et krav, at patienterne tidligere har haft utilstrækkelig effekt af systemisk behandling. Dog har ca. en fjerdedel af patienterne i studiet tidligere været i systemisk behandling. Dette adskiller sig fra populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen. Derfor kan resultaterne fra studiet potentielt overestimere effekten af dupilumab hos denne population.
- Patienterne måtte kun anvende fugtighedscremer som supplerende behandling i studieperioden, men ikke TCS. Dette adskiller sig fra populationen til klinisk spørgsmål 1 og 2, defineret i protokollen, da de samtidig skal være i optimeret lokalbehandling. Det vurderes, at manglen på anvendelse af TCS potentielt kan overestimere effekten af dupilumab.
- Patienterne har ved baseline gennemsnitligt en lidt større sværhedsgrad af eksemet end de øvrige dupilumabstudier (på trods af, at patienterne per definition havde moderat-svær eksem), hvilket kan være med til at underestimere effekten af dupilumab for populationen i klinisk spørgsmål 1.

- En meget høj andel i studiet har fødevareallergi i forhold til forventet i den danske population. Denne forskel kan skyldes definitionen af fødevarerallergi, som i Danmark kræver provokationstest og ikke blot en positiv prikttest eller specifik IgE, som er standard i nogle lande. Det er uklart, hvilken betydning dette har for sammenligneligheden mellem studierne og i forhold til populationen defineret i protokollen.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (systemisk behandling, TCI eller TCS) ved opblussen. Patienter, der benyttede sig heraf, blev defineret som ”non-responders” og var ikke længere i studiet. Dog blev de manglende data for disse patienter imputeret, det vil sige, at der blev antaget en værdi for de manglende data, hvilket potentielt er en fejlkilde for resultaterne.

Fagudvalget vurderer, at ADOL-studiet kan anvendes i vurderingen af dupilumab. Aldersgruppen tilsvarende den i protokollen definerede population. Dog er patienterne i studiet mindre behandlingsrefraktære (de fleste af patienterne havde ikke tidligere fået en systemisk behandling), og de blev ikke behandlet med TCS under studiet, hvilket i begge tilfælde kan overestimere effekten af dupilumab til den i protokollen definerede population til klinisk spørgsmål 1.

CAFE: Studiet omhandler voksne med svær atopisk eksem.

- Patienterne har tidligere haft utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- 78 % af patienterne har tidligere modtaget systemisk behandling (67 % var ciclosporin).
- Patienterne anvendte TCS samtidig med dupilumab eller placebo under studiets forløb.
- Selvom svær eksem var et inklusionskriterie, så var sværhedsgraden (målt ved bl.a. EASI og SCORAD) ved baseline sammenlignelig med studier, som både inkluderede patienter med moderat og svær eksem.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (potente-meget potente TCS, TCI eller systemisk behandling) ved opblussen. De patienter, der benyttede sig af det, blev defineret som ”non-responders” og var ikke længere i studiet. Dog blev de manglende data for disse patienter imputeret. Det vil sige, at der blev antaget en værdi for de manglende data, hvilket potentielt er en fejlkilde for resultaterne.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 38 år).

Fagudvalget vurderer, at CAFE er det studie, som stemmer bedst overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen, til trods for at det er voksne patienter.

CHRONOS: Studiet inkluderede voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem.

- Patienterne havde tidligere haft utilstrækkelig respons af TCS.
- Tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling var ikke et inklusionskriterie, men 19 % havde tidligere modtaget en systemisk behandling.
- Patienterne anvendte TCS samtidig med dupilumab eller placebo under studiets forløb. Da patienterne imidlertid tidligere havde haft utilstrækkeligt respons af TCS, vurderer fagudvalget, at TCS ikke vil have en betydelig indvirkning på resultaterne.
- Der var en høj andel af asiater (26 %) i studiet, hvilket er en større andel end forventet i den danske population. Det er fagudvalgets erfaring, at disse patienter generelt har sværere ved at opnå tilstrækkelig effekt af behandling, og det forventes derfor at give en lille underestimering af effekten af dupilumab.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (topikal og systemisk behandling, lysterapi) ved opblussen – dog først efter to ugers behandling i studiet.

- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 34-40 år).

Fagudvalget vurderer ud fra ovenstående, at CHRONOS-studiet stemmer dårligt overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen. CHRONOS har imidlertid en subgruppeanalyse af patienter, der tidligere har haft utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor (21 patienter). Denne population minder om populationen i CAFE-studiet, men med længere opfølgningstid (52 uger). Denne vil fagudvalget medtage i vurderingen af dupilumab i klinisk spørgsmål 1, for at supplere resultaterne fra CAFE-studiet.

Komparatorstudier

Schram: Studiet inkluderede patienter over 18 år med svær atopisk eksem.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- Andelen af patienter, der tidligere havde modtaget ciclosporin, var ikke opgivet, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med CAFE-studiet og med danske patienter, der ville være kandidater til dupilumab. Tidligere behandling med methotrexat og/eller azathioprin var ikke tilladt.
- Det var tilladt at anvende topikal behandling og antihistaminer under studiet.
- Patienterne kunne ved akut behov anvende orale kortikosteroider (OCS) maks. to gange i de første otte uger af studiet. Der var 10 % (2 ud af 20) og 18 % (4 ud af 22) for henholdsvis methotrexat og azathioprinarmene, som anvendte OCS.
- Patienterne havde ved baseline en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med CAFE-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af methotrexat og azathioprin i forhold til effekten af dupilumab.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (Gennemsnitsalder ved baseline var 37-43 år).

Fagudvalget vurderer, at studiet er det af methotrexatstudierne, som stemmer bedst overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Schram-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes i en narrativ sammenligning af henholdsvis methotrexat og azathioprin i forhold til dupilumab.

Goujon: Studiet inkluderede patienter over 18 år med moderat til svær atopisk eksem.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkeligt respons på TCS.
- Det var ikke et inklusionskriterium, at patienterne havde haft utilstrækkelig effekt af en systemisk behandling, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten for både methotrexat og ciclosporin i forhold til effekten af dupilumab i CAFE-studiet.
- Det er ikke angivet, hvor mange der har modtaget systemisk behandling.
- Samtidig behandling med TCS og antihistaminer var tilladt de første fire uger af studiet. Dosisøgning af methotrexat og ciclosporin blev foretaget i uge 8 hos de patienter, der ikke havde opnået en reduktion i SCORAD på 50 % (hos hhv. 56 % og 49 % af patienterne).
- Fagudvalget bemærker, at patienterne havde en markant lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med CAFE, CHRONOS og ADOL-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af methotrexat og ciclosporin i forhold til effekten af dupilumab.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 32-33 år).

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Goujon-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes i en narrativ sammenligning af henholdsvis methotrexat og ciclosporin i forhold til dupilumab.

5.4 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Overordnet er det vurderet, at der er lav risiko for bias i dupilumabstudierne, som er randomiserede og blindede. Goujon- og Schram-studierne er randomiserede, men patienterne er ikke blindede. Dette giver en risiko for bias. Det er dog vanskeligt at vurdere, på hvilken måde resultaterne risikerer at blive påvirket, da der er tale om to aktive arme, der begge har en effekt. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om en narrativ sammenligning.

5.5 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?

5.5.1 Effektestimater og kategorier – dupilumab sammenlignet med placebo

Ansøger har indsendt beregninger af effektforskelle for de i protokollen definerede effektmål - dog kun for dupilumab sammenlignet med placebo, da det ikke var muligt for dupilumab sammenlignet med komparatorerne. Det bedste datagrundlag er således for dupilumab sammenlignet med placebo. Derfor har fagudvalget valgt, at data for denne sammenligning skal præsenteres for at få et fyldestgørende grundlag for vurdering af værdien af dupilumab.

Nedenfor følger fagudvalgets vurderinger baseret på de effektforskelle mellem dupilumab og placebo, der er angivet i Tabel 2. Data er præsenteret for alle de studier, som ansøger har identificeret, men fagudvalget lægger mest vægt på ADOL og CAFE som beskrevet i afsnit 5.3.

Tabel 2: oversigt over resultater (absolutte og relative forskelle) for dupilumab 300 mg q2w versus placebo (resultater er fra uge 16 med mindre andet fremgår).

Effektmål	Måleenhed	ADOL		SOLO 1 og 2		CAFE		CHRONOS	
		Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]
Eksem udbredelses- og sværheds-grad	Andel patienter med 75 % reduktion på EASI-skala	33,2 [21,1; 45,4]	5,03 [2,37; 10,71]	34,4 [28,9; 40,0]	-	32,99 [20,41; 45,57]	2,11 [1,53; 2,93]	46,0 [35,7; 55,7]	2,97 [2,34; 3,77]
	<i>Andel patienter med 75 % reduktion på EASI-skala efter 52 uger i subgruppen som tidligere har fået ciclosporin.</i>	-	-	-	-	-	-	33,74 [10,18; 57,30]	2,81 [1,44; 5,50]
	Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	-	-	-	-	40,43 [28,24; 52,61]	2,56 [1,81; 3,62]	-	-
Eksem udbredelses- og sværheds-grad, patientrapporteret	POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point.	53,89 [41,72; 66,06] ¹	6,66 [3,38; 13,13]	-	-	41,91 [30,23; 53,58] ¹	2,00 [1,57; 2,53]	41 [30,9; 50,1] ¹	2,10 [1,76; 2,51]
Bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	-1,11 [-5,02; 2,80] ²	0,52 [0,05; 5,60]	-	-	0,02 [-3,60; 3,63] ²	1,01 [0,14; 7,04]	-	-
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI	CDLQI: -3,4 [-5,0; -1,8]	-	-4,9 [-5,8; -4,1]	-	DLQI: -5,0 [-6,3; -3,7]	-	DLQI: -4,2 [-5,4; -3,0]	-
Kløe	Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS	39,4 [26,9; 51,8]	5,18 [2,58; 10,39]	33,8 [28,1; 39,5]	-	31,46 [19,08; 43,83] ⁴	3,20 [1,85; 5,55]	37,9 [27,6; 48,3]	2,37 [1,88; 2,97]
	<i>Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS efter 52 uger i subgruppen der tidligere har fået ciclosporin</i>	-	-	-	-	-	-	29,06 [6,11; 52,01]	3,11 [1,38; 6,99]
Episoder med opblussen	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen	-6,41 [-18,83; 6,00] ³	0,74 [0,41; 1,33]	-	-	-7,34 [-15,69; 1,01] ³	0,50 [0,23; 1,13]	-32,4 [-42,2; 22,6] ⁵	0,34 [0,21; 0,55]

¹Proportion with ≥ 3 points improvement was not reported, thus the proportion of patients with ≥ 6 (ADOL) or ≥ 4 (CAFE) points improvement are included instead.

²Serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were not reported, thus SAEs are included instead.

³Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug.

⁴Proportion with ≥ 3 points improvement in pruritus NRS was not reported, thus the proportion with ≥ 4 points improvement is included instead.

⁵AD exacerbations was included as a secondary endpoint in the study and defined as worsening of AD that required re-institution, escalation, or intensification of AD treatment.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; ITT, intention-to-treat; LS, least square; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (Kritisk)

Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala

I ADOL og SOLO, hvor samtidig TCS ikke var tilladt, er der ca. 33 procentpoint flere, der opnår 75 % reduktion på EASI-skalaen efter 16 ugers behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (ca. 63 vs. 30 %). I CAFE, hvor samtidig TCS blev anvendt, sås tilsvarende værdier, men for en mere behandlingsrefraktær population. I CHRONOS-studiet, hvor samtidig TCS blev anvendt, er det ca. 46 procentpoint flere (ca. 69 vs. 23 %). Den større effekt af dupilumab i CHRONOS ift. CAFE kan skyldes, at patienterne i CHRONOS var mindre behandlingsrefraktære. I subgruppen i CHRONOS, som tidligere har fået ciclosporin, er der 34 procentpoint flere der har opnået 75 % reduktion i EASI-score efter 52 ugers behandling. Dette indikerer en langtidseffekt af dupilumab hos den behandlingsrefraktære population.

Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala

I CAFE-studiet er der ca. 40 procentpoint flere, der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skalaen med dupilumab sammenlignet med placebo (66 vs. 26 %).

POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point

I to studier (CAFE og CHRONOS) er der ca. 42 procentpoint flere, der opnår en ændring på mindst 4 point i POEM-spørgeskemaet sammenlignet med placebo (84 vs. 42 % og 77 vs. 37 %). I ADOL-studiet er der 54 procentpoint flere, der opnår 6 points ændring sammenlignet med placebo (63 vs. 10 %).

For alle tre mål for *eksem udbredelses- og sværhedsgrad* ses en betydelig effekt af dupilumab i forhold til placebo. Der ses også en effekt i placebogrupeerne, som i CAFE og CHRONOS til dels afspejler effekten af TCS. Fagudvalget vurderer derudover, at effekten i placebogruppen afspejler en øget opmærksomhed hos patienterne på at optimere lokalbehandling med fugtighedscremer som følge af studiedeltagelsen.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab har en markant bedre effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad end placebo efter hhv. 16 og 52 ugers behandling.

Livskvalitet (Kritisk)

Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI

Alle dupilumabstudierne rapporterede data for livskvalitet målt med CDLQI/DLQI, målt som en ændring fra baseline sammenlignet med placebo. Studierne viste, at patienterne, der blev behandlet med dupilumab, i gennemsnit reducerede deres score mellem 3 og 5 point mere end patienter i placebogruppen. For CAFE, CHRONOS og SOLO var forskellen på mindst 4 point og dermed klinisk relevante, som defineret i protokollen. Når der tages højde for usikkerheden (konfidensintervallerne), er det dog kun resultaterne fra SOLO-studierne, der med sikkerhed kan siges at være klinisk relevante.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab sandsynligvis har en effekt på livskvalitet, sammenlignet med placebo.

Kløe (Vigtigt)

Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS

Alle fire studier viser, at der med dupilumab er 30-40 procentpoint flere, der opnår mindst 3 points forbedring af kløe på en skala fra 0-10 (NRS) sammenlignet med placebo (ADOL: 49 vs. 9 %, SOLO: 49 vs. 15, CAFE: 46 vs. 14 % og CHRONOS: 66 vs. 28 %). CHRONOS-studiet rapporterer også resultatet for subgruppen af patienter, som tidligere havde modtaget behandling med ciclosporin, hvor ca. 30 procentpoint flere patienter opnåede mindst 4 points ændring (43 vs. 14 %).

Fagudvalget vurderer, at dupilumab har en markant bedre effekt på kløe end placebo.

Episoder med opblussen (Vigtigt)

Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen

ADOL og CAFE viser ingen signifikant forskel efter 16 ugers behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (18 vs. 25 % og 8 vs. 15 %). CHRONOS viser, at der efter 52 ugers behandling er 32 procentpoint færre, der oplever episoder med opblussen ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (17 vs. 49 %).

Fagudvalget vurderer, at der sandsynligvis er en effekt af dupilumab på opblussen, sammenlignet med placebo efter 52 ugers behandling.

5.5.2 Resultater og vurdering – dupilumab sammenlignet med komparatorer

Som beskrevet i afsnit 5.3 har fagudvalget vurderet, at effekten af dupilumab for klinisk spørgsmål 1 sammenlignet med standardbehandling bedst kan vurderes ud fra fem af de studier, som ansøger har indsendt data for: ADOL, CAFE, CHRONOS (subgruppen der tidligere har fået ciclosporin), Schram 2011 og Goujon 2018. Disse studier er dem, der er bedst sammenlignelige med hinanden og med danske forhold. Studierne giver fagudvalget et grundlag for at sammenholde effekten af dupilumab med henholdsvis methotrexat, azathioprin og ciclosporin. Yderligere giver ADOL- og CAFE-studierne grundlag for at vurdere effekten af dupilumab sammenlignet direkte med placebo hos hhv. de 12-17-årige (ADOL) og hos en behandlingsrefraktær, voksen population (CAFE), hvilket tilsammen kan estimere den forventede effekt i den danske population, der vurderes at være kandidater til behandling med dupilumab.

Som beskrevet i afsnit 5.3 har fagudvalget valgt at inddrage data fra studierne, selv om de er opgjort anderledes end defineret i protokollen for bedre at kunne sammenligne effekten af dupilumab og komparatorerne på tværs af studierne. For hvert effektmål er der angivet tabeller med de data, der ligger til grund for fagudvalgets vurdering.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (Kritisk)

Tabel 3: estimater for EASI-score, procentvis ændring fra baseline. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL dupilumab q2w, n = 82 placebo, n = 85		CAFE dupilumab q2w + TCS, n = 107 placebo + TCS, n = 108		GOUJON 2018 methotrexat (MTX), n = 50 cyclosporin (CsA), n = 47		SCHRAM 2011 methotrexat (MTX), n = 20 azathioprine (AZA), n = 22	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
EASI score percent change from baseline week 12, %*	-	-	-	-	MTX	31,7	MTX	62,4
	-	-	-	-	CsA	62,6	AZA	56,6
EASI score percent change from baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-65,9 (4,0)	Dupilumab	-79,8 (2,59)	MTX	-57,0 (SD 27,6)	-	-
	Placebo	-23,6 (5,5)	Placebo	-46,6 (2,76)	CsA	-68,2 (SD 23,9)	-	-

*Beregnet ud fra baselinescore og reduktion fra baseline ved uge 12 (MTX: -17.4 (-22.8; -12.0), AZA: -17.2 (-23.1; -11.3).

Procentvis ændring af EASI-score: Fagudvalget har baseret vurderingen på den procentvise ændring af EASI-scores, da studiepopulationerne havde forskellige EASI baselinescores (i CAFE: median ca. 31, mens gennemsnittet i henholdsvis ADOL, Schram og Goujon var ca. 35, ca. 29 og ca. 19, se bilag 2). Dette er rapporteret ved henholdsvis uge 12 (Goujon, Schram) og uge 16 (CAFE, ADOL, Goujon). Den største reduktion i EASI-score ses i CAFE-studiet, hvor patienter, der blev behandlet med dupilumab, havde ca. 80 % lavere score efter 16 uger, og placebogruppen havde ca. 47 % reduktion. I ADOL-studiet var det tilsvarende ca. 66 % for patienter behandlet med dupilumab og ca. 24 % i placebogruppen. Den større effekt

hos den behandlingsrefraktære population i CAFE-studiet kan skyldes samtidig brug af TCS, hvilket forventes at bidrage til effekten. I Goujon-studiet gav ciclosporin ca. 63 og 68 % reduktion i EASI-score, mens methotrexat gav ca. 32 og 57 %, ved henholdsvis uge 12 og 16. Estimerne fra Goujon-studiet er potentielt overestimerede i forhold til CAFE, da populationen havde lavere sværhedsgrad af eksem ved baseline og ikke var behandlingsrefraktær overfor systemisk behandling (der var ikke krav om tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling). Effekten af methotrexat ser ud til at være større baseret på Schram-studiet, hvor methotrexat ved 12 uger giver ca. 62 % reduktion, mens azathioprin giver ca. 57 % reduktion. Dette er imidlertid baseret på en meget lille patientpopulation. Derudover var initial dosis og regler for dosisøgning af methotrexat forskellig i de to studier.

For alle estimerne er der usikkerheder, og studierne er ikke fuldstændigt sammenlignelige, som beskrevet i afsnit 5.3. Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at effekten af dupilumab målt som reduktion af EASI-score er mindst lige så god som ciclosporin og bedre end methotrexat og azathioprin.

Tabel 4: estimater for SCORAD-50. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS,</i> <i>n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with SCORAD-50 at week 12, %, [CI 95 %]	-	-	-	-	MTX	19,4	MTX	40,0 (18,5; 61,5)
	-	-	-	-	CsA	51,2	AZA	45,5 (24,6; 66,3)
Proportion with SCORAD-50 at week 16, % [95 % CI]	-	-	Dupilumab	66,4 [57,4; 75,3]	MTX	42,9 (24,5; 61,2)	-	-
	-	-	Placebo	25,9 [17,7; 34,2]	CsA	61,8 (45,4; 78,1)	-	-
SCORAD percent change form baseline week 12, % (SD)	-	-	-	-	-	-	MTX	-42 (18)
	-	-	-	-	-	-	AZA	-39 (25)
SCORAD percent change form baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-51,6 (3,2)	Dupilumab	-62,4 (2,48)	MTX	-43,3 (SD 17,3)		
	Placebo	-17,6 (3,8)	Placebo	-29,5 (2,55)	CsA	-54,8 (SD 23,2)		

SCORAD-50: Andelen af patienter, der har opnået 50 % reduktion på SCORAD-skalaen efter 16 uger er omtrent det samme for dupilumab (CAFE) og ciclosporin (henholdsvis 66 og 62 %), mens det for methotrexat er ca. 43 % (Goujon 2018). Nogenlunde samme andel (40 %) er opnået med methotrexat efter 12 uger i Schram-studiet, mens det for azathioprin er 46 %.

Den procentvise reduktion i SCORAD er efter 16 uger ca. 62 % ved behandling med dupilumab i CAFE-studiet, mens ADOL og Goujon viser en reduktion på ca. 52 og 55 % for henholdsvis dupilumab og ciclosporin.

Effekten af ciclosporin kan være overestimeret i forhold til dupilumab, da populationen i Goujon (ciclosporin) havde lavere sværhedsgrad af eksem og var mindre behandlingsrefraktær end populationen i CAFE.

Den større effekt hos den behandlingsrefraktære population i CAFE i forhold til ADOL kan skyldes samtidig brug af TCS i CAFE studiet, hvilket forventes at bidrage til effekten. Methotrexat og azathioprin viser nogenlunde samme procentvise reduktion af SCORAD efter 12 uger, henholdsvis 42 og 39 % i Schram-studiet. Samme resultat (43 %) opnås for methotrexat efter 16 uger i Goujon-studiet.

For alle estimerne er der usikkerheder, og studierne er ikke fuldstændigt sammenlignelige, som beskrevet i afsnit 5.3. Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at effekten af dupilumab målt ved SCORAD er

mindst lige så god som ciclosporin og bedre end methotrexat og azathioprin.

Tabel 5: estimater for POEM. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
POEM, mean change from baseline at week 12 [95% CI]	Dupilumab	-10,5 (aflæst fra graf)	-	-	MTX	-6,9 [-12,5; -1,3]
	Placebo	-4,2 (aflæst fra graf)	-	-	AZA	-7,9 [-11,1; -4,7]
POEM score, mean change from baseline week 16 (SE) [95 % CI]	Dupilumab	-10,1 [-11,7; -8,5]	Dupilumab	-11,9 (0,6)	-	-
	Placebo	-3,8 [-5,8; -1,8]	Placebo	-4,3 (0,62)	-	-

POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline: Efter 12 og 16 uger er POEM-scores gennemsnitligt reduceret med ca. 10 point ved behandling med dupilumab i ADOL-studiet. CAFE-studiet viser en lidt bedre effekt (ca. 12 point), som fagudvalget tilskriver, at patienterne blev behandlet med TCS samtidig med dupilumab. Efter 12 uger er reduktionen med henholdsvis methotrexat og azathioprin ca. 7 og 8 point. Baseline POEM-score var sammenlignelig på tværs af ADOL (dupilumab) og Schram (methotrexat og azathioprin), men populationen i Schram var mere behandlingsrefraktær end i ADOL.

Fagudvalget vurderer, at det er vanskeligt at differentiere eventuelle effektforskelle målt ved POEM mellem de tre behandlinger.

Bivirkninger (Kritisk)

Tabel 6: estimater for bivirkninger. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		CHRONOS 2017 <i>Dupilumab q2w + TCS, n = 106</i> <i>Placebo qw + TCS, n = 315</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
SAE, proportion at week 12, % [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	-	-	MTX	0 [0; 15]
	-	-	-	-	-	-	-	-	AZA	0 [0; 13,6]
SAE, proportion at week 16, % [95 % CI]	Dupilumab	0,0 [0,0; 3,7]	Dupilumab	1,9 [0,0; 4,4]	-	-	-	-	-	-
	Placebo	1,2 [0,0; 3,5]	Placebo	1,9 [0,0; 4,4]	-	-	-	-	-	-
SAE, proportion at week 24, % [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	MTX	0 [0; 6,0]	-	-
	-	-	-	-	-	-	CsA	2,1 [0; 6,3]	-	-
SAE, proportion at week week 52, % (n/N)	-	-	-	-	Dupilumab	4,5 (5/110)	-	-	-	-
	-	-	-	-	Placebo	6,9 (22/315)	-	-	-	-

Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger

Ansøger har indsendt estimater for uønskede hændelser, da der ikke findes opgørelser for bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at disse resultater er tilstrækkelige til at vurdere bivirkningerne ved dupilumab på kort sigt. I samtlige inkluderede studier findes en meget lille forekomst af alvorlige uønskede hændelser. I flere af

studierne er der ingen rapporterede alvorlige uønskede hændelser. I dupilumabstudierne er der ikke nogen forskel mellem dupilumab og placebo.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget efterspurgte data med henblik på en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne for henholdsvis dupilumab og komparatorerne. Til dette anvendes især produktresuméerne for de forskellige lægemidler.

Dupilumab: Bivirkningsdata for dupilumab er baseret på i alt 1.689 patienter fra dupilumabstudier. Der ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge (data fra ADOL- og OLE-studierne) sammenlignet med voksne.

De mest almindelige bivirkninger ved dupilumab ($\geq 1/10$) var hovedpine, konjunktivitis, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, samt hudirritation ved injektionsstedet. Fagudvalget er enig med ansøger i, at konjunktivitis til dels kan skyldes selve atopisk eksem sygdommen, da det også ses i placebogrupperne. Konjunktivitis forekommer ikke i dupilumabstudier for bl.a. astma. Dog understreger fagudvalget, at der ses en øget forekomst af konjunktivitis hos patienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo, hvorfor selve behandlingen med dupilumab også må antages at have en effekt på forekomsten af konjunktivitis. Fagudvalget bemærker, at de i klinikken ser flere voksne patienter i behandling med dupilumab få konjunktivitis, end de havde forventet ud fra dupilumabstudierne. Fagudvalget vurderer, at konjunktivitis er en håndterbar bivirkning, da alle tilfælde er milde til moderate, og generelt responderer på behandling. Fagudvalget vurderer, at behandling med dupilumab generelt er veltolereret, og at bivirkningsprofilen er acceptabel – også for unge.

Komparatorer: Samtlige komparatorer har været anvendt gennem mange år, og dermed har man stor erfaring med bivirkninger heraf. Da samtlige komparatorer potentielt er toksiske, kræves hyppig monitorering. Der foreligger ingen data på bivirkninger for komparatorerne i populationen i alderen 12-17 år, eftersom de ikke er godkendt til denne aldersgruppe (dog med undtagelse af ciclosporin, som er godkendt ned til 16 år, jf. protokollen).

Fagudvalget bemærker, at bivirkninger og toksicitet for ciclosporin bør monitoreres tæt, for eksempel ved blodprøver og blodtryksmålinger én gang om måneden. Fagudvalget er specielt opmærksom på nyrefunktionen, som kan blive påvirket hos patienter i behandling med ciclosporin. Risiko for nyrepåvirkning og potentielt nyresvigt gør, at ciclosporin er et mindre attraktivt behandlingsvalg. Især til teenagere, hvor compliance til eksempelvis kontrolblodprøver kan være svingende.

Bivirkninger for methotrexat, azathioprin og ciclosporin er acceptable, men kræver tæt monitorering og at patienten tåler behandlingen. Eksempelvis kan kvalme dagen efter indtagelse af methotrexat være så udtalt, at patienten ikke kan trives med det.

Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader (også for voksne)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne ved behandling med dupilumab, idet den længste opfølgningstid i studierne er et år (CHRONOS og OLE-studiet), hvilket er for kort tid til at vurdere langtidsbivirkninger. Årsagerne er uddybet i bilag 4.

Fagudvalget er interesseret i at se nærmere på bivirkninger relateret til langtidsbehandling, når sådanne data foreligger, uanset hvilken aldersgruppe de måtte angå.

Livskvalitet (Kritisk)

Tabel 7: estimater for livskvalitet. Effektmålet er opgjørt som defineret i protokollen.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
CDLQI/DLQI, mean change from baseline at week 16, [95 % CI]	Dupilumab	-8,5 [-9,5; -7,5]	Dupilumab	-9,5 [-10,4; -8,6]	MTX (n = 28)	-7.2
	Placebo	-5,1 [-6,3; -3,9]	Placebo	-4,5 [-5,5; -3,5]	CsA (n = 34)	-8.9

Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI

Fagudvalget vurderer, at baseline CDLQI/DLQI-score var sammenlignelig i de tre studier, og at effekten på livskvalitet derfor kan vurderes ud fra den gennemsnitlige ændring fra baseline. Ved behandling med henholdsvis dupilumab (ADOL og CAFE) og ciclosporin (Goujon) var der en forbedring af livskvalitet på ca. 9 point efter 16 uger. For methotrexat (Goujon) var det ca. 7 point og placebo ca. 5 point (ADOL og CAFE). Der er dog stor usikkerhed om estimaterne, hvilket betyder, at der ikke kan påvises en klinisk relevant forskel mellem dupilumab og henholdsvis ciclosporin og methotrexat.

Fagudvalget havde forventet en større effekt på livskvalitet ved behandling med dupilumab, men vurderer at ingen af behandlingerne forringer livskvaliteten.

Kløe (Vigtigt)

Tabel 8: estimater for kløe. Effektmålet er opgjørt anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result
Pruritus (NRS) mean change from baseline week 16 (SE)	Dupilumab	3,7 (0,3)	-	-
	Placebo	1,5 (0,3)	-	-
Pruritus (VAS) mean change at week 12, [95 % CI]	-	-	MTX	-2,5 [-3,5; -1,5]
	-	-	AZA	-2,6 [-3,5; -1,7]

Reduktion af kløe

Der ses en gennemsnitlig reduktion i kløe på 3,7 point for dupilumab (ADOL) og 1,5 point for placebo på en skala fra 0-10 (NRS) efter 16 uger. På en lignende skala fra 0-10 (VAS) reduceres kløe med 2,5 point og 2,6 point ved behandling med henholdsvis methotrexat og azathioprin efter 12 uger. Baseline kløe score var 7,6 på NRS for dupilumab og placebo (ADOL), men var ikke opgivet for methotrexat og azathioprin (Schram).

Fagudvalget vurderer, at der er en effekt på kløe ved behandling med både dupilumab, methotrexat og azathioprin, men at forskellen ikke kan differentieres. For effektmålet kløe er der også en vis placeboeffekt, som dog synes at være relativt lille.

Episoder med opblussen (Vigtigt)

Tabel 9: estimater for episoder med opblussen. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS,</i> <i>n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX),</i> <i>n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA),</i> <i>n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX),</i> <i>n = 20</i> <i>azathioprine (AZA),</i> <i>n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
AD exacerbations, proportion at week 12, [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	MTX	15 [0; 30,6]
	-	-	-	-	-	-	AZA	9,1 [0; 21,1]
AD exacerbations, proportion at week 16, (n/N) [95 % CI]	Dupilumab	18,3 [9,9; 26,7]	Dupilumab	7,5 [2,5; 12,5]	MTX	30 % (15/50)*	-	-
	Placebo	24,7 [15,5; 33,9]	Placebo	14,8 [8,1; 21,5]	CsA	26 % (12/47)*	-	-

*udregnet fra tabel E5 i Goujon 2018

Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen

Der er 15 og 9,1 %, der oplever opblussen i eksemet efter 12 ugers behandling med henholdsvis methotrexat og azathioprin (Schram 2011). Efter 16 uger er der 30 og 26 % med henholdsvis methotrexat og ciclosporin (Goujon 2018). De to dupilumabstudier viser, at henholdsvis 18 % (ADOL-studiet) og 8 % (CAFE-studiet) oplever opblussen efter 16 ugers behandling med dupilumab. Da der også ses en tilsvarende forskel i placebo grupperne (25 vs. 15 % i ADOL og CAFE) tyder det på, at der i gruppen af unge oftere ses episoder med opblussen. Forskellen kan også skyldes, at patienterne i CAFE-studiet også fik TCS, hvor det i ADOL-studiet kun var tilladt med fugtighedscreme ud over dupilumab og placebo. Der kan også være forskellige måder at definere opblussen på, hvilket kan bidrage til forskellen.

Fagudvalget vurderer, at det er vanskeligt at differentiere eventuelle effektforskelle målt på episoder med opblussen mellem de tre behandlinger på det foreliggende datagrundlag. Fagudvalget havde forventet at dupilumab viste en bedre effekt på opblussen.

5.5.3 Fagudvalgets konklusion – klinisk spørgsmål 1

Værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling **kan ikke kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder. Det skyldes, at der ikke kan foretages statistiske analyser til sammenligning af effekten, da studiepopulationerne i datagrundlaget er for forskellige (herunder forskel i sværhedsgraden af atopisk eksem ved baseline og forskel i tidligere anvendte behandlinger og i tilladte tillægsbehandlinger).

Sammenligningen er derfor narrativ og beror på fagudvalgets vurdering af effekten for henholdsvis dupilumab og komparatorerne. For at opnå et fyldestgørende grundlag for vurderingen, har fagudvalget inddraget effekten af dupilumab sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer på det foreliggende datagrundlag, at:

- Dupilumab sammen med optimeret lokalbehandling er et relevant behandlingstilbud til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én tidligere systemisk behandling.
- Effekten af dupilumab er væsentligt bedre end placebo.
- Behandling med dupilumab er generelt veltolereret og bivirkningsprofilen er acceptabel.
- Effekten af dupilumab er bedre end effekten af methotrexat og azathioprin.

- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin. Dog kan ciclosporin kun anvendes i en afgrænset periode på grund af risiko for irreversible nyreskader.
- Bivirkningsprofilen for dupilumab er bedre end for både ciclosporin, methotrexat og azathioprin.

Fagudvalget finder det vigtigt, at dupilumab kommer til at indgå som et behandlingstilbud til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år, da dupilumab virker effektivt og har en acceptabel bivirkningsprofil. For nuværende findes der til patienter med atopisk eksem ikke andre behandlingstilbud med tilsvarende positiv effekt og acceptable bivirkninger. Fagudvalget fremhæver desuden, at dupilumab er den eneste af behandlingerne, der er godkendt af EMA til patienter fra 12 år. Ciclosporin er godkendt til behandling af atopisk eksem for patienter 16 år eller ældre.

Fagudvalget bemærker, at sammenligningen mellem dupilumab og komparatorer er foretaget på et mangelfuldt datagrundlag, hvoraf følgende fremhæves:

- Der findes kun ét studie, som undersøger effekten af dupilumab til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år (ADOL). I dette studie har ca. en fjerdedel (42 patienter) tidligere modtaget systemisk behandling og svarer dermed til populationen i klinisk spørgsmål 1. Resultaterne fra ADOL er imidlertid sammenlignelige med resultater på studier med voksne patienter (median alder på 34-40 år), og fagudvalget finder i øvrigt ingen grund til at antage, at effekten af dupilumab skulle være anderledes for patienter i alderen 12-17 år sammenlignet med patienter over 18 år.
- Der er på de inkluderede data ikke grundlag for at vurdere langtidsbivirkninger (over et år) ved dupilumab, hvorimod komparatorerne har været anvendt i årtier og har velkendte bivirkninger. Fagudvalget er dermed begrænset af det foreliggende datagrundlag og kan kun vurdere bivirkninger på kort sigt. Fagudvalget bemærker dog, at data for bivirkninger ved dupilumab er baseret på studier med i alt 1.689 patienter. Studierne er på tværs af aldersgrupper, henholdsvis 11-17 år og over 18 år. På det foreliggende datagrundlag ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.

5.6 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksem)?

5.6.1 Effektestimater og kategorier

Eksem sværheds- og udbredelsesgrad

Tabel 10: estimater for EASI-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with EASI-75 at week 2, % [95 % CI]	Dupilumab	3,8 [0,0; 7,7]	Dupilumab (n=89)	21,3 [12,8; 29,9]	-	-
	Placebo	0,2 [0,0; 3,5]	Placebo (n=264)	8,3 [5,0; 11,7]	-	-
EASI score percent change from baseline week 2, %	Dupilumab	-35 (aflæst på graf)	Dupilumab	-46 (aflæst på graf)	-	-
	Placebo	-15 (aflæst på graf)	Placebo	-30 (aflæst på graf)	-	-

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
EASI score percent change from baseline week 4, %	Dupilumab	-56 (aflæst på graf)	Dupilumab	-59 (aflæst på graf)	MTX	-12,9 (SD 71,2)
	Placebo	-23 (aflæst på graf)	Placebo	-38 (aflæst på graf)	CsA	-50,1 (SD 28,8)
EASI score percent change from baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-65,9 (4,0)	Dupilumab	-76,7 (3,77)	MTX	-57,0 (SD 27,6)
	Placebo	-23,6 (5,5)	Placebo	-43,2 (2,26)	CsA	-68,2 (SD 23,9)

EASI-score: Tabel 10 viser, at 3,8 % i behandling med dupilumab i ADOL-studiet efter 2 uger har opnået EASI-75, hvilket ikke var statistisk signifikant forskelligt fra placebo. Dette tal er langt højere i CHRONOS-studiet (21,3 %), hvilket kan skyldes, at patienterne samtidigt får TCS og havde en lavere baseline sværhedsgrad af eksemet. En reduktion i EASI score på over 75 % allerede efter 2 ugers behandling, er efter fagudvalgets vurdering, ikke forventeligt. Den gennemsnitlige procentvise ændring i EASI score fra baseline til uge 2 var hhv. -35 og -46% for dupilumab i ADOL og CHRONOS. Resultaterne for ciclosporin er ikke opgjort som andel, der opnår EASI-75. For at kunne sammenligne dupilumab med ciclosporin, kigger fagudvalget også på opgørelser af effektmål, som er anderledes end defineret i protokollen. Tabel 10 angiver også den procentvise ændring i EASI-score fra baseline til henholdsvis uge 4 og uge 16. Ved uge 4 ses en ændring på hhv. -56 og -59 % for ADOL- og CHRONOS-studiet, mens det for Goujon er -50,1 %. Dette effektmål viser nogenlunde samme ændring for henholdsvis dupilumab og ciclosporin, hvilket indikerer, at dupilumab også har en hurtigt indsættende effekt.

Fagudvalget vurderer, at effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin, men bedre end effekten af methotrexat, målt på EASI-score.

Tabel 11: estimater for SCORAD-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with SCORAD-50 at week 4, %, (CI 95 %)	-	-	-	-	MTX	8,2
	-	-	-	-	CsA	30,4
Proportion with SCORAD-50 at week 16, % [95 % CI]	-	-	-	-	MTX	42,9 (24,5; 61,2)
	-	-	-	-	CsA	61,8 (45,4; 78,1)
SCORAD percent change form baseline week 2, % (SE) [95 % CI]	-	-	Dupilumab	-38,55 [-42,8; -34,3]	-	-
	-	-	Placebo	-23,25 [-26,2; -20,3]	-	-
SCORAD percent change form baseline week 4, % (SD)	-	-	-	-	MTX	-12,4 (SD 26,9)
	-	-	-	-	CsA	-37,5 (SD 26,9)
SCORAD percent change form baseline week 16, % (SE) [95 % CI]	Dupilumab	-51,6 (3,2)	Dupilumab	-63,9 [-68,8; -59,0]	MTX	-43,3 (SD 17,3)
	Placebo	-17,6 (3,8)	Placebo	-36,2 [-39,5; -32,9]	CsA	-54,8 (SD 23,2)

SCORAD-score: Det er vanskeligt at lave tidlige sammenligninger ud fra SCORAD, da der ikke findes sammenlignelige data herfor. Det er dog muligt at lave en sammenligning ved uge 16, hvor den procentvise ændring i SCORAD er stort set ens i både ADOL (-51,6), CHRONOS (-63,9) og Goujon (-54,8). Hvis den procentvise ændring i uge 2 for CHRONOS-studiet sammenlignes med uge 4 for Goujon, så er resultaterne tilnærmelsesvis identiske. Dupilumab opnår en reduktion i SCORAD efter uge 2 (-38,55 %), som er sammenlignelig med reduktionen der opnås med ciclosporin i uge 4 (-37,5 %).

Fagudvalget bemærker, at resultaterne fra Goujon-studiet må tolkes med forbehold med hensyn til EASI og SCORAD. Patienterne havde lavere sværhedsgrad af atopisk eksem ved baseline end den forventede danske population, hvilken kan overestimere effekten af ciclosporin. Således er der mulighed for, at effekten vil være mindre i dansk praksis. Derudover bemærkes det, at 49 % af patienterne i Goujon-studiet fik foretaget dosisøgning i uge 8 pga. manglende opnåelse af en reduktion i SCORAD på 50 %.

Tabel 12: estimater for POEM-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315	
	Study arm	Result	Study arm	Result
POEM, percent change from baseline at week 2, % (SE)	-	-	Dupilumab	-8,98 [-10,1; -7,8]
	-	-	Placebo	-5,0 [-5,8; -4,2]
POEM, mean change from baseline at week 2 [95 % CI]	Dupilumab	-5,7 [-6,9; -4,5]	-	-
	Placebo	-2,4 [-3,6; -1,2]	-	-

POEM score: Studiet af Goujon rapporterer ikke POEM som effektmål, hvorfor effekten af ciclosporin i forhold til POEM er uvis. Det er ikke muligt at sammenligne ADOL- og CHRONOS-studierne med hensyn til andelen, som opnår en forbedring i POEM, da de har forskellige krav til, hvor stor en reduktion som kræves i POEM (hhv. ≥ 6 og ≥ 4 point). Derudover er disse resultater først opgjort ved uge 16, hvorfor den hurtigt indsættende effekt ikke kan vurderes for andelen, der opnår en forbedring i POEM-spørgeskemaet.

Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 2 for dupilumab i ADOL-studiet er -5,7 point, hvilket er statistisk og klinisk signifikant bedre end placebo (mindste klinisk relevante forskel er 3 point jf. protokollen). Det indikerer, at der er en hurtigt indsættende effekt af dupilumab, målt ved POEM.

På det foreliggende data er det ikke muligt at sammenligne effekten af dupilumab med ciclosporin.

Livskvalitet

Tabel 13: estimater for livskvalitet. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
CDLQI/DLQI, mean change from baseline at week 16, [95 % CI]	Dupilumab	-8,5 [-9,5; -7,5]	Dupilumab	-10,0 [-11,0; -9,0]	MTX (n = 28)	-7.2
	Placebo	-5,1 [-6,3; -3,9]	Placebo	-5,8 [-6,5; -5,1]	CsA (n = 34)	-8.9
CDLQI, mean change from baseline at week 4	Dupilumab	-7,5 (aflæst på graf)	-	-	-	-
	Placebo	-4 (aflæst på graf)	-	-	-	-

DLQI/CDLQI: Samtlige studier, som anvendes til at vurdere dupilumabs effekt i klinisk spørgsmål 2, rapporterer livskvalitet som defineret i protokollen. ADOL anvender i modsætning til CHRONOS og Goujon CDLQI-spørgeskemaet, hvor de andre anvender DLQI. Det ses af Tabel 13, at dupilumab og ciclosporin har nogenlunde samme effekt på livskvalitet (-8,5 og -10,0 for dupilumab versus -8,9 for ciclosporin) ved uge 16. Derudover ses det, at patienter i behandling med dupilumab oplever en hurtigt forbedret livskvalitet; i uge 4 er ændringen i CDLQI-score allerede -7,5. Forskellen på 3,5 point i forhold til placebo er dog mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 4 point jf. protokollen). Dette estimat er aflæst på en graf og behæftet med usikkerhed. I både ADOL og CHRONOS ses en placeboeffekt, hvilket kan skyldes, at patienterne er opmærksomme på at smøre sig med TCS (CHRONOS) og fugtighedscreme (ADOL).

Fagudvalget vurderer, at der sandsynligvis er en hurtigt indsættende effekt af dupilumab på livskvalitet.

Bivirkninger

Bivirkninger ved dupilumab og ciclosporin er beskrevet under spørgsmål 1, afsnit 5.5.2. Fagudvalget bemærker, at patienterne med svær astma og opblussen i eksemet formentlig vil kunne acceptere en større andel af bivirkninger, da de har behov for hurtigt indsættende effekt.

Kløe

Tabel 14: estimater for kløe. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315	
	Study arm	Result	Study arm	Result
Pruritus (NRS), proportion with \geq 3 points improvement at week 16	Dupilumab	48,8 [38,0; 59,6]	Dupilumab	65,7 [56,6; 74,8]
	Placebo	9,4 [3,2; 15,6]	Placebo	27,8 [22,8; 32,8]
Pruritus (NRS), percent change at week 2, % [95 % CI]	Dupilumab	-20,9 [-26,3; -15,5]	Dupilumab	-27,2 (2,68)
	Placebo	-7,4 [-11,9; -3,0]	Placebo	-19,8 (1,60)
Pruritus (NRS) percent change from baseline at week 16, % (SE)	Dupilumab	-47,9 (3,4)	Dupilumab	-56,2 % (3,38)
	Placebo	-19,0 (4,1)	Placebo	-28,6 % (2,03)

Studiet af Goujon rapporterer ikke effektmål angående kløe, derfor er det uvist, hvor godt ciclosporin formår at forbedre kløe. ADOL- og CHRONOS-studierne rapporterer dog den procentvise ændring fra baseline til uge 2 på NRS, som for dupilumab er henholdsvis ca. 21 og 27 % sammenlignet med ca. 7 og 20 % i placebo-grupperne. Dette svarer i henholdsvis ADOL og CHRONOS-studiet til en reduktion på NRS på 1 og 0,6 point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 point jf. protokollen).

På det foreliggende data for kløe er det ikke muligt at sammenligne effekten af dupilumab med ciclosporin.

5.6.2 Fagudvalgets konklusion - klinisk spørgsmål 2

Værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling **kan ikke kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder. Det skyldes, at der ikke kan foretages statistiske analyser til sammenligning af effekten, da studiepopulationerne i datagrundlaget er for forskellige.

Sammenligningen er derfor narrativ og beror på fagudvalgets vurdering af effekten for henholdsvis dupilumab og ciclosporin.

Fagudvalget vurderer på det foreliggende datagrundlag, at:

- Dupilumab sammen med optimeret lokalbehandling er et relevant behandlingstilbud til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling OG som har behov for hurtig indsættende virkning på grund af svær opblussen i eksemet.
- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin målt på evnen til at formindske sværheds- og udbredelsesgrad samt evnen til at forbedre livskvalitet.
- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin i forhold til at være hurtigt virkende.
- Bivirkningsprofilen er bedre for dupilumab end for ciclosporin.

Fagudvalget finder det vigtigt at have dupilumab som behandlingsalternativ til ciclosporin for denne patientpopulation. Dette skyldes, at ciclosporin samlet set kun anbefales at blive anvendt to år over et helt menneskeliv på grund af risikoen for udvikling af nyreskader. Derfor vil man i klinisk praksis ofte være restriktiv i brugen af ciclosporin, især hos unge, for at bevare muligheden for effektiv behandling senere i livet. For kvinder er dette af særlig betydning, da ciclosporin i modsætning til dupilumab på tvingende indikation kan anvendes under graviditet. Ciclosporin er derfor et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, der har (eller fremtidigt kunne få) et ønske om graviditet. Ciclosporin har dog en noget mere ugunstig bivirkningsprofil sammenlignet med dupilumab. Fagudvalget fremhæver desuden, at ciclosporin er godkendt af EMA til patienter fra 16 år, hvorimod dupilumab er godkendt til patienter fra 12 år.

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående, at dupilumab er et vigtigt behandlingsalternativ til unge med atopisk eksem, da dupilumab virker effektivt og hurtigt, samt har en acceptabel bivirkningsprofil.

Fagudvalget bemærker, at sammenligningen mellem dupilumab og ciclosporin er foretaget på et mangelfuldt datagrundlag, hvoraf følgende fremhæves:

- Der findes kun ét studie, som undersøger effekten af dupilumab til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år (ADOL). Resultaterne fra ADOL er imidlertid sammenlignelige med resultater på studier med voksne patienter (median alder på 34-40 år), og fagudvalget finder i øvrigt ingen grund til at antage, at effekten af dupilumab skulle være anderledes for patienter i alderen 12-17 år sammenlignet med patienter over 18 år.
- Der er på de inkluderede data ikke grundlag for at vurdere langtidsbivirkninger (over et år) ved dupilumab, hvorimod ciclosporin har været anvendt i årtier og har velkendte bivirkninger. Fagudvalget er dermed begrænset af det foreliggende datagrundlag og kan kun vurdere bivirkninger på kort sigt. Fagudvalget bemærker dog, at data for bivirkninger ved dupilumab er baseret på studier med i alt 1.689 patienter. Studierne er på tværs af aldersgrupper, henholdsvis 11-17 år og over 18 år, men på det foreliggende datagrundlag ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en redegørelse for den valgte dosering på baggrund af vægt uden hensyntagen til alder (12 hhv. 17 år).

Ansøger har i deres endelige ansøgning argumenteret for effekt hos patienter både under og over 60 kg, men ikke redegjort for, hvorvidt denne dosering kan anvendes uanset alder. Ansøger henviser til EPAR for dupilumab. Her angives, at der ikke findes nogen aldersrelateret forskel i omsætningen af dupilumab i 12-17-årige, efter der er justeret for kropsvægt.

7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

8 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. 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. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
5. Grant L, Seiding Larsen L, Trennery C, Silverberg JI, Abramovits W, Simpson EL, et al. Conceptual Model to Illustrate the Symptom Experience and Humanistic Burden Associated With Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents. *Dermat contact, atopic, Occup drug*. 30(4):247–54.
6. 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.
7. 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.
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):523–32.
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
11. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2019;10591(1):44–56.
12. 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 t. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–101.
13. 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.
14. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):353–9.
15. Goujon C, Viguiet M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus

Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):562-569.e3.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand	Indstillet af
Rikke Bech Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber, og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Evy Poulsen Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Kati Hannele Kainu Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Signe Livbjerg Afdelingslæge	Dansk Selskab for klinisk Farmakologi
Cathrine Nørgaard Peulicke Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge	Inviteret af formanden
Anders Clemmensen Assisterende speciallæge	Dansk Dermatologisk Selskab
Line Muller Tribler Patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

Simpson et al. 2020. ADOL. NCT03054428

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>Eligible patients were randomized (1:1:1) by an interactive voice response system.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>To maintain blinding, all patients received injections every 2 weeks (dupilumab or placebo) from day 1; patients in the dupilumab every-4-week group received placebo in the weeks that dupilumab was not given.</i>
Missing outcome data	Some concerns	<i>Patients who withdrew from the study or received rescue medication, as well as those with other missing data were counted as nonresponders at all subsequent times, including week 16. For continuous end points, data collected after rescue medication use were set as missing; subsequent missing data were imputed by multiple imputation. The proportion of patients requiring rescue medication was higher in the placebo group than the dupilumab groups (every 2 weeks, 20.7 %; every 4 weeks, 32.1 %; placebo, 58.8 %.</i> Kommentar: Da der var flest i placebogruppen, der fik rescue treatment, er påvirkningen på resultaterne formentlig i retning af at udligne forskelle, dvs. mod et mere konservativt estimat.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Lav risiko da studiet er dobbeltblindet. Effektmål og måling af disse er beskrevet som forventet.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	clinicaltrials.gov: Analyseplanen er dateret til den 16. april (uploaded den 18. april 2018). The last participant's last visit er angivet til 5. juni 2018. Der er ændring af primære + sekundære effektmål, men disse adskiller sig ikke meget og heller ikke for de effektmål, man ville forvente at rapportere ved atopisk eksem.
Overall risk of bias	Low	Der er en ret stor andel af patienterne, der får rescue treatment og dermed har manglende data. Der er anvendt imputation, hvilket i sig selv giver en risiko for bias. Da det imidlertid er placebogruppen, hvori der er flest, der får rescue treatment, vurderes det, at den potentielle bias vil give et mere konservativt estimat af effekten af dupilumab. Derfor vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias.

Bruin-Weller et al. CAFE.

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>patients were randomized (1 : 1 : 1) to receive 16 weeks of subcutaneous dupilumab 300 mg weekly (qw) or subcutaneous dupilumab 300 mg every 2 weeks (q2w) or placebo, using a central interactive voice-/web-response randomization system</i>

Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III clinical study. Efficacy assessments were based on the full-analysis set, which included all randomized patients, based on the treatment allocated as randomized (intention-to-treat).</i>
Missing outcome data	Low	<i>Patients were specified as being 'nonresponders' at rescue medication initiation. Continuous end points were analysed using multiple imputation with ANCOVA; data after rescue medication usage was set to missing and imputed by multiple imputation. Rescue medication use: placebo 18 %, dupilumab q2w 4 %</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>Dobbeltblindet studie. An independent data monitoring committee (IDMC) monitored patient safety</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Low	<i>Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering</i>
Overall risk of bias	Low	<i>Der er en mindre andel af patienterne, der får rescue treatment og dermed har manglende data. Der er anvendt imputation, hvilket i sig selv giver en risiko for bias. Da det imidlertid er placebogruppen, hvori der er flest, der får rescue treatment, vurderes det, at den potentielle bias vil give et mere konservativt estimat af effekten af dupilumab. Derfor vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias</i>

Blauvelt et al. CHRONOS. NCT02260986

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>...using a central randomization scheme provided by an interactive voice/web response system... Patients given dupilumab q2w received matching placebo in the weeks when dupilumab was not given. Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. Placebo was provided in identical syringes.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>The study remained blinded to all individuals (including patients, investigators, and study personnel) until the time of prespecified unblinding, except for the statistician who provided the randomisation sequence, and independent data monitoring committee members.</i>
Missing outcome data	Low	<i>Under 10 % dropout efter 52 uger (størst dropout i placebogruppen)</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>Blinded design.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Low	<i>The study was unblinded after database lock, on May 18, 2016. Ifølge clinicaltrials.gov: outcome measures ændret pr. 12. oktober 2017. Det primære effektmål + nogle af de sekundære er ændret en smule fra den originale protokol. Ingen af effektmålene afviger fra, hvad man kunne forvente til denne population.</i>
Overall risk of bias	Low	

Schram et al. 2011

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>Randomization was performed in a 1:1 ratio by using a computerized program (TENALEA Clinical Trial Data Management System) with the (nondeterministic) minimization method described by Pocock and Simon. Concealment of allocation was achieved by using a computerized program.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	<i>Clinical outcome measurements were assessed by trained efficacy assessors, who were blinded for allocation. Statistical analysis was performed by the third author, who was also blinded for allocation. Patients and safety assessors were not blinded.</i>
Missing outcome data	Low	En lille andel ophører behandlingen, men det er ikke angivet, hvor mange der ikke mødte op til besøg og dermed fik deres resultat fra forrige besøg noteret. Det er dog en ret konservativ imputationsmetode (last observation carried forward), som derfor ikke forventes at øge risikoen for bias væsentligt.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blindede. For POEM og VAS (itch) kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Svært at vide om der er udvalgt specifikke opgørelser af effektmål efter studiets afslutning, eller om det er prædefineret. Det er dog umiddelbart ikke et studie, hvor der er store kommercielle interesser i spil, og det er to aktive interventioner, der sammenlignes. Desuden er konklusionen, at der ikke er forskel på MTX og AZA – det tyder på, at der ikke har været forsøg på at skævvride data til den ene behandlings fordel.
Overall risk of bias	Some concerns	Patienterne er ikke blindede, og det er uvist, om en prædefineret analyseplan er fulgt.

Goujon et al. 2018

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>The randomization was performed centrally using computer-generated random numbers.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	<i>Only the assessors were blind to the treatment allocation. The real allocated treatment was the random allocated treatment for all patients (no deviation from the intention-to-treat principle). One missing SCORAD index value at week 8 was replaced by interpolation between week 4 and week 12 values.</i>
Missing outcome data	Low	<i>One missing SCORAD index value at week 8.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blindede. For DLQI kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Analyseplan fremgår ikke – men på clinicaltrials.gov fremgår, at outcomes ikke er ændret undervejs. Dog: EASI nævnes ikke på clinicaltrials.gov, men fremgår af artiklen. SCORAD fremgår af clinicaltrials.gov, men nævnes ikke i artiklen.

Overall risk of bias	Some concerns	Patienterne er ikke blindede. Uvist hvilken påvirkning det har haft på risikoen for bias. Muligvis selektion af outcomes.
-----------------------------	----------------------	---

12 Bilag 2: Studiekarakteristika

Tabel 15: studiekarakteristika for de studier, som fagudvalget har inddraget i vurderingen af dupilumab

Reference og NCT-nummer	Studie-design	Sværhedsgrad af AD (definition)	Alder (år)	Tidligere behandling for AD	Samtidig behandling for AD	Rescue treatment	Intervention (N pr. gruppe)	Kontrol behandling (N pr. gruppe)	Varighed af behandling/follow up	Analyse (N randomiserede/gennemførte)	Rapporteret effektmål ¹
<i>Dupilumab studies</i>											
Simpson, 2019 ADOL 03054428	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical treatment or for whom topical treatment was medically inadvisable	12-17	Documented recent history of inadequate response to topical (or systemic) medications or deemed not to be appropriate candidates for topical therapies	Moisturisers	Topical TCS/TCI, topical crisaborole, systemic CS, nonsteroidal immunosuppressants	DUP 200 mg (BW < 60 kg) (400 mg loading dose) or 300 mg (BW ≥ 60 mg) (600 mg loading dose) SC q2w (N = 82) DUP 300 mg SC q4w (600 mg loading dose) ² (N = 84)	PBO (N = 85)	16 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (251/240)	EASI SCORAD POEM CDLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares (AE)
Bruin-Weller, 2018 CAFÉ 02755649	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Severe AD and a history of inadequate response or intolerance to CsA, or patients for whom CsA treatment was medically inadvisable	≥ 18	Recent inadequate response to TCS and a history of inadequate response or intolerance to CsA, or CsA treatment was medically inadvisable	Moisturisers, TCS ³	Potent or very potent TCS, TCI or systemic medication	DUP 300mg SC q2w + TCS ³ (600 mg loading dose) (N = 107) DUP 300 mg SC qw + TCS ³ (600 mg loading dose) ² (N = 110)	PBO + TCS ³ (N = 108)	16 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (325/318)	EASI SCORAD POEM DLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares (AE)
Blauvelt, 2017 CHRONOS 02260986	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS	≥ 18	Documented recent history of inadequate response to topical (or systemic) medications	Moisturisers, TCS/TCI ⁴	Any locally approved topical or systemic medications or phototherapy	DUP 300 mg SC q2w + TCS ⁴ (600 mg loading dose) (N = 106) DUP 300 mg SC qw + TCS ⁴ (600 mg loading dose) ² (N = 319)	PBO + TCS ⁴ (N = 315)	52 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (740/623)	EASI SCORAD POEM DLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares
<i>Methotrexate studies</i>											

Reference og NCT-nummer	Studie-design	Sværhedsgrad af AD (definition)	Alder (år)	Tidligere behandling for AD	Samtidig behandling for AD	Rescue treatment	Intervention (N pr. gruppe)	Kontrol behandling (N pr. gruppe)	Varighed af behandling/follow up	Analyse (N randomiserede/gennemførte)	Rapporteret effektmål ¹
Schram, 2011 NTR1916	RCT, single-blind, parallel-group	Severe AD	≥ 18	Unresponsive, contraindicated, or intolerant to CsA. No prior treatment with AZA or MTX	Topical triamcinolone acetonide ointment (body), hydrocortisone ointment (face), oral antihistamines allowed	OCS	MTX 10 mg/wk po (dose escalation to 22.5 mg/wk allowed) (N = 20)	AZA 1.5 mg/kg/d (dose escalation to 2.5 mg/kg/d allowed) (N = 22)	12 wk/12 wk	ITT (42/38)	EASI SCORAD POEM Skindex-175 Pruritus (VAS) Safety (SAE) AD flares (AE)
Goujon, 2018 00809172	Phase 3 RCT, evaluator-blind, parallel-group, multicentre, noninferiority	Chronic, moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS/TCI	> 18	TCS/TCI	Moisturisers had to be used during the entire study. TCS/TCI allowed during the first 4 wk Antihistamines allowed	NR	MTX 15-25 mg/wk po ⁶	CsA 2.5-5 mg/kg/d po ⁶	24 wk/0 wk	ITT (97/56)	EASI SCORAD DLQI Safety (SAE) AD flares

¹Only outcomes relevant for this application are listed

²This dosing frequency is not approved by EMA, so data for the dosing frequency are not used in the application

³Patients were required to use TCS for the entire treatment period, but TCS could be tapered to a minimum of twice per week if lesions were under control

⁴TCI could be used in body locations considered inadvisable for TCS. After disease was controlled, patients using medium-potency TCS switched to low-potency TCS for 7 days, then stopped. For sensitive skin locations, low-potency TCS could be tapered and stopped. If lesions returned, patients could retreat with TCS with or without TCI as before

⁵Change in quality of life was assessed using the Dutch version of the Skindex-17. Scores range from 0 to 85 points, with higher scores indicating more significantly impaired quality of life.

⁶Treatment was initiated with MTX 15 mg/wk and CsA 2.5 mg/kg/d. After 8 weeks of treatment, doses were increased to MTX 25 mg/wk and CsA 5 mg/kg/d in patients who did not achieve 50% reduction in the SCORAD index.

AD, atopic dermatitis; BW, body weight; AE, adverse event; AZA, azathioprine; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; CS, corticosteroids; CsA, cyclosporine; d, day; DUP, dupilumab; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; ITT, intention-to-treat; m, months; MTX, methotrexate; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; OCS, oral corticosteroids; PBO, placebo; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life; qw, weekly; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids; VAS, visual analogue scale; wk, week(s).

13 Bilag 3: Baselinekarakteristika

Tabel 16: Baselinekarakteristika for inkluderede studier

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS or VAS)
<i>Dupilumab studies</i>												
Simpson, 2019 ADOL 03054428	DUP q2w N = 82	14.5 (1.7)	52.4	65.6 (24.5)	12.5 (3.0)	CS: 25.6 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 24.4 CsA: 17.1 MTX: 12.2 AZA: 0 MMF: 2.4	≥ 1 concurrent atopic condition: 96.3 Allergic rhinitis: 72.0 Other allergies: 70.7 Food allergy: 63.4 Asthma: 56.1	35.3 (13.8)	70.6 (13.9)	21.0 (5.0)	13.0 (6.2)	7.5 (1.5)
	PBO N = 85	14.5 (1.8)	62.4	64.4 (21.5)	12.3 (3.4)	CS: 24.7 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 20.0 CsA: 14.1 MTX: 7.1 AZA: 1.2 MMF: 0	≥ 1 concurrent atopic condition: 91.8 Allergic rhinitis: 67.1 Other allergies: 72.9 Food allergy: 56.5 Asthma: 54.1	35.5 (14.0)	70.4 (13.3)	21.1 (5.4)	13.1 (6.7)	7.7 (1.6)
Bruin-Weller, 2018 CAFE 02755649	DUP+TCS q2w N = 107	Median (IQR) 38.0 (25.0–47.0)	60.7	NR	Median (IQR) 29.0 (19.0–43.0)	Immunosuppressants in general: 78.5 MTX: 9.3 AZA: 6.5 CsA: 64.5	Food allergy: 47.7 Other allergies: 71.0 Allergic rhinitis: 56.1 Allergic conjunctivitis: 41.1 Asthma: 38.3	Median (IQR) 31.6 (25.2–39.2)	Median (IQR) 66.7 (61.1–76.2)	Median (IQR) 20.0 (15.0–24.0)	Median (IQR) 14.0 (8.0–22.0)	Median (IQR) 7.0 (5.4–8.0)
	PBO+TCS N = 108	Median (IQR) 37.5 (29.0–49.0)	63.0	NR	Median (IQR) 28.5 (19.5–40.0)	Immunosuppressants in general: 77.8 MTX: 6.5 AZA: 5.6 CsA: 66.7	Food allergy: 38.0 Other allergies: 65.7 Allergic rhinitis: 56.5 Allergic conjunctivitis: 54.6 Asthma: 46.3	Median (IQR) 31.7 (24.2–40.7)	Median (IQR) 67.5 (58.5–76.6)	Median (IQR) 19.0 (14.0–24.0)	Median (IQR) 13.0 (7.0–19.5)	Median (IQR) 6.9 (4.9–8.1)
Bruin-Weller, 2018 CAFE Subgroup of patients with prior use of CsA	DUP+TCS q2w N = 69	Median (IQR) 37.0 (26.0–47.0)	58.0	NR	Median (IQR) 29.0 (18.0–44.0)	CsA: 64.5 %	NR	Median (IQR) 32.7 (26.4–38.7)	Median (IQR) 68.7 (62.6–76.6)	Median (IQR) 20.0 (17.0–23.0)	Median (IQR) 15.0 (11.0–22.0)	Median (IQR) 7.1 (6.0–8.0)
	PBO+TCS N = 72	Median (IQR) 37.5 (30.0–47.5)	59.7	NR	Median (IQR) 29.5 (20.0–40.0)	CsA: 66.7 %	NR	Median (IQR) 32.8 (24.5–41.0)	Median (IQR) 67.7 (57.2–77.0)	Median (IQR) 20.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 14.0 (8.0–20.0)	Median (IQR) 7.0 (5.4–8.3)

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS or VAS)
Blauvelt, 2017 CHRONOS 02260986	DUP+TCS q2w N = 106	Median (IQR) 40.5 (28.0–49.0)	58	NR	Median (IQR) 28.0 (20.0–44.0)	NR	Food allergy: 35 Other allergies: 62 Allergic rhinitis: 48 Asthma: 41 Allergic conjunctivitis: 28	Median (IQR) 30.9 (22.3–41.6)	Median (IQR) 69.7 (60.4–79.8)	Median (IQR) 21.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 13.5 (8.0–20.0)	Median (IQR) 7.7 (6.6–8.5)
	PBO+TCS N = 315	Median (IQR) 34.0 (25.0–45.0)	61	NR	Median (IQR) 26.0 (17.0–38.0)	NR	Food allergy: 30 Other allergies: 63 Allergic rhinitis: 43 Asthma: 41 Allergic conjunctivitis: 22	Median (IQR) 29.6 (22.2–40.8)	Median (IQR) 64.1 (55.9–76.1)	Median (IQR) 20.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 14.0 (9.0–20.0)	Median (IQR) 7.6 (6.3–8.6)
Methotrexate studies												
Schram, 2011	MTX N = 20	43.0 (14.7)	50	NR	39.8 (16.2)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 95	27.9 (12.3)	57.2 (11.8)	19.8 (5.3)	Skindex-17 ¹ 50.2 (11.7)	NR
	AZA N = 22	37.0 (14.1)	55	NR	33.1 (16.8)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 82	30.4 (14.2)	58.4 (10.4)	19.5 (4.0)	Skindex-17 ¹ 51.7 (8.6)	NR
Goujon, 2018 00809172	CsA N = 47	33 (10)	66	74 (14)	Median (25-75 pctl) 23 (19-29)	NR	NR	19 (12)	58 (15)	NR	12 (6)	NR
	MTX N = 50	32 (9)	57	69 (11)	Median (25-75 pctl) 24 (14-29)	NR	NR	18 (0)	53 (14.2)	NR	13 (8)	NR

¹Change in QoL was assessed using the Dutch version of the Skindex-17. Scores range from 0 to 85 points, with higher scores indicating more significantly impaired quality of life. Unless otherwise stated, values are mean (SD), or % of ITT population. AD, atopic dermatitis; AZA, azathioprine; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; CS, corticosteroids; CsA, cyclosporine A; DUP, dupilumab; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; IQR, interquartile range; m, months; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; PBO, placebo; pctl, percentile; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life; q2w, every 2 weeks; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SE, standard error; VAS, visual analogue scale; y, years.

Fagudvalgets årsager til ikke at medtage følgende studier i vurderingen

Dupilumabstudier

SOLO 1 og 2: Design og studiepopulation svarer til ADOL-studiet, dog med den undtagelse at SOLO-studierne blev udført på voksne patienter. Studierne bruges af ansøger til at argumentere for, at der ikke er betydelig forskel på effekten af dupilumab mellem voksne og unge. Fagudvalget anerkender dette, men da der foreligger data fra ADOL-studiet, lægges der ikke vægt på SOLO 1 og 2 i vurderingen.

OLE: OLE-studiet har længst opfølgningstid (52 uger). OLE er et observationelt studie, hvor data opgøres ud fra ekstensionsfasen efter ADOL-studiet. Doseringen er ændret til ugentlig behandling med henholdsvis 2 og 4 mg/kg. Hvis der ikke ses effekt af den nævnte dosering, er der mulighed for

opjustering af dosis. For de patienter, der får 4 mg/kg, er dosis 228 mg/uge ved en vægt på 57 kg, hvilket er ca. dobbelt så høj dosis som normalt. Dermed adskiller doseringen i OLE-studiet sig fra, hvordan man vil behandle populationen i Danmark.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne ved behandling med dupilumab af følgende årsager:

- Behandlingen med dupilumab kan være af flere års varighed, derfor er 52 uger for kort tid til at vurdere, om der kan være alvorlige bivirkninger på langt sigt.
- Forskel i dosering i forhold til anbefalede dosis hvilket kan give et misvisende estimat af bivirkninger.
- Bivirkningsdata er baseret på et observationelt studie. Dermed er der ikke nogen kontrolgruppe og ingen mulighed for at vurdere forskellen for dupilumab sammenlignet med anden behandling eller placebo.

Fagudvalget er interesseret i at se nærmere på bivirkninger relateret til langtidsbehandling, når sådanne data foreligger, uanset hvilken aldersgruppe de måtte angå.

Azathioprinstudier

Berth-Jones: Studiet inkluderede patienter over 16 år med svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS. Samtidig brug af TCS og systemisk antihistamin var tilladt i studiet. Tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling var ikke et inklusionskriterium. Studiet anvender som effektmål SASSAD til at vurdere sværhedsgrad af eksemet, hvilket adskiller sig fra effektmålene i dupilumabstudierne.

Meggitt: Studiet inkluderede patienter over 16 år med moderat til svær atopisk eksem, som tidligere var behandlet med TCS. 73-80 % af patienterne i studiet havde tidligere modtaget systemisk behandling eller lysterapi. Det er dog ikke muligt at adskille disse andele fra hinanden, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med danske patienter, som ville være kandidater til dupilumab. Under studiet måtte patienterne anvende samtidig behandling med TCS (dog ikke højpotente). Patienterne er ved baseline mindre påvirket af deres atopiske eksem, sammenlignet med CAFE-studiet, hvilket kan resultere i, at effekten af azathioprin bliver overestimeret. Derudover anvender studiet som effektmål SASSAD til at vurdere sværhedsgrad af eksemet, hvilket adskiller sig fra dupilumabstudierne. For begge azathioprinstudier vurderer fagudvalget, at studiepopulationen ikke er sammenlignelig med de patienter, som i dansk praksis vil være kandidater til dupilumab, ligesom de i studiet anvendte effektmål ikke kan sammenlignes med effektmålene i dupilumabstudierne. Fagudvalget er derfor enig i ansøgers fravalg af en sammenlignende statistisk analyse.

Ciclosporinstudier

De fire ciclosporinstudier inkluderede patienter over 17 år med henholdsvis svært refraktær/kronisk og moderat-svær atopisk eksem. To af studierne havde desuden som kriterie, at tidligere behandlinger havde haft utilstrækkelig effekt. De øvrige to studier havde ikke krav om tidligere behandling. Fagudvalget har mange forbehold overfor anvendelse af ciclosporinstudierne. Studierne er fra 1990'erne, hvor der var en anden behandlingspraksis. Studierne har meget små populationer, sværhedsgraden ved baseline er svær at sammenligne med CAFE-studiet, da det er opgjort forskelligt, der er mangelfulde oplysninger om tidligere behandling, studierne effektmål adskiller sig fra de øvrige studier samt meget kort opfølgningstid. Fagudvalget vil derfor ikke anvende ciclosporinstudierne til sammenligning med dupilumab.

14 Bilag 4: Studier inkluderet i den endelige ansøgning, men ikke anvendt i vurderingen

	Publikation	Navn og studietype	Intervention	Komparator	Dato for studie (start og forventet afslutning)
	Cork MJ et al. <i>Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension</i> . Br J Dermatol. 2019	Multicenter, fase III, open-label ekstention	dupilumab		Oktober 2017- november 2023
	Simpson EL et al. <i>Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis</i> . NEJM. 2016 Thaci D, et al. <i>Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2)</i> . Dermatol Sci. 2019	LIBERTY AD SOLO-1 og LIBERTY AD SOLO-2 Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	dupilumab	placebo	November 2014- januar 2016
Azathioprin studier	Berth-Jones J et al. <i>Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial</i> . Br J Dermatol. 2002	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	azathioprin	placebo	NA
	Meggitt SJ et al. <i>Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial</i> . Lancet. 2006	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe	azathioprin		Februar 2001-september 2002
Ciclosporin studier	Sowden JM et al. <i>Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis</i> . Lancet. 1991	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA
	Salek MS et al. <i>Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> . Br J Dermatol. 1993				
	van Joost T et al. <i>Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study</i> . Br J Dermatol. 1994	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe	ciclosporin	placebo	NA
	Munro CS et al. <i>Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema</i> . Br J Dermatol. 1994	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA
	Wahlgren CF et al. <i>Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis</i> . Acta Derm Venereol. 1990	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA