

Notat

«Dupilumab (Dupixent) ved alvorleg atopisk dermatitt»

Del 1: ID2019_082

«Hos vaksne over 18 år –
Revurdering II»

Del 2: ID2019_015

«Hos pasientar frå 12-17 år»

09-01-2020

Statens legemiddelverk

Logg

Bestilling:	ID2019_082: Ny, oppdatert metodevurderinga av dupilumab (dupixent) til vaksne pasientar med alvorleg atopisk dermatitt, med nye tilgjengelege langtidsdata og analyse av relevante subgrupper. ID2019_015: Statens legemiddelverk gjer ei oppsummering av effektdata for dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasientar fra 12-17 år og samanliknar mot effektdata hos voksne. Dersom det ikkje er betre effekt i foreslått pasientgruppe stoppast vurderinga.
Forslagstillar:	ID2019_082: Avtalespesialist Tor Langeland ID2019_015: Myndighetene
Legemiddelfirma:	Sanofi
Preparat:	Dupixent
Virkestoff:	Dupilumab
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorleg atopisk dermatitt i pasientar over 12 år
ATC-nr:	D11AH05

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	ID2019_082: 23.09.2019 ID2019_015: 25.02.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	ID2019_082: 01.11.2019 ID2019_015: 01.11.2019
Klinikarar kontakta for første gang	28.11.2019
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket	14.11.2019
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	14.11.2019
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25.11.2019
Rapport ferdigstilt:	09.01.2020
Saksbehandlingstid:	70 dagar, av dette 11 dagar i påvente av ytterlegare informasjon frå firma (dvs 59 dagar reel saksbehandlingstid)
Saksutgreiarar:	Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Lisbeth Rustad Nils-Jørgen Mørk
Kliniske ekspertar har bidrege med avklaringar av sentrale føresetnader i analysen (bl.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og relevans av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhald. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i nokon konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review»-funksjon ved utarbeiding av rapporten.	

DEL 1: DUPIXENT (DUPILUMAB) TIL BEHANDLING AV ALVORLEG ATOPISK DERMATITT HOS VAKSNE PASIENTAR OVER 18 ÅR

Bakgrunn

Statens legemiddelverk metodevurderte Dupixent (dupilumab) til behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos vaksne over 18 år i 2018 (ID2017_055). Beslutningsforum vedtok 24.09.2018 å ikkje innføre metoden. Sanofi sendte inn forslag om revurdering (ID2018_113) til Bestillerforum månaden etter, men det vart vedtatt å ikkje bestille ny metodevurdering. I juni 2019 kom Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) med nye retningslinjer (1) for vurdering og behandling av alvorleg atopisk dermatitt, og i etterkant av desse kom det forslag om ei revurdering. Bestillinga (ID2019_082) gjeld ei ny oppdatert metodevurdering der nye tilgjengelege langtidsdata er inkludert. Dersom Legemiddelverket finn at det no er tilstrekkeleg med studiedata, er det bede om at relevante subgrupper blir tatt omsyn til i tillegg til ei oppdatering av den førre analysen. Den meste relevante subgruppa er den som er definert i NFDV-kriteria som aktuelle for behandling med biologiske legemiddel. Dette er pasientar med alvorleg sjukdom etter desse nye retningslinjene: EASI¹ ≥ 21 og POEM² ≥ 17 og DLQI³ ≥ 11, og tidlegare gjennomgått systemisk behandling. Ettersom dette er ei oppdatering av førre metodevurdering, blir berre dei nye data vurdert og skildra i dette notatet. Komparator er som før standard støttebehandling i form av fuktigheitskrem og topikale steroid. For detaljert skildring av sjukdom, kliniske studiar, helseøkonomisk modell, o.l. viser vi til den førre metodevurderinga (2).

Nye retningslinjer

I dei nye kriteria til NFDV for bruk av biologiske legemiddel er krav til alvorsgrad sett til EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17, og DLQI-skår ≥ 11. I heilt spesielle tilfelle der hovud og/eller hals er særskilt råka kan ein vike frå EASI-kravet. Plagene ved og alvorsgraden av atopisk dermatitt kan svinge, og pasientar bør ha hatt moderat til alvorleg grad av sjukdom ved fleire høve over ein periode på 3-6 månader. Vidare seier retningslinjene at biologisk behandling kan brukast når behandlingsmål ikkje er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, **og** når minst ei systemisk behandling er forsøkt.

NFDV skriv at behandling bør avsluttast dersom det etter 16 veker ikkje er god nok respons, definert som

- EASI50 (minst 50% betring i EASI score)
- minst 4 poeng reduksjon i DLQI
- og/eller minst 4 poeng reduksjon i POEM

Ved god behandlingseffekt og minimal sjukdomsaktivitet siste 12 månader tilrår NFDV å stoppe behandlinga fram til eventuelt residiv.

Pasientpopulasjon

Sanofi har sendt inn ein ny modell med moglegheit for å velje tre ulike pasientpopulasjonar frå CAFÉ og CHRONOS-studiane. (sjå Tabell 1):

- CAFÉ + CCL (FAS)
- CAFÉ + CCL (IGA=4)
- CAFÉ + CCL (NFVD)

¹ EASI: Eczema Area and Severity Index

² POEM: Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI: Dermatology Life Quality Index

Pasientar i CHRONOS-studien som hadde svikta på tidlegare systemisk behandling utgjør CHRONOS CAFÉ-like (CCL) populasjonen. FAS- og IGA4⁴-populasjonane vart vurdert av Legemiddelverket i førre metodevurdering, og vi valde FAS-populasjonen (fullstendig analysesett) i vår hovudanalyse. Dei andre alternativa er *post hoc*-definerte populasjonar, der IGA=4-populasjonen inkluderer alle pasientar som hadde IGA-skår over 4 og NFVD-populasjonen inkluderer alle som møter NFVD-kriteria. CAFÉ-studien inkluderer 107 pasientar med 16-vekers oppfølging, og CCL-subpopulasjonen av CHRONOS utgjør 23 pasientar med oppfølging i inntil 52 veker. Sanofi har i den innsendte helseøkonomiske analysen lagt NFVD-populasjonen til grunn.

Tabell 1: Baselinekarakteristika for populasjonane frå CAFÉ og CCL

Baseline characteristic	CAFÉ + CCL (NFVD)		CAFÉ + CCL (IGA4)		CAFÉ + CCL (FAS)	
	Dupilumab Q2W (n=70)	Placebo (n=90)	Dupilumab q2w (n=62)	Placebo (n=88)	Dupilumab Q2W (n=130)	Placebo (n=169)
Age, years, mean (SD)	37,4 (12,9)	37,5 (12,3)	39,2	39,1	38	38
Male, n (%)	51,4%	63,3%	67,7%	64,8%	59%	60%
EASI score, mean (SD)	36,3 (10,4)	40,5 (11,6)	34,8	40,3	34	35
POEM score	23,3 (3,6)	23,7 (3,4)	21,3*		20 (6)	20 (6)
DLQI score	19,5 (85,0)	19,7 (5,4)	16,7*		15 (8)	15 (8)
Peak pruritus NRS score, mean (SD)	7,8 (1,6)	8,0 (1,4)	7,3	7,5	7	7
EQ-5D utility index, mean (SD)	0,623 (0,283)	0,503 (0,350)	0,70	0,55	0,72 (0,25)	0,63 (0,32)

*Total for placebo + dupixent

Legemiddelverkets vurdering av ny pasientpopulasjon

Legemiddelverket meiner at pasientpopulasjonen definert etter NFVD sine nye retningslinjer best speglar sannsynleg bruk norsk klinisk praksis. Vi meiner likevel det er mange metodiske utfordringar med bruk av *post hoc*-definerte subgrupper, som her mellom anna gir skilnader i baselinekarakteristika som kan gje utslag i analysane og tilføre stor uvisse i resultatane. NFVD påpeiker i eigne retningslinjer at sjukdommen i stor grad fluktuerer, spesielt med årstidene. For å omgå alle dei metodiske utfordringane med *post hoc*-definerte subgrupper, vel Legemiddelverket å gjennomføre kostnadseffektivitetsanalysane på FAS-populasjonen. Vi forventar likevel, i tråd med innspel frå fagmiljøet, at berre NFVD-populasjonen vil få tilbod om behandling i norsk klinisk praksis. Val av populasjon vil påverke venta budsjettkonsekvensar og vi presenterer budsjettverknadene av å tilby behandling til 1000 pasientar årleg som oppfyller NFVD-kriteria. Dette er det same talet på pasientar som i førre metodevurdering var forventa for FAS-populasjonen.

Nye effektdata

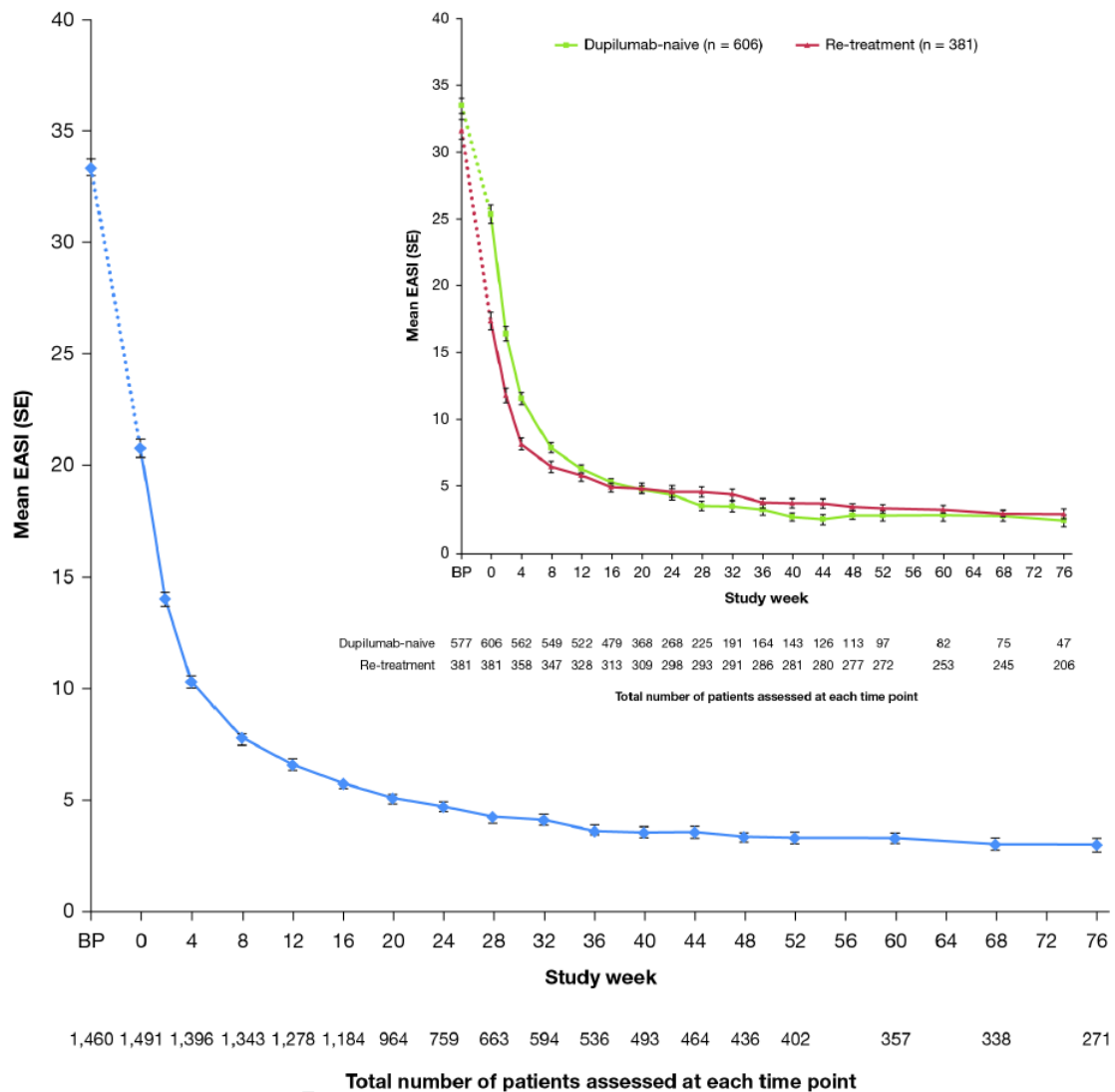
Legemiddelverket påpeikte i førre vurdering at eit fåtal pasientar i CHRONOS-CCL (n=23) hadde fått dupilumab i 52 veker, noko som er for lite til å vurdere langtidseffekt og -sikkerheit på. Vi påpeikte at effektdata frå den opne oppfølgingsstudien (open-label extension, OLE), som ikkje vart gjort tilgjengeleg ved førre metodevurdering, burde vere tilgjengeleg i ein ny modell. I denne innsendinga er det dei same effektdata for 52 veker som ligg til grunn (CCL), men denne gongen med ekstrapolering av meinkande effekt over tid («waning rate») og med data frå OLE-studien som støtteinformasjon. OLE-studien har inkludert pasientar frå 13 studiar (3 fase Ib, 5 fase II og 5 fase III studiar) som har fått dupilumab 300 mg kvar veke som monoterapi eller i kombinasjon med topikale kortikosteroidar (TCS). Pasientane i OLE har anten

- fått kontinuerleg behandling

⁴ IGA: Investigator Global Assessment

- blitt rebehandla (> 13 veker opphald)
- hatt kortare opphald i behandlinga enn 13 veker, eller
- aldri fått dupilumab før.

Resultata frå OLE-studien (3) viser stabil reduksjon i EASI-skår over tid (sjå Figur 1). Median behandlingstid i OLE var 24 veker ved datauttrekket, og rundt 300 pasientar har fått dupilumab-behandling i 72 veker. Sanofi opplyser at i underkant av 2 % av pasientane i 72-vekerskohorten hadde avslutta behandlinga. OLE-studien har ingen placeboarm og har difor ingen opplysingar om korleis sjukdomsutvikling og ev. –svingingar ter seg ved bruk av tradisjonell støttebehandling.



Figur 1: EASI-skår frå OLE-studien for dei pasientane som til ei kvar tid framleis frå dupilumab (3)

CAFÉ-studien har for kort tidshorisont (16 veker) til å seie noko om kor lenge og kor stabilt effekten held seg. Armane som har fått dupilumab 300 mg kvar andre veke (Q2W) og placebo i 52 veker i CHRONOS-studien blir difor brukt som utgangspunkt for å estimere kor mange pasientar i kvar gruppe som er forventa å framleis ha effekt ved år 2, 3, 4 og 5+.

Legemiddelverkets vurdering av nye effektdata

Legemiddelverket meiner framleis at 52-vekers effektdata frå 23 pasientar (CCL) er lite å basere analysane på, og skulle helst sett om denne gruppa skil seg frå dei andre gruppene i OLE-studien. For å vurdere kor vidt effekten frå heile CHRONOS-populasjonen, det vil seie pasientar som ikkje har svikta

på tidlegare systemisk behandling (cykolsporin A, CsA), kan overførast til CAFÉ-populasjonen, har vi konsultert det norske fagmiljøet. Legemiddelverket har slik kome fram til at sidan dei fleste pasientar avsluttar CsA-behandling grunna biverknader eller nådd maksimal behandlingsslengde, er det liten grunn til å forvente dårlegare respons av dupilumab i pasientar som av ulike grunnar har svikta på CsA tidlegare enn i pasientar utan tilsvarande tidlegare systemisk behandling, så lenge alvorlighetsgraden av sjukdommen er lik. Legemiddelverket aksepterer difor å legge effektdata frå 52 veker i CHRONOS til grunn i analysane våre, og meiner populasjonen er lik nok forventa pasientgruppe i norsk klinisk praksis.

Dupilumab-doseringa i oppfølgingsstudien skil seg frå det marknadsførte regimet, og dermed skil både pasientpopulasjon og dosering seg frå forventa bruk i norsk klinisk praksis. Resultata frå studien kan difor ikkje brukast direkte i analysane våre. Legemiddelverket meiner likevel at desse dataa gir god tilleggsinformasjon og dataa støttar framskrivinga av kor stabilt effekten held seg i pasientar med alvorleg atopisk dermatitt, både for pasientar som har fått dupilumab for første gong og dei som er rebehandla. Det låge talet på pasientar som har slutta på behandlinga er òg ein god indikator for vedvarande effekt, sikkerheit og etterleving.

Nye sikkerheitsdata

Kvar pasient har i snitt fått 37,5 dosar dupilumab, og rundt 20 % av pasientane hadde fått over 76 kumulative dosar. Ingen nye biverknader er rapportert, og biverknadsfrekvensen har ikkje endra seg frå første datakutt. Det er heller ikkje fanga opp særskilt risiko ved rebehandling etter over 13 vekers pause i behandling, men det er ikkje nok data enno til å seie noko sikkert om korkje effekt eller sikkerheit i denne gruppa.

Totalvurdering av ny dokumentasjon

Legemiddelverket meiner den nye innsendte dokumentasjonen frå Sanofi gir eit betre datagrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten, og vel å justere metodevurderinga på grunnlag av innsendte data for vedvarande effekt, og gjer ei ny vurdering av framskriving. Vi gjer ingen justeringar av livskvalitet og ressursbruk utover oppdatering av prisar.

Oppdatert helseøkonomisk analyse

Den oppdaterte helseøkonomiske analysen inkluderer ny prognose for meinkande effekt, målt som tid til første akutte symptomlindrande behandling (lysterapi, topikale steroid, e.l.). Denne er modellert frå CHRONOS med framskriving etter standard statistisk metode. Val av parametriseringsfunksjon (Weibull, generalisert gamma, loglogistic og lognormal) gir små utslag i kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket testar effekten av parametriseringsfunksjon i senarioanalyser. Basert på data frå CHRONOS er det som sist lagt inn ein årleg seponeringsrate på 5,1 %. Legemiddelverket vel som sist å ikkje inkludere kostnader knytt til behandling av depresjon i vår hovudanalyse.

Alvorsgrad

Sjukdommens alvorlighetsgrad kan påverke i kva grad kostnadene står i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket har gjennomført nye tentative berekningar av alvorlighetsgrad, sjå Tabell 2. Gjennomsnittsalderen i studiane var 38 år, og vi legg, i samråd med det kliniske fagmiljøet, denne til grunn for berekningane våre.

Tabell 2: Berekningar av alvorlighetsgrad

Alder	38
Venta QALY _{SA} utan sjukdom (udiskontert)	36,3
Venta QALY _{SA} med sjukdom (udiskontert) (prognose)	26,7
Tal på mista QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	9,6

Alvorsgraden ut i frå dagens behandling med standard støttebehandling, målt i absolutt prognosetap, er på om lag 10 QALYs. Dette er høgare enn i førre metodevurdering (APT 4), og er eit direkte resultat av oppdaterte effektdata og at Legemiddelverket har fått tilgang til analysar basert på desse.

Oppdatert helseøkonomisk modell

Sanofi har tilbydd ny pris, og prisane i modellen oppdatert med desse. Det er dessutan lagt inn moglegheit for å velje den nye NFVD-populasjonen, men elles er modellen som skildra i den førre metodevurderinga. Sanofi har valt å framskrive effekt utover 52 veker for pasientpopulasjonen som i CHRONOS hadde oppnådd respons målt som EASI50 og betring av DQLI på minst 4 poeng, og har valt Weibull som framskrivingsfunksjon.

Legemiddelverket meiner EASI75 er eit meir objektiv mål på respons, og dessutan responsmålet for godkjent indikasjon. Etter å ha konferert med fagmiljøet vel vi likevel å gjere vår eiga hovudanalyse med same kriterier for respons som Sanofi, sidan desse er kriteria i NFDV-retningslinjene. Vi utforskar effekten av responsmål og tilhøyrande framskrivning av kurver i senarioanalyser. Legemiddelverket legg statistikk, visuell kurvevurdering og klinisk sannsyn til grunn for val av parametrisering, og har gjort følgande endringar:

- framskriv placeboarmen med loglogistic
- framskriv dupilumabarmen med loglogistic, EASI50-respons ved veke 16

Prosentdelen av pasientane som i kvar arm er forventa å framleis ha effekt ved utgangen av år 2-5 er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Prosentdel av pasientar som det er venta har effekt av dupilumab-behandling etter år 2-5

År	Dupilumab	Støttebehandling
1 (frå CHRONOS)		
2		
3		
4		
5		

Resultat

Legemiddelverkets og firmaets berekna leveårsgevinst og kvalitetsjustert leveårsgevinst i tabell 4.

Tabell 4: Leveårs- og kvalitetsjusterte leveårsgevinst ved dei to datakutta/førre og oppdaterte helseøkonomiske analyse

	Dupilumab	SoC	Inkrementell skilnad
SLVs hovudanalyse 2018			
QALY	16,2	15,5	0,7
SLVs hovudanalyse 2019			
QALY	14,3	13,0	1,3
LY	21,3	21,3	0
LY med respons	12,2	8,4	3,8

Tabell 5 viser resultatata frå Legemiddelverkets oppdaterte hovudanalyser (LIS AUP, utan mva).

Tabell 5: Resultat av Legemiddelverkets berekningar

	Dupilumab	SoC	Inkrementell skilnad
Totale kostnader	████████	482 352	████████
Totale QALYs	14,32	13,03	1,29
Totale leveår	21,32	21,32	0
Med respons	12,23	8,42	3,81
Meirkostnad per vunne QALY	████████		
Meirkostnad per vunne respons leveår	████████		

Bekrekna meirkostnad per vunne QALY er, ved å legge maksimal AUP til grunn, 766 277 NOK (utan mva) samanlikna med støttebehandling. Legemiddelverket har berekna kostnadseffektivitet for FAS-populasjonen, og overestimerer truleg dermed IKER i NFDV-populasjonen, den mest alvorleg råka populasjoen som er aktuell for behandling i norsk klinisk praksis.

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har utforska korleis ulike scenario påverkar resultatata i analysen. Desse er presentert i tabell 6.

Tabell 6: Scenarioanalyser

Parameter	SLV hovudscenario	Scenario	IKER (NOK)
SLV hovudanalyse			████████
Responskriterium	EASI50 og minst 4-punkts endring i DQLI	EASI75, framskrive med lognormal	████████
Framskriving	Loglogistic for begge armar	Weibull for begge armar	████████

Budsjettkonsekvensar

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser difor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i dei to scenarioa.

Pasientgrunnlag

Pasientgrunnlaget har ikkje endra seg sidan førre metodevurdering, og Legemiddelverket har fått stadfesta av fagmiljøet at om lag 1000 pasientar i året er eit realistisk estimat. Det blir likevel påpeika at det er vanskeleg å gje eit overslag ettersom kriteria er nye og i liten grad tatt i bruk, og at det difor dei første åra kan vere snakk om fleire pasientar enn 1000. Det er forventa at alle pasientar som oppfyller NFDV-kriteria i dag vil få tilbud om behandling så snart som mogleg etter ei ev. innføring av behandlinga i norsk klinisk praksis.

Kostnadsutviklinga

Legemiddelkostnaden for dupilumab er 7 909,80 per dose (maks AUP inkl. mva.). Dette tilsvarar ein årleg kostnad per pasient på 205 654,80 NOK. I tillegg kjem det, som skildra i den førre metodevurderinga, kostnader knytt til støttebehandling, men desse er uendra i denne nye analysen.

Legemiddelverket forventar at utgiftene til støttebehandling blir redusert om dupilumab blir innført. Sanofi har tilbydt rabatterte pris [REDACTED], LIS AUP per dose inkl. mva) og denne gir ein årskostnad på [REDACTED] NOK. Ved oppstart av dupilumab er det naudsynt med dobbel dose (600 mg) ved første administrasjon, men vi har ikkje inkludert dette i utrekninga.

Budsjettverknad

Dei estimerte legemiddelutgiftene ved innføring av metoden er [REDACTED] NOK (LIS-AUP, inkl. mva) årleg. Dersom ein del av pasientane med god, vedvarande respons på dupilumab-behandling avsluttar behandling etter 12 symptomfrie månader, som skissert i NFDV-retningslinjene, kan legemiddelutgiftene bli lågare. Inkludert utgifter til oppfølging hos spesialist og til støttebehandling, er utgiftene [REDACTED] NOK. Med maks. AUP er forventa utgifter 223 millionar NOK. Utgifter til støttebehandling og oppfølging hos spesialist utan at dupilumab blir innført utgjør 41 millionar NOK

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Dupixent (dupilumab) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK (inkl. mva med LIS prisar) i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Med maksimal AUP er budsjettkonsekvensane cirka 182 millionar NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret.

Konklusjon

Meirkostnaden per vunne QALY er [REDACTED] NOK (inkl. mva, med LIS-prisar) mot støttebehandling (SoC). Legemiddelverket står ved vurderingane og konklusjonane publisert i førre metodevurdering, men med nye, oppdaterte effektdata og nye prisar er IKER justert.

Legemiddelverket har revurdert grad av alvor: Absolutt prognosetap (APT) vart i førre metodevurdering berekna til ca. 4 QALYs; i oppdaterte berekningar er APT cirka 10 QALYs. Endring i alvorsgrad er eit direkte resultat av endring i forventa effekt over tid.

Legemiddelverket har revurdert uvissa: For å redusere uvissa knytt til post-hoc-definerte populasjonar, har vi valt å bruke fullt analysesett og ikkje den NFDV-definerte populasjonen. Kostnadseffektiviteten kan ventast å vere betre i NFDV-populasjonen. Med data tilgjengeleg frå OLE-studien og fagmiljøets vurdering av relevansen av CHRONOS-populasjonen, er det vesentleg mindre uvisse knytt til forventa vedvarande effekt av Dupixent (dupilumab) i den aktuelle pasientpopulasjonen. Det er i NFDV sine retningslinjer lagt opp til at pasientar blir følgt tett opp og at behandlinga blir avslutta om effekten ikkje er god nok.

Legemiddelverket har revurdert budsjettverknadene: Etter justering av legemiddelprisar er budsjettverknaden om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva, LIS-pris, utan diskontering) i år fem.

DEL 2: DUPIXENT (DUPILUMAB) TIL BEHANDLING AV ATOPISK DERMATITT I PASIENTAR MELLOM 12 OG 18 ÅR

Bakgrunn

Bestillerforum avgjorde 25.02.2019 at Legemiddelverket skulle gjere ei oppsummering av effektdata for dupilumab til behandling av atopisk eksem hos pasientar frå 12-17 år (heretter omtala som ungdom) og samanlikne mot effektdata hos vaksne. Dersom det ikkje er betre effekt i føreslått pasientgruppe skulle vurderinga stoppast. Etter denne bestillinga, vart det bestilt ei ny vurdering av Dupixent til vaksne pasientar over 18 år med atopisk eksem 23.09.2019. Legemiddelverket vel å gjennomføre denne oppsummeringa saman med den oppdaterte analysen av Dupixent til vaksne pasientar over 18 år med atopisk eksem, i samband med at nye effektdata er gjort tilgjengelege og ny pris er tilbydt.

Indikasjon

Dupilumab er indisert til behandling av moderat til alvorleg atopisk dermatitt hos vaksne og ungdom frå 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, enten aleine eller i kombinasjon med topikal støttebehandling som kortikosteroid og kalsineurinhemmarar.

Dosering

Dupilumab doserast etter vekt og injiserast subkutant. Pasientar under 60 kg startar med ei innleiande dose på 400 mg, og deretter 200 mg kvar andre veke. Pasientar over 60 kg følger same dosering som vaksne pasientar: 600 mg innleiande dose og deretter 300 mg kvar andre veke.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finst ingen eigne behandlingsretningslinjer for pasientar i aldersgruppa 12 til 18 år, men dei nye retningslinjene frå NFDV for biologisk behandling vil gjelde for denne pasientgruppa òg (sjå del 1, side 3). Kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med trur at rundt 20 pasientar i denne aldersgruppa er aktuelle for behandling, men påpeiker samtidig at denne behandlinga kan nå ut til fleire sterkt plaga ungdom med atopisk dermatitt som i dag bur for langt unna hudspesialist og/eller lysbehandlingssenter. Andre faktorar igjen, som sprøyteskrekke og føresettes frykt for uvisse rundt ny, ukjent medisin og potensielle biverknader, kan redusere faktisk etterspørsel.

Relevante kliniske studiar

Tre kliniske studiar (Tabell 7) har evaluert effekt og sikkerheit av dupilumabbehandling i pasientar mellom 12 og 18 år med moderat til alvorleg atopisk dermatitt. Studiane er del av studieplanen for pediatrike pasientar godkjent av [EMA](#). Studien R668-AD-1526 er ein randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblinda studie, og effektdata frå denne ligg til grunn for Legemiddelverkets oppsummering av effekt og sikkerheit i denne vurderinga. Studien inkluderte to intervensjonsarmar, 200/300 mg kvar andre veke og 300 mg kvar fjerde veke; doseringa 200/300 mg kvar andre veke er relevant for norsk klinisk praksis og i tråd med godkjent preparatomtale. Bruk av topikal støttebehandling var ikkje lov, i strid med tilrådingane for norsk klinisk praksis. I fase II-studien og den etterfølgande oppfølgingsstudien (OLE) vart pasientane utsett for høgare kumulative dosar av dupilumab enn det godkjente behandlingsregimet legg opp til, men sjølv om effektdata difor må tolkast med varsemd, er studiane gode kjelder for sikkerheitsdata.

Tabell 7: Oversikt over relevante kliniske studiar

Studie	R668-AD-1526 (4) (NCT03054428)	R668-AD-1412 (5) (NCT02407756)	R668-AD-1434(6) (NCT02612454)
Design	Fase III, randomisert, multisenter, dobbelt-blind (USA og Kanada)	Fase II open	Fase III open oppfølgingsstudie (OLE)
Populasjon	251 pasientar \geq 12 år til < 18 år med moderat til alvorleg atopisk dermatitt	78 pasientar \geq 12 år til < 18 år med moderat til alvorleg atopisk dermatitt og barn \geq 6 år til < 12 år med alvorleg atopisk dermatitt	765 pasientar \geq 6 måneder til <18 år i OLE
Intervensjon	Dupilumab monoterapi 200/300 mg Q2W eller 300 mg Q4W i 16 veker, ingen støttebehandling utover fuktighetskrem	Dupilumab 2 mg/kg eller 4 mg/kg (ein dose) og 8 veker farmakokinetiske målingar, deretter dupilumab 2 mg/kg eller 4 mg/kg kvar veke i 4 veker; samtidig støttebehandling tillete	Dupilumab 2 mg/kg eller 4 mg/kg kvar veke i 52 veker
Komparator	Placebo	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Investigator's Global Assessment (IGA) 0 eller 1 ved veke 16 Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 ved veke 16	Sikkerheit og farmakokinetikk	Sikkerheit
Sekundære utfallsmål	Prosent endring i EASI-skår, Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS), Body Surface Area (BSA), Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) og Patient Oriented Eczema Measure (POEM) frå baseline	Immunogenisitet og effect (EASI, SCORAD, pruritus NRS, IGA)	Immunogenisitet og effect (EASI, SCORAD, pruritus NRS, IGA)
Biverknader	Konjunktivitt, reaksjonar på injeksjonsstaden	Konjunktivitt, reaksjonar på injeksjonsstaden, nasofaryngitt	Konjunktivitt, reaksjonar på injeksjonsstaden, nasofaryngitt

Pasientpopulasjon

R668-AD-1526-studien inkluderte pasientar i aldersgruppa frå fylte 12 år til yngre enn 18 år med moderat til alvorleg AD som ikkje kunne kontrollerast adekvat med topikal behandling eller der topikal behandling var kontraindisert. Alle pasientane hadde hatt kronisk AD, diagnostisert etter dei amerikanske kriteria (7), i minst eitt år før screening. Pasientane vart vurdert for inklusjon i løpet av ein 35-dagars periode, der eventuelle topikale behandlingar vart seponert. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Pasientkarakteristika ved baseline i R668-AD-1526

	Placebo (n=85)	Dupilumab 300 mg q4w (n=84)	Dupilumab 200/300 mg q2w (n=82)	All Patients (N=251)
Age, mean (SD) — yr	14.5 (1.8)	14.4 (1.6)	14.5 (1.7)	14.5 (1.7)
Age group (yr) — no. (%)				
≥12 to <15	41 (48.2)	45 (53.6)	43 (52.4)	129 (51.4)
≥15 to <18	44 (51.8)	39 (46.4)	39 (47.6)	122 (48.6)
Male — no. (%)	53 (62.4)	52 (61.9)	43 (52.4)	148 (59.0)
Ethnicity — no. (%)				
Not Hispanic or Latino	72 (84.7)	64 (76.2)	69 (84.1)	205 (81.7)
Hispanic or Latino	13 (15.3)	20 (23.8)	13 (15.9)	46 (18.3)
Race — no. (%)				
White	48 (56.5)	55 (65.5)	54 (65.9)	157 (62.5)
Black or African American	15 (17.6)	8 (9.5)	7 (8.5)	30 (12.0)
Asian	13 (15.3)	13 (15.5)	12 (14.6)	38 (15.1)
Weight, mean (SD) — kg	64.4 (21.5)	65.8 (20.1)	65.6 (24.5)	65.2 (22.0)
Weight group — no. (%)				
<60 kg	43 (50.6)	42 (50.0)	43 (52.4)	128 (51.0)
≥60 kg	42 (49.4)	42 (50.0)	39 (47.6)	123 (49.0)
BMI, mean (SD) — kg/m ²	23.9 (6.0)	24.1 (5.9)	24.9 (7.9)	24.3 (6.6)
≥95th percentile — no. (%)	23 (27.1)	18 (21.4)	24 (29.3)	65 (25.9)
≥85th percentile — no. (%)	36 (42.4)	37 (44.0)	36 (43.9)	109 (43.4)
<85th percentile — no. (%)	49 (57.6)	47 (56.0)	46 (56.1)	142 (56.6)
Duration of AD, mean (SD) — yr	12.3 (3.4)	11.9 (3.2)	12.5 (3.0)	12.2 (3.2)
EASI score, mean (SD)	35.5 (14.0)	35.8 (14.8)	35.3 (13.8)	35.5 (14.2)
Patients with IGA score — no. (%)				
3	39 (45.9)	38 (45.2)	39 (47.6)	116 (46.2)
4	46 (54.1)	46 (54.8)	43 (52.4)	135 (53.8)
Peak pruritus NRS, mean (SD) ^d	7.7 (1.6)	7.5 (1.8)	7.5 (1.5)	7.6 (1.7)
BSA involvement, mean (SD)	56.4 (24.1)	56.9 (23.5)	56.0 (21.4)	56.5 (23.0)
SCORAD score, mean (SD)	70.4 (13.3)	69.8 (14.1)	70.6 (13.9)	70.3 (13.7)
CDLQI, mean (SD)	13.1 (6.7)	14.8 (7.4)	13.0 (6.2)	13.6 (6.8)
POEM, mean (SD)	21.1 (5.4)	21.1 (5.5)	21.0 (5.0)	21.0 (5.3)
HADS, mean (SD)	11.6 (7.8)	13.3 (8.2)	12.6 (8.0)	12.5 (8.0)

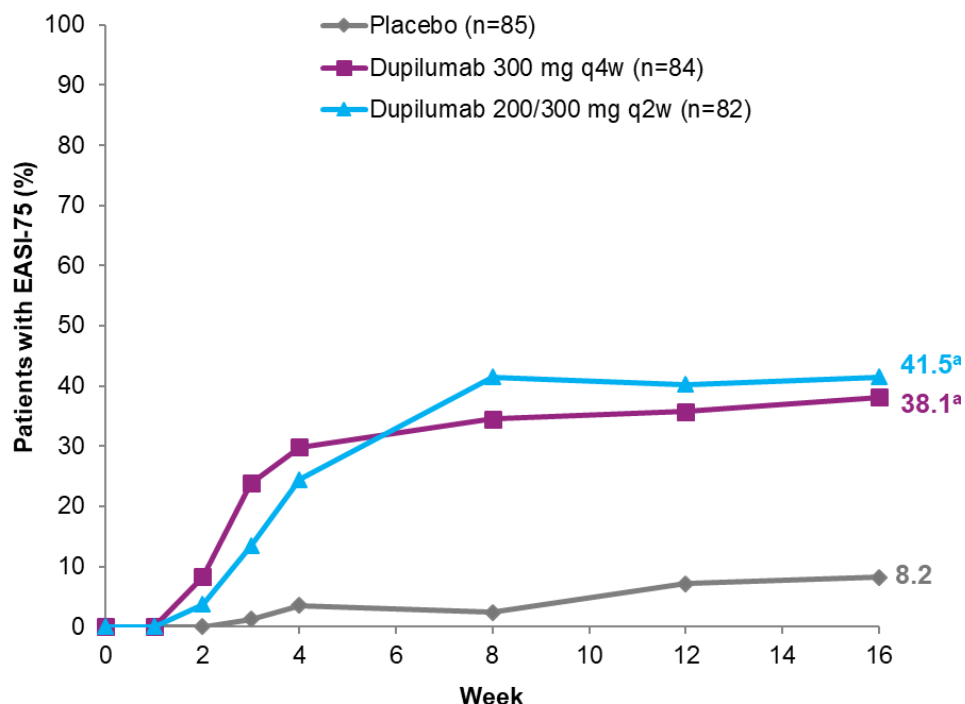
Legemiddelverket meiner denne populasjonen møter krava sett i NFDV-retningslinjene (1) for behandling med dupilumab, og dermed representerer pasientar som er aktuelle for dupilumab-behandling i norsk klinisk praksis, sjølv om pasientar i norsk klinisk praksis òg vil få topikal støttebehandling ved behov. Samanlikna med den vaksne pasientpopulasjonen i CAFÉ og CHRONOS (CCL) er numerisk skår for klinisk sjukdomsstatus i ungdomspopulasjonen ved baseline relativ lik (sjå Tabell 1 som viser pasientkarakteristikk for vaksne pasientar), men i studiane på vaksne pasientar blir det brukt kombinasjonsbehandlingar og ikkje monoterapi. Sanofi har i innsendt dokumentasjon samanlikna placebojusterte effektendepunkt for ungdomspopulasjonen i R668-AD-1526 med den vaksne populasjonen i SOLO1 og SOLO2-studiane (8) (begge 16-vekers studiar med dupilumab 300 mg QW eller Q2W i monoterapi). Samanlikna med denne pasientpopulasjonen har ungdomspopulasjonen høgare sjukdomsaktivitet ved baseline.

Effektdata

Effekt av dupilumab målt i R668-AD-1526-studien er presentert i tabellen under. Gjennomsnittlig reduksjon i EASI-skår var 65 %, og 40 % av pasientane som fekk dupilumab 200/300 mg Q2W nådde målet om EASI75 etter 16 veker (sjå Figur 2).

Tabell 9: Resultat frå R668-AD-1526-studien

	Placebo (n=85)	Dupilumab 300 mg q4w (n=84)	Dupilumab 200/300 mg q2w (n=82)
Patients with IGA 0 or 1 at week 16	2 (2.4%)	15 (17.9%)	20 (24.4%)
Difference vs placebo (95% CI)		15.5% (6.7% to 24.3%)	22.0% (12.2% to 31.9%)
Patients with EASI-75 at week 16	7 (8.2%)	32 (38.1%)	34 (41.5%)
Difference vs placebo (95% CI)		29.9% (17.9% to 41.8%)	33.2% (21.1% to 45.4%)
LS mean percent change from baseline to week 16 in EASI (SE)	-23.6 (5.49)	-64.8 (4.51)	-65.9 (3.99)
LS mean percent difference vs placebo (95% CI)		-41.2 (-54.4 to -28.0)	-42.3 (-55.6 to -29.0)
LS mean percent change from baseline to week 16 in weekly average of daily Peak Pruritus NRS (SE)	-19.0 (4.09)	-45.5 (3.54)	-47.9 (3.43)
LS mean percent difference vs placebo (95% CI)		-26.5 (-37.5 to -15.6)	-29.0 (-39.5 to -18.4)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of daily Peak Pruritus NRS improvement ≥ 3 from baseline to week 16	8/85 (9.4%)	32/83 (38.6%)	40/82 (48.8%)
Difference vs placebo (95% CI)		29.1% (17.0% to 41.3%)	39.4% (26.9% to 51.8%)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of daily Peak Pruritus NRS improvement ≥ 4 from baseline to week 16	4/84 (4.8%)	22/83 (26.5%)	30/82 (36.6%)
Difference vs placebo (95% CI)		21.7% (11.2% to 32.3%)	31.8% (20.5% to 43.2%)
Patients with EASI-50 at week 16	11 (12.9%)	46 (54.8%)	50 (61.0%)



Figur 2: Prosentdel av pasientane som fekk minst 75 % betring i EASI-skår

Placebojusterte effektestimater er presentert i Tabell 10. Med unntak av kor stor del av pasientane som nådde IGA 0 eller 1 etter 16 veker, var behandlingsresponsen minst like god i ungdomspopulasjonen samanlikna med den vaksne pasientpopulasjonen. Det var dessutan fleire pasientar som hadde behov for tilleggsbehandling i form av topikal støttebehandling i R668-AD-1526-studien. I CAFÉ+CCL (FAS)-populasjonen Legemiddelverket har lagt til grunn for effektvurdering i pasientar over 18 år, der samtidig bruk av topikal støttebehandling var tillate i studieperioden, nådde 67 % av pasientane i intervensjonsarmen og 30 % av pasientane i komparatorarmen målet om 75 % betring i EASI-skår.

Tabell 10: Placebojusterte resultat frå R668-AD-1526 (barn og unge) og SOLO1&2 (vaksne)

	Adolescents (R668-AD-1526)			Adults (SOLO 1&2)		
	Placebo (n=85)	Dupilumab 200/300 mg q2w (n=82)	Placebo-Adjusted Dupilumab 200/300 mg q2w	Placebo (n=460)	Dupilumab 300 mg q2w (n=457)	Placebo-Adjusted Dupilumab 300 mg q2w
IGA 0 or 1 (%)	2.4	24.4	22.0	9.3	37.0	27.6
EASI-75 (%)	8.2	41.5	33.2	13.3	47.7	34.4
EASI, mean	21.2	12.2		16.4	8.5	
EASI, LS mean % change	-23.6	-65.9	-42.3	-34.3	-70.0	-35.7
Pruritus NRS, LS mean % change	-19.0	-47.9	-29.0	-20.5	-47.4	-26.8
CDLQI/DLQI, LS mean change	-5.1	-8.5	-3.4	-4.3	-9.3	-4.9

POEM,mean	17.0	10.7		13.9	8.7	
POEM, LS mean change	-3.8	-10.1	-6.3	-4.2	-10.9	-6.7
Total HADS, LS mean change	-2.5	-3.8*	-1.3	-1.6	-5.1	-3.5

* ikkje signifikant

Sikkerheit

Ingen nye uønskete hendingar vart registrert i ungdomspopulasjonen, men førekomsten av reaksjonar på injeksjonsstaden og konjunktivitt er litt høgare i denne populasjonen. Risikoen for konjunktivitt er høgare i pasientar med meir alvorleg AD og med allergisk konjunktivitt (9). Oppblussing av herpesinfeksjonar og reduksjon i andre hudinfeksjonar vart observert i R668-AD-1526-studien, medan det i fase II- og OLE-studiane vart observert litt høgare førekomst av hudinfeksjonar, spesielt i pasientane som fekk høgare dosar dupilumab. Om dupilumab påverkar effekt av vaksiner er ikkje studert i ungdomspopulasjonen, men det er ikkje vist redusert vaksinerespons i vaksne (10).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i denne oppsummeringa av effekt og sikkerheit ikkje gjort ei eiga inngåande samanlikning av data for ungdomspopulasjonen og vaksenpopulasjonen. Tilgjengelege data frå 16-vekers studien viser at dupilumab i monoterapi har om lag same effekt- og sikkerheitsprofil i ungdom som i vaksne, med tydeleg reduksjon i EASI-skår allereie etter 2 veker. Oppfølgingsstudien, der 104 pasientar har fått dupilumab i 52 veker, har korkje rett dosering eller samtidig bruk av topikal støttebehandling, men data viser likevel at langtidsbruk er like trygt i ungdom som i vaksne (11). Dosering til ungdom er etter vekt (<60 kg: 200 mg Q2W, >60 kg: 300 mg Q2W) og prisen er lik for begge pakningane. Kostnadene per pasient er difor venta å vere som for vaksne.

Statens legemiddelverk, 09.01.2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutgreiarar
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Reh binder EM, Sandvik LF, Saunes M. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. In: Norsk forening for dermatologi og venerologi, editor. 2019.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf].
3. Deleuran M, Thaci D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in moderate-to-severe atopic dermatitis patients enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2019.
4. 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.
5. ClinicalTrials.gov. A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema) 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407756?term=NCT02407756&draw=2&rank=1>].
6. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, et al. 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. *Br J Dermatol*. 2019.
7. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
8. Thaci D, E LS, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. 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). *Journal of dermatological science*. 2019;94(2):266-75.
9. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):459-73.
10. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-67.e1.
11. EMA. European Public Assessment Report for Dupixent - Extension of indication variation assessment report. 2019.