

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2020_036 Ei forenka metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader (D) for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarande som for eldre pasientgrupper

Vurdering av innsendt dokumentasjon

03-05-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einssilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsumming av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysningar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab). Legemiddelverket har oppsummert, og gjort ei forenkla vurdering av, effekt, sikkerheit og kostnader ved bruk av Dupixent i tråd med ID2020_036 *En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper, og godkjent preparatomtale.*

Oppsummeringa tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten, den europeiske legemiddelmyndigheitens (EMA) vurderingar og fagfelleverderte artiklar.

Pasientgrunnlag i Norge

Atopisk dermatitt er ein vanleg sjukdom i barn, og rundt 10 % vil vere sterkt plaga. Dei fleste vil vekse sjukdomen av seg før dei blir vaksne. Legemiddelverket har ikkje funne gode tal på kor mange pasientar i alderen 6-11 år som vil vere aktuelle for dupilumabbehandling, men trur det vil ligge mellom 20 og 40.

Alvorsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har ikkje berekna absolutt prognosetap eller alvorsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Grunnbehandling for atopisk dermatitt er fuktigheitskremar og topikale steroid av ulik styrkegrad. Ved alvorleg atopisk dermatitt er lysbehandling eit alternativ, saman med off-label bruk av ulike systemiske terapiar.

Effektdokumentasjon

Effekten av dupilumab i kombinasjon med topikale steroid (TCS) til behandling av barn i alderen 6-11 år er studert i den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinda fase III studien LIBERTY AD PEDS. Etter 16 veker med dupilumab + TCS hadde sju av ti pasientar nådd behandlingsmålet om 75 % betring i *Eczema Area Severity Index* (EASI) mot to av ti i placeboarmen. Behandlinga resulterte òg i signifikant reduksjon i kløe, og betra livskvalitet.

Sikkerheit

Dei vanlegaste biverknadene ved dupilumabbehandling er reaksjonar på injeksjonsstaden, eosinofili, konjunktivitt, og hodepine.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner effekt ved veke 16 er godt dokumentert, men det er uvisst kor god langtidseffekten vil vere. Det er forventa at effekten vil vere som for vaksne pasientar.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 ATOPISK DERMATITT	7
1.2 BEHANDLING AV ATOPISK DERMATITT.....	7
1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING	8
1.3.1 <i>Prosjektramme</i>	8
1.4 BEHANDLING MED DUPILUMAB	9
1.5 BEHANDLING MED BESTE STØTTEBEHANDLING	9
2 INNSENDT DOKUMENTASJON.....	11
2.1 EFFEKT OG SIKKERHEIT.....	11
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET	12
3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON.....	13
3.1 PASIENTPOPULASJON	13
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR	15
3.4 UTFALL	16
3.4.1 <i>Utfallsmål/endepunkt</i>	16
3.4.2 <i>Effekt og sikkerheit</i>	16
3.4.3 <i>Legemiddelverkets vurdering av effekt og sikkerheit</i>	20
3.4.4 <i>Oppsummering av kostnader</i>	20
4 DISKUSJON	21
REFERANSAR	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	24

LOGG

Bestilling:	ID2020_036 <i>En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Sanofi
Preparat:	Dupixent
Virkestoff:	Dupilumab
Indikasjon:	Alvorleg atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år
ATC-nr:	D11AH05
Prosess	
Dato for marknadsløyve for denne indikasjonen	22-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-06-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-01-2021
Klinikere kontaktet for første gang	06-04-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-04-2021
Rapport ferdigstilt:	03-05-2021
Saksbehandlingstid:	101 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 101 dager.
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Hilde Olset – Helse Bergen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AD	Atopisk dermatitt
AE	Biverknad
BSA	kroppsoverflate
CsA	Ciklosporin A
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI75/90	Betring på $\geq 75/90$ % fra EASI ved baseline
EMA	European Medicines Agency
IGA	Investigator Global Assessment
IL	Interleukin
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NFDV	Norsk forening for dermatologi og venerologi
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PRO	Patient Reported Outcomes
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurements Information Systems
Pruritus NRS	Pruritus numerical rating scale
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
TCI	Topikal kalsinevrinhemmar
TCS	Topikale kortikosteroid
TEAE	Treatment-emergent adverse events
VAS	Visual analogue scale
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q2W	Kvar andre veke
QW	Kvar veke

1 BAKGRUNN

Metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab) til behandling av atopisk dermatitt hos barn i alderen 6-11 år.

1.1 ATOPISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er ein kronisk, fluktuerande hudsjukdom. I 2018 fekk 4 % av alle barn (6-12 år) resept på legemiddel for atopisk dermatitt; utgiftene til behandling av AD har vore aukande (1). Dei fleste pasientane debuterer med symptom i det første leveåret, og 70 % av pasientane vil vekse av seg sjukdommen før vaksen alder. Så mange som ein av fem barn i industrialiserte land vil vere plaga med AD i ulik grad (eigenrapportert), og opptil 10 % vil vere sterkt plaga av sjukdommen (2, 3). Sjukdommen er kjenneteikna av raud og inflammatorisk – ofte tjukk og læraktig – hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å halde på fuktigheit og redusert barriererefunksjon. Sjukdommen fører med seg eit relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrningar og smerter, og er ofte knytt til andre allergiske lidingar og psykiatriske komorbiditetar (4). I norsk klinisk praksis blir det brukt ulike diagnostiske verktøy for å vurdere alvorsgrad og effekt av behandling. Norsk foreining for dermatologi og venerologi (NFDV) har utforma kriterier for bruk av biologiske legemiddel hos vaksne (5), der krav til alvorsgrad er sett til EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-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 biologiske legemiddel 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. Behandlingstilrådingane frå NFDV er nyleg utvida til å omfatte barn i alderen 6-11 år (6). Tilbakemeldingar frå fagmiljøet tilseier at langt under 100 barn reknast å ha alvorleg AD og kan vere aktuelle for behandling med dupilumab i Noreg. Kor mange som faktisk vil bli behandla er vanskeleg å seie, og vil avhenge av fleire faktorar, slik som kva pasienten og pårørende sjølve ønsker, sprøyteskrek og kontraindikasjonar for dupilumab. Klinikarar vi har kontakta i samband med denne og tidlegare metodevurderingar viser til at dei har ei handfull aktuelle pasientar i sine klinikkar, men at det er vanskeleg å ekstrapolere eit nasjonalt tal; i samband med hurtig metodevurdering av dupilumab til ungdom (12-17 år) vart det estimert rundt 20 pasientar. Sanofi har, med utgangspunkt i førekomst i Danmark, berekna at rundt 40 norske barn er aktuelle for behandling med dupilumab. Tilgang til dupilumab for denne pasientpopulasjonen kan nå fleire barn med alvorleg AD som i dag t.d. bur for langt unna ein klinikk med tilbod om lysterapi.

1.2 BEHANDLING AV ATOPISK DERMATITT

Topikal behandling er hjørnesteinen i behandling av atopisk dermatitt hos barn med hyppig smøring med fuktigheitskremar. Topikale kortikosteroid av ulik styrke brukast i periodar, og kalsinevrinhemmarar

¹ Eczema Area Severity Index

² Patient-Oriented Eczema Measure

³ Dermatology Life Quality Index

brukast i nokre tilfelle i tillegg til eller saman med steroidkremar; dei mest effektive kalsinevrinhemmarane er ikkje godkjent for bruk til barn. Systemisk terapi brukast unntaksvis òg utanfor marknadsførte godkjenningar, og lysbehandling kan vere eit vidare alternativ.

Bruk av steroidkremar over tid gir biverknader både lokalt (som hudatrofi og -infeksjonar) men òg systemisk (t.d. Cushings syndrom og binyrebarksvikt). Veksthemming og låg vekt er ikkje uvanleg i barn behandla med topikale kortikosteroidkremar over tid. Med stor kroppsoverflate i forhold til kroppsvolum, er risikoen for transdermal absorpsjon større enn hos vaksne.

Firmaets val av komparator:

Topikale kortikosteroid (TCS) i kombinasjon med fuktigheitskremar er skildra som dagens behandling for barn med atopisk dermatitt. Dette er same komparator som ligg til grunn i Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar av dupilumab.

1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING

Legemiddelverket har oppsummert og gjort ei forenkla vurdering av effekt, sikkerheit og kostnader ved bruk av dupilumab i tråd med bestilling ID2020_036 *En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper*, og godkjend preparatomtale. Den generelle kliniske effekten av dupilumab til behandling av atopisk dermatitt i barn er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve (MT) (7).

1.3.1 Prosjektramme

Legemiddelverket har tidlegare vurdert dupilumab til behandling av alvorleg atopisk dermatitt i vaksne (ID2017_055, ID2018_113/ID2019_082) (8, 9) og ungdom (ID2019_015) (9). Behandlinga har vore godkjent for bruk i spesialisthelsetenesta sidan februar 2020 under føresetnad av at kriteria i NFDVs behandlingstilrådingar følgast (5, 6).

Skildring	Prosjektramme	Løp
Bestilling	<i>Oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasientar i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper</i>	D
PICO		
Populasjon	Barn i alderen 6-11 år med alvorleg atopisk dermatitt	
Intervensjon	Dupilumab pluss støttebehandling (fuktighetskremar og topikale steroid ved behov)	
Komparator	Beste støttebehandling (fuktighetskremar og topikale steroid ved behov) Cyklosporin A Metotreksat Fototerapi Topikale steroid Topikale kalsinevrinhemmarar	
Utfallsmål	Klinisk effekt	Levert
		Legemiddelverkets vurdering av relevans

	Eczema area and severity index (EASI)		
	EASI50 (50 % betring frå baseline)	Ja	Relevant (NFDV responskriterium)
	EASI75	Ja	Mindre relevant
	EASI90	Ja	Mindre relevant
	Children's dermatology life quality index (CDLQI)	Ja	NFDV responskriterium
	EASI50 + ≥ 4 poeng betring i DLQI/POEM	Nei	NFDV responskriterium
	Patient-oriented eczema measure (POEM)	Ja	NFDV responskriterium
	Kløe (numeric rating scale, NRS)	Ja	Klinisk relevant
	Investigators global assessment (IGA)	Ja	Klinisk relevant
	Sikkerheit	Ja	Klinisk relevant
Studiedesign	Randomisert placebokontrollert dobbeltblinda studie		
Modell	Ikkje relevant		

1.4 BEHANDLING MED DUPILUMAB

- Indikasjon

Dupilumab er indisert for behandling av moderat til alvorleg atopisk dermatitt hos vaksne og ungdom som er aktuelle for systemisk behandling, og for alvorleg AD hos barn 6-11 år. Dupilumab kan brukast i kombinasjon med topikale steroid. Dupilumab er dessutan indisert til behandling av alvorleg astma hos vaksne og barn over 12 år.

- Verknadsmekanisme

Dupilumab er eit monoklonalt antistoff som hemmar dei inflammatoriske type 2 cytokina interleukin (IL) 4 og IL-13 og bremsar immunresponsen knytt til allergiske reaksjonar.

- Dosering

Dupilumab doserast etter vekt og alder og finst i ferdigfylte 200 mg og 300 mg sprøyter og pennar for subkutan injeksjon. For pasientar i alderen 6-11 år gjeld:

Vekt	Første dose	Vidare dosar
15-<60 kg	300 mg dag 1, 300 mg dag 15	300 mg kvar 4. veke frå dag 15 [§]
> 60 kg	600 mg	300 mg kvar 2. veke

§ Dosen kan aukast til 200 mg kvar 2. veke

- Biverknader

Vanlegaste rapporterte biverknader er konjunktivitt (allergisk og infeksjøs), hovudpine, reaksjonar på injeksjonsstaden og eosinofili.

Sjå elles preparatomtalen for nærare opplysingar (10).

1.5 BEHANDLING MED BESTE STØTTEBEHANDLING

Standard støttebehandling i form av hyppig smørjing med fuktighetskremer, bruk av dusj-/badeoljar, god opplæring for pårørande, og eliminering av faktorar (miljø, mat, o.l.) som forverra eksemet er

grunnbehandling for alle barn med atopisk dermatitt. Topikale steroid og ev. kalsinevrinhemmarar brukast i periodar.

2 INNSENDT DOKUMENTASJON

2.1 EFFEKT OG SIKKERHEIT

Studien R668-AD-1652 (LIBERTY AD PEDS) er ein fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert studie av dupilumab i kombinasjon med topikale kortikosteroid til behandling av alvorleg AD i barn i alderen 6 til 12 år. Studien ligg til grunn for utferding av marknadsføringsløyvet. Langtids sikkerheit- og oppfølgingsdata er frå den opne oppfølgingsstudien AD-1434.

Sanofi har gjennomført eit systematisk litteratursøk og ei vurdering av effekt, pasientrapporterte utfallsmål (PRO) og sikkerheit av dupilumab samanlikna med andre behandlingar mot atopisk dermatitt i relevant pasientpopulasjon. Søkestrategi og metode er dokumentert.

Tabell 1: Relevante innsendte studiar

Studie	LIBERTY AD PEDS/ R668-AD-1652 (NCT03345914) (11)	R668-AD-1434 (NCT02612454) (12)
Design	Fase III, randomisert, multisenter, dobbeltblind (Kanada, Tsjekkia, Tyskland, Polen, UK og USA)	Fase III open oppfølgingsstudie (OLE)
Populasjon	Barn i alderen 6-11 år med AD-diagnose ≥ 1 år før screening; IGA-skår 4, EASI-skår ≥ 21 , BSA ≥ 15 %, kløe (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]) ≥ 4 ; vekt ≥ 15 kg; dokumentert inadekvat respons på topikal AD-medikament siste 6 månedene før baseline.	765 pasientar ≥ 6 månader til < 18 år i OLE 38 pasientar ≥ 6 til < 12 år
Intervensjon	1) dupilumab + TCS q2w etter vekt: 15 - < 30 kg, 100 mg q2w + TCS, 200 mg loading dose; ≥ 30 kg, 200 mg q2w + TCS, 400 mg loading dose); n=122 2) dupilumab + TCS every 4 weeks (300 mg q4w + TCS; 600 mg loading dose regardless of weight); n=122	Opprinneleg: Dupilumab 2 mg/kg eller 4 mg/kg kvar veke Etter protokollendring: Flat dose 300 mg q4w. Ved manglande respons (IGA 0/1 ikkje nådd veke 16) kunne pasientar få 300 mg q2w (≥ 60 kg) eller 200 mg q2w (< 60 kg)
Komparator	placebo + TCS n=123	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
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 effekt (EASI, SCORAD, pruritus NRS, IGA)

TCS: topikale steroid

LIBERTY AD PEDS var ein tre-delt studie. Etter screening og før oppstart med dupilumab/placebo, starta alle pasientane behandling med TCS i gruppe II (middles styrke) ein gong dagleg i to veker. Denne

behandlinga held fram gjennom heile studieprotokollen i alle tre armene. Behandlingsperioden var 16 veker, følgt av 12 veker oppfølging, ev. inkludering i oppfølgingsstudien (R668-AD-1434). Bruk av andre topikale behandlingar for AD var ikkje tillate, men ved medisinsk behov (IGA-skår lik 4 eller ukontrollerte AD-symptom) kunne symptomlindrande behandling brukast. I desse tilfella vart pasienten klassifisert som «non-responder».

2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET

Ettersom det ikkje er bestilt ei kostnad-nytte-vurdering, er det ikkje sendt inn nokon modell og heller ikkje livskvalitetsdata. Ulike verktøy som registrerer forskjellige livskvalitetsmål var brukt i LIBERTY AD PEDS. Desse inkluderer CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), DFI (Dermatitis Family Index (10-item questionnaire assessing the impact of having a child with atopic dermatitis on family quality of life)), POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurements Information Systems, inkludert angst og depresjon) og kløe (numeric rating scale, NRS). Svevnløyse/svevnforstyringar var malt med SCORAD søvnkomponent (VAS-skala), POEM søvnkomponent ("Kor mange netter sist veke forstyrra eksemen søvnen din"), og CDLQI søvnkomponent ("Kor mykje har søvnen din blitt forstyrra av hudproblemet ditt siste veka").

3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON

3.1 PASIENTPOPULASJON

R668-AD-1652 (LIBERTY AD PEDS)-studien inkluderte pasientar i aldersgruppa frå fylte 6 år til yngre enn 12 år med alvorleg AD som ikkje kunne kontrollerast adekvat med topikal behandling i minst seks månader før screening. For å møte inklusjonskriteria, måtte pasientane ha alvorleg AD, definert som

- Investigator's Global Assessment (IGA) score lik 4
- Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥ 21
- minst 15 % av kroppsoverflata påverka av AD (BSA)
- vekessnitt kløe (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]) ≥ 4 .

Alle pasientane hadde hatt kronisk AD, diagnostisert etter dei amerikanske kriteria (13), i minst eitt år før screening. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 2. Pasientane måtte vere minst 15 kg, og vart i populasjonen med dosering kvar 2. veke (q2w) stratifisert etter vekt ($<30 \text{ kg} \leq$).

Tabell 2: Pasientkarakteristika i LIBERTY AD PEDS

Demographics and characteristics	Overall		
	Placebo + TCS (n = 123)	Dupilumab 300 mg q4w + TCS (n = 122)	Dupilumab 100 mg or 200 mg q2w + TCS (n = 122)
Age, mean (SD), years	8.3 (1.8)	8.5 (1.7)	8.5 (1.7)
Race, n (%)			
White	77 (62.6)	89 (73.0)	88 (72.1)
Black/African American	23 (18.7)	19 (15.6)	20 (16.4)
Asian	13 (10.6)	5 (4.1)	10 (8.2)
Other	9 (7.3)	8 (6.6)	2 (1.6)
Not reported/missing	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
Sex, male, n (%)	61 (49.6)	57 (46.7)	65 (53.3)
Weight, kg, mean (SD)	31.5 (10.8)	31.0 (9.4)	32.1 (10.8)
Weight group, n (%)			
<30 kg	61 (49.6)	61 (50.0)	63 (51.6)
$\geq 30 \text{ kg}$	62 (50.4)	61 (50.0)	59 (48.4)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	17.9 (3.9)	17.6 (2.9)	18.0 (3.7)
Duration of AD, years, mean (SD)	7.2 (2.2)	7.4 (2.4)	7.2 (2.3)
EASI score, mean (SD)	39.0 (12.0)	37.4 (12.5)	37.3 (10.9)
Weekly average of daily NRS, mean (SD)	7.7 (1.5)	7.8 (1.6)	7.8 (1.5)
Percent BSA affected, mean (SD)	60.2 (21.5)	54.8 (21.6)	57.8 (20.0)

Demographics and characteristics	Overall		
	Placebo + TCS (n = 123)	Dupilumab 300 mg q4w + TCS (n = 122)	Dupilumab 100 mg or 200 mg q2w + TCS (n = 122)
SCORAD, mean (SD)	72.9 (12.0)	75.6 (11.7)	72.3 (10.8)
CDLQI, mean (SD)	14.6 (7.4)	16.2 (7.9)	14.5 (6.8)
POEM, mean (SD)	20.7 (5.5)	21.3 (5.5)	20.5 (5.5)
DFI, mean (SD)	15.0 (7.5)	16.9 (8.7)	14.9 (7.1)
PROMIS anxiety, mean (SD)	57.3 (11.6)	59.8 (13.7)	58.6 (11.3)
PROMIS depression, mean (SD)	55.0 (12.1)	58.1 (12.8)	56.3 (11.2)
History of atopic morbidities not including AD, n/N1 (%)			
Food allergy	83/120 (69.2)	75/120 (62.5)	75/122 (61.5)
Other allergies	81/120 (67.5)	67/120 (55.8)	79/122 (64.8)
Allergic rhinitis	72/120 (60.0)	73/120 (60.8)	73/122 (59.8)
Asthma	54/120 (45.0)	55/120 (45.8)	60/122 (49.2)
Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis)	16/120 (13.3)	14/120 (11.7)	14/122 (11.5)
Hives	8/120 (6.7)	14/120 (11.7)	14/122 (11.5)
Chronic rhinosinusitis	4/120 (3.3)	5/120 (4.2)	2/122 (1.6)
Eosinophilic esophagitis	0	1/120 (0.8)	1/122 (0.8)
Nasal polyps	0	0	2/122 (1.6)
History of systemic medication for AD, n/N1 (%)			
Patients receiving prior corticosteroids	17/120 (14.2)	25/120 (20.8)	30/122 (24.6)
Patients receiving prior systemic nonsteroidal immunosuppressants	22/120 (18.3)	23/120 (19.2)	16/122 (13.1)
Azathioprine	0	2/120 (1.7)	2/122 (1.6)
Cyclosporine	12/120 (10.0)	17/120 (14.2)	11/122 (9.0)
Methotrexate	11/120 (9.2)	7/120 (5.8)	3/122 (2.5)
Mycophenolate	2/120 (1.7)	2/120 (1.7)	1/122 (0.8)
Eosinophils, median (Q1–Q3), ×10 ⁹ /L	0.7 (0.4–1.1)	0.8 (0.4–1.1)	0.6 (0.4–1.2)

AD, Atopic dermatitis; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; DFI, Dermatitis Family Impact; EASI, Eczema Area and Severity Index; N1, number of patients in the safety analysis set; NA, not available; NRS, Numerical Rating Scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurements Information Systems; Q1, first quartile; Q3, third quartile; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis

Legemiddelverket meiner pasientpopulasjonen LIBERTY AD PEDS i stor grad møter krava for AD-alvorsgrad sett i NFDV-retningslinjene⁴ (5, 6) for behandling med dupilumab, og dermed representerer pasientar som er aktuelle for dupilumab-behandling i norsk klinisk praksis. EASI-skår over eller lik 21 er inklusjonskriterium i studien, og POEM-skår er i snitt 21. I studien er barneutgåva av DLQI brukt; snittskåren er rundt 15. Som i norsk klinisk praksis er dupilumab gitt i kombinasjon med milde topikale kortikosteroid. Legemiddelverket har fått stadfesta at pasientpopulasjonen er relevant for norsk klinisk praksis, sjølv om EASI-snittet i studien (>30) er ein god del høgare enn det dermatologane vanlegvis ser i norsk klinisk praksis (20-25). Dei gjeldande behandlingstilrådingane viser til at EASI-kravet kan fråvikast i spesielle tilfelle der hovud og/eller hals er særskilt råka. Den norske klinikaren vi har kontakta fortel at dette også gjeld for barn, og at eksemet vil klassifiserast som alvorleg når pasienten har særleg uttalt eksem i utsette områder som ansikt og hender. Vidare hadde om lag 1 av 3 pasientar i studien tidlegare systemisk fått behandling for atopisk dermatitt. Dette er eit krav til vaksne som vurderast for behandling med dupilumab (5), men kravet gjeld ikkje for barn (6).

Samanlikna med den vaksne pasientpopulasjonen i CAFÉ og CHRONOS (CCL) er numerisk skår for klinisk sjukdomsstatus i denne barnepopulasjonen ved baseline relativ lik (sjå (9)), og i begge populasjonane er det brukt kombinasjonsbehandlingar og ikkje monoterapi.

3.2 INTERVENSJON

Dosering i studiane som ligg til grunn for marknadsføringsløyve er ikkje den same som EMA har godkjent. I AD-1652-studien vart pasientane randomisert til dupilumab kvar 2.veke (Q2W) eller kvar 4. veke (Q4W), med dosering avhengig av vekt. Pasientar <30 kg randomisert til Q2W-armen fekk 200 mg dupilumab dag 1 og deretter 100 mg Q2W, medan pasientar ≥ 30 kg fekk 400 mg dag 1 og deretter 200 mg Q2W. I Q4W-armen fekk pasientane 600 mg dupilumab dag 1 og deretter 300 mg Q4W uavhengig av vekt. Alle pasientane fekk dupilumab i kombinasjon med TCS; sjå kap. 3.3 for vurdering av denne behandlinga. EMA bad om flat dosering (300 mg Q4W) for pasientar mellom 15 og 60 kg (med moglegheit for doseauke til 200 mg Q2W) og vaksendose (300 mg Q2W) for pasientar over 60 kg. Farmakokinetikkdata og data frå oppfølgingsstudien i barn (R668-AD-1434) låg til grunn for doseringsendringa (7). Legemiddelverket forventar at dupilumab i norsk klinisk praksis vil bli brukt i tråd med preparatomtalen.

3.3 KOMPARATOR

I studien er placebo gitt i kombinasjon med topikale steroid (TCS) av middels styrke (gruppe II). Pasientane brukte TCS dagleg før og under behandling, i inntil 18 veker. Tilbakemeldingar vi har fått frå det kliniske fagmiljøet er at dette er vesentleg lenger daglig TCS-behandling enn i norsk klinisk praksis, kor dagleg behandling er tilrådd i ca 4 veker. Sidan behandlinga er lik i begge armar og Legemiddelverket ikkje har fått signal om at denne behandlinga er utrygg, aksepterer vi denne skilnaden i bruk av TCS i studien samanlikna med norsk klinisk praksis.

⁴ EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17, og DLQI-skår ≥ 11

3.4 UTFALL

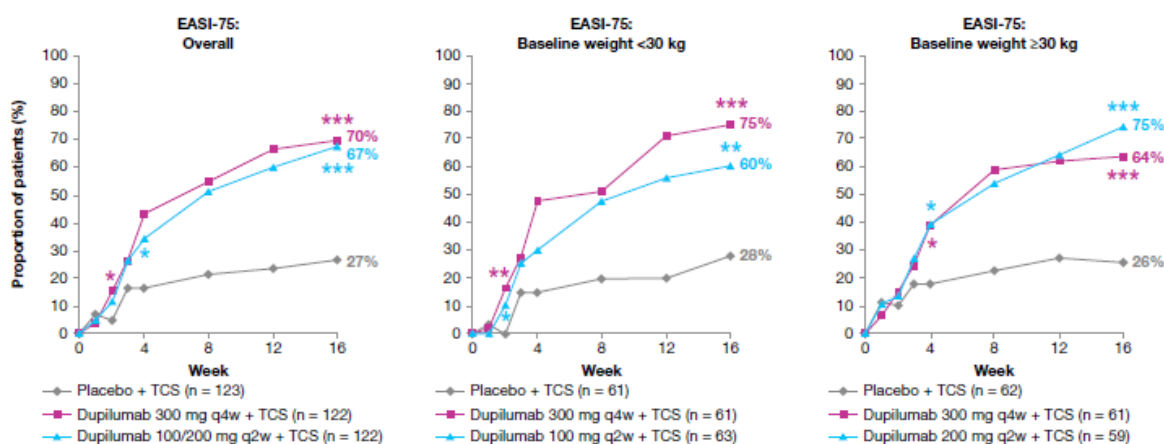
3.4.1 Utfallsmål/endepunkt

LIBERTY AD PEDS-studien inkluderer dei vanlegaste endepunkta som blir brukt i klinisk vurdering av atopisk dermatitt. Måletidspunktet (16 veker) samsvarar med tidspunkt for responsvurdering i norsk klinisk praksis (5). Komposittendepunktet for respons, slik det er definert i NFDV-kriteria (EASI50 +≥ 4 poeng betring i DLQI og/eller POEM) (5, 6), er ikkje inkludert. Over 85 % av pasientane i intervensjonsarmene i studien nådde EASI50, og rundt 80 % av pasientane nådde minst 6 poeng betring i CDLQI og like mange nådde minst 6 poeng betring i POEM. Legemiddelverket meiner desse tala viser høg grad av respons på dupilumabbehandling i denne pasientpopulasjonen og har difor ikkje etterspurt egne berekningar for komposittendepunktet for respons.

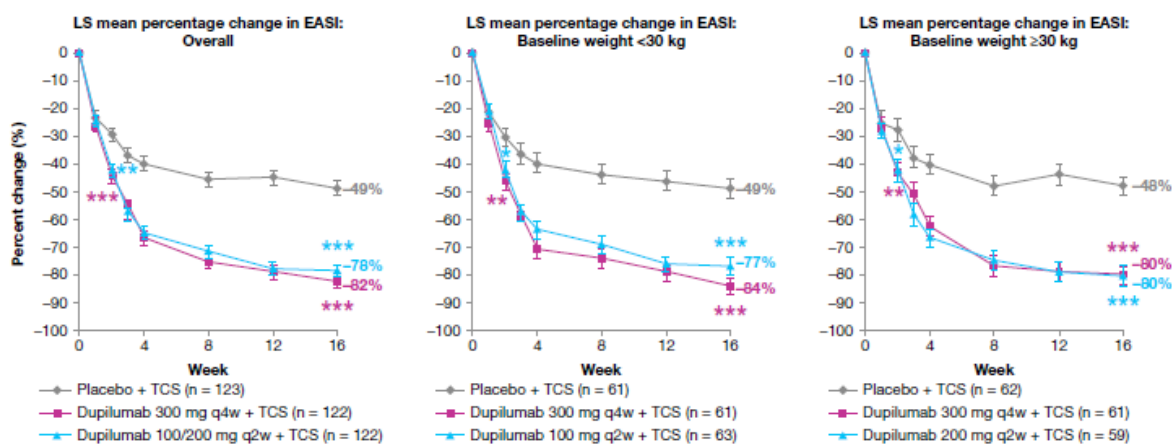
3.4.2 Effekt og sikkerheit

3.4.2.1 Eczema Area Severity Index (EASI)

EASI75 var eitt av to co-primære endepunkt. Ein av fire pasientar i placeboarmen opplevde minst 75 % betring i EASI-skår, medan sju av ti pasientar i dupilumabarmene gjorde det same (Figur 1). I snitt fekk pasientane i dupilumabarmen ei betring på 80 %, mot eit snitt på 50 % i placeboarmen (Figur 2).



Figur 1: Del av pasientar som fekk minst 75 % betring i EASI-skår. Totalpopulasjonen til venstre, vektgrupper til høgre (frå Paller et al (11)).

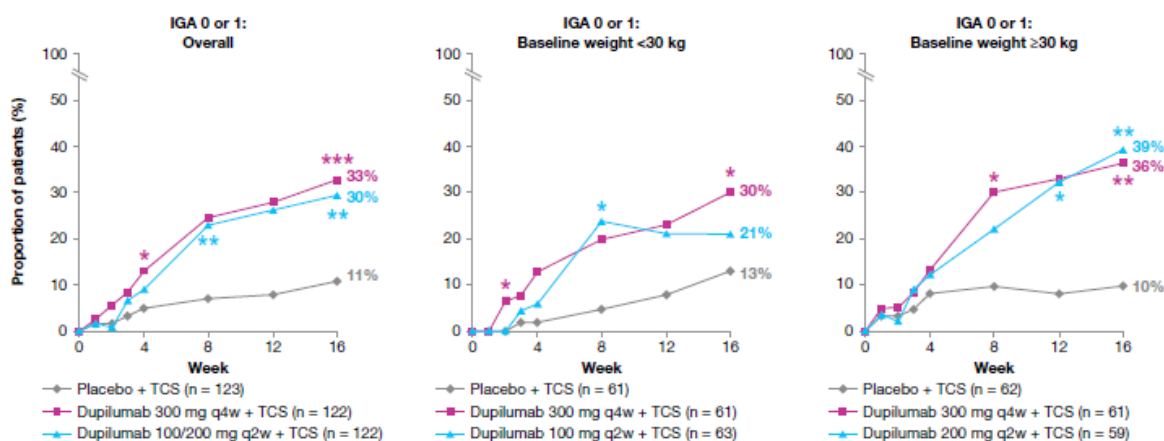


Figur 2: Gjennomsnittleg endring i EASI. Totalpopulasjonen til venstre, vektgrupper til høgre (frå Paller et al (11)).

Legemiddelverket påpeiker at gjennomsnittleg EASI-skår ved baseline i LIBERTY AD PEDS er ein god del høgre enn det ein ser i norsk klinisk praksis. Dessutan er EASI75 og IGA (sjå 3.4.2.2) aleine vurdert som mindre relevante i norsk klinisk praksis, ettersom desse endepunkta t.d. ikkje fangar opp kløe.

3.4.2.2 Investigators global assessment (IGA)

Ein IGA-skår på 3 eller 4 var inklusjonskriterium i studien, og det andre co-primære endepunktet var kor stor del av pasientane som hadde ein skår på 0 eller 1 etter 16 veker dupilumabbehandling. Ein av tre pasientar nådde målet om IGA 0/1 i dupilumabarmene, mot ein av ti i placeboarmen (Figur 3).



Figur 3: IGA-skår etter 16 veker. Totalpopulasjonen til venstre, populasjonar etter vekt til høgre (frå Paller et al (11)).

3.4.2.3 Livskvalitet

Kløe og utslett gir redusert livskvalitet gjennom redusert søvnkvalitet, psykologisk stress og vanskar i sosiale relasjonar og utdanning. Fleire ulike verkty som måler ulike aspekt av livskvalitet er brukt i LIBERTY AD PEDS, nokre av desse er presentert i Tabell 3. Betring i DLQI på minst 4 poeng er eit av responskriteria i NFDV-tilrådingane, men barneutgåva, CDLQI, er ikkje skildra der. I snitt opplevde pasientane i dupilumabarmen

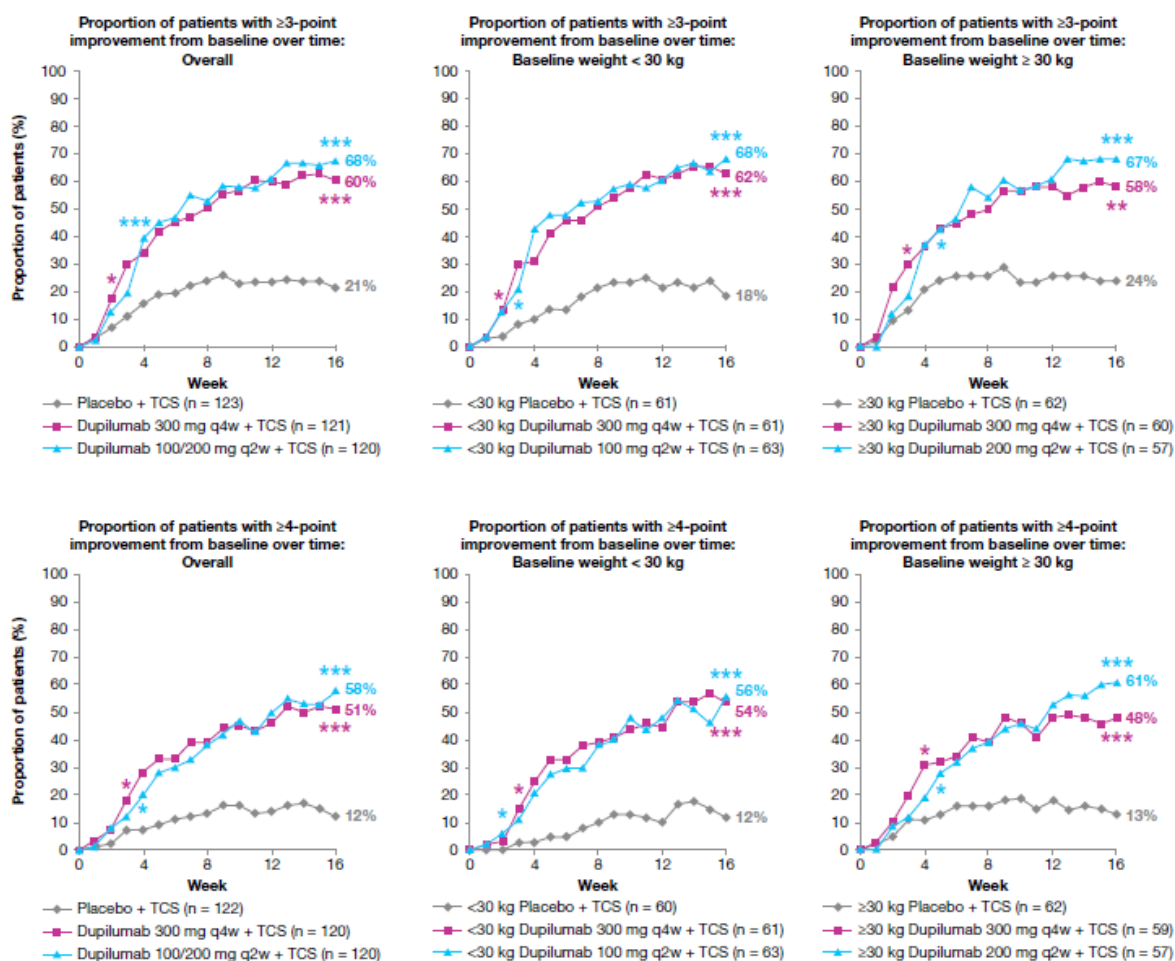
ei betring på 11 poeng, mot eit snitt på 6 poeng i placeboarmen. Ein reduksjon i DFI, som måler korleis alvorleg atopisk dermatitt hos barn påverkar livskvalitet i familien, på 7 vart sett i placeboarmen, medan ein reduksjon på 11 vart sett i dupilumabarmen.

Tabell 3: Endring i utvalde livskvalitetsmål frå baseline til veke 16 (11)

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS 300 mg q4w	Dupilumab + TCS 100/200 mg q2w
SCORAD søvnkomponent VAS, LS snitt (SE)	-2,0 (0,3)	-4,3 (0,2)	-4,5 (0,2)
POEM søvnkomponent, LS snitt (SE)	-1,0 (0,1)	-2,1 (0,1)	-2,1 (0,1)
CDLQI søvnkomponent, LS snitt (SE)	-0,6 (0,1)	-1,4 (0,1)	-1,4 (0,1)
PROMIS angst, LS snitt (SE)	-10,2 (0,9)	-13,2 (0,9)	-13,5 (0,9)
PROMIS depresjon, LS snitt (SE)	-7,4 (0,8)	-12,8 (0,8)	-11,9 (0,8)

3.4.2.4 Pasientrapportert sjukdomsaktivitet

Pasientens sjølvopplevde sjukdomsaktivitet er, i følgje kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert med, eit viktig klinisk behandlingsmål. Kløe (subjektivt) heller enn utslett (objektivt) er vanlegaste grunnen til at pasientar t.d. slit med å henge med på skulen. Sjølv om det er ein tydeleg samanheng mellom kløe og utslett, kan opplevd, subjektiv betring, målt ved t.d. POEM, vere markant større enn objektiv måling av utslett (EASI). Endring i POEM-skår viste ei betring på 13 poeng i dupilumabarmen, mot 5 poeng i placeboarmen. Alvorleg kløe, målt som minst 4 poeng med *peak pruritus NRS*, var eit inklusjonskriterium i LIBERTY AD PEDS, og lindring av kløe (vekessnitt av NRS) var eit sekundært endepunkt. Lindring av kløe var markant betre i dupilumabarmen, sjå Figur 4.



Figur 4: Pasientar med minst 3 poeng (øvt) og minst 4 poeng (nederst) betring i kløe frå baseline til veke 16. Totalpopulasjon til venstre, vektgrupper til høgre (frå Paller et al (11)).

3.4.2.5 Langtidseffekt

Pasientar frå fase IIa-studien og LIBERTY AD PEDS er inkludert i ein open oppfølgingsstudie (OLE) (NCT02612454). Resultat frå LIBERTY AD PEDS-populasjonen i OLE er ikkje publisert enno, og Sanofi har sendt inn resultatane frå dei trettitre barna mellom 6 og 12 år som var rekruttert frå den avslutta fase IIa-studien (12). Desse pasientane fekk 2 eller 4 mg/kg dupilumab kvar veke. Topikale kortikosteroid og/eller kalsinevrinhemmarar var tillate, og 65-70 % brukte sterke (klasse III) TCS. Til samanlikning er berre milde og middels sterke TCS tillate i LIBERTY AD PEDS. I denne oppfølgingsstudien var det fleire pasientar som nådde EASI75-målet etter 52 veker (OLE) samanlikna med etter 12 veker (fase IIa) og 16 veker (OLE). Den same trenden sågs for IGA, SCORAD og kløelindring.

Studien stadfestar trenden med stabil god sjukdomslindring som er sett i vaksne pasientar, men det er skilnader i dosering av dupilumab og bruk av TCS som gjer det vanskeleg å seie om langtidseffekten vil vere like god med den doseringa som er godkjent for bruk.

3.4.2.6 Sikkerheit

Fire pasientar avslutta behandlinga grunna biverknader: 2 i placeboarmen og 2 i dupilumabarmene. Med unntak av konjunktivitt (11 % i dupilumab- vs. 4 % i placeboarmen) og reaksjonar på injeksjonsstaden (10 % i dupilumab- vs. 6 % i placeboarmen), var førekomsten av biverknader lik i behandlingsarmene og tilsvarande det som er sett for ungdom og vaksne. Konjunktivitt er ein kjent biverknad av dupilumab (14), og den vanlegaste grunnen til at dupilumabbehandling seponerast i norsk klinisk praksis, saman med manglande effekt. Risikoen for konjunktivitt er høgare i pasientar med meir alvorleg AD og med allergisk konjunktivitt (14). Reduksjon i hudinfeksjonar er observert pasientar som får dupilumab + TCS samanlikna med pasientar som får placebo +TCS og trass i oppblussing av herpesinfeksjonar som følgje av dupilumabbehandling, er klinisk viktige herpesinfeksjonar (eczema herpeticum, herpes zoster) mindre vanleg (15). Om dupilumab påverkar effekt av vaksiner er ikkje studert i barn, men det er ikkje vist redusert vaksinerespons i vaksne (16).

3.4.3 Legemiddelverkets vurdering av effekt og sikkerheit

Legemiddelverket har i denne oppsummeringa av effekt og sikkerheit ikkje gjort ei eiga inngåande samanlikning av data for barnepopulasjonen mot ungdoms- og vaksenpopulasjonen. Vesentlege og innlysande skilnader når det kjem til pasientkarakteristika, dosering og behandlingsregimer gjer naive indirekte samanlikningar lite informative. Tilgjengelege data frå 16-vekers studien viser at dupilumab i kombinasjon med TCS har om lag same effekt- og sikkerheitsprofil i barn som i vaksne og ungdom. Det er til no publisert sparsamt med data frå oppfølgingsstudien, men både effekt og sikkerheit ser ut til å tilsvare det som er sett i ungdom og vaksne. Legemiddelverket har diskutert forventingar til effekt av dupilumab hos barn samanlikna med hos vaksne med det kliniske fagmiljøet. Ettersom dupilumab relativt nyleg vart innført til bruk hos ungdom og vaksne, er erfaringane begrensa, men likevel gode: mange blir ein god del betre, færre blir heilt bra. Spesielt har mange god effekt på kløe. Det same er forventa å sjå i barn dersom dei får tilbod om dupilumabbehandling.

3.4.4 Oppsummering av kostnader

Dupilumab doserast etter vekt, og for pasientar over 60 kg er dosering, og dermed kostnader, som for vaksne. For pasientar under 60 kg med over 15 kg doserast dupilumab ein gong i månaden i staden for kvar andre veke; dette halverer legemiddelkostnadane. Legemiddelverket har ingen føresetnader for å seie noko om kor mange pasientar som vil hamne i kva doseringsregime, men viser elles til at SPC opnar for å kunne bruke doseringsregimet godkjent for ungdom, 200 mg kvar andre veke. Prisen for 200 mg og 300 mg pakningane er lik og kostnaden for behandling med dette regimet tilsvarer kostnaden for behandling av vaksne.

4 DISKUSJON

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerheit og kostnader ved bruk av dupilumab ved alvorleg atopisk dermatitt hos barn i alderen 6 til 11 år. Oppdaterte behandlingstilrådingar er nyleg publisert, og tilrådingane for barn tilsvarer dei for vaksne med unntak av krav til å ha forsøkt systemisk behandling. Den kliniske ekspertten Legemiddelverket har kontakta, fortel at det sjølvstilt vil vere eit krav at pasienten har forsøkt topikale steroid i adekvat styrke, adekvat mengde og adekvat lengde. I tillegg bør pasienten ha forsøkt lysbehandling, så langt dette er praktisk mogleg. Ved oppstart av behandling med dupilumab, vil samtidig bruk av topikale steroid vere forventa. Eit viktig mål med dupilumabbehandling vil vere redusert behov for smørjing med topikale steroid, og at det kan vere nok å smøre seg to gonger i veka i staden for kvar dag. Det er samtidig forventa at behovet for hyppig smørjing med fuktigheitskremar vil bli redusert, noko som truleg vil påverke livskvaliteten til både pasienten og pårørande og frigje fritid.

Effektdata frå LIBERTY AD PEDS er i stor grad samanfallande med den effekten som er sett av dupilumab i dei eldre pasientpopulasjonane. Det er ein klinisk relevant placeborespons, men som Legemiddelverket har påpeikt i tidlegare metodevurderingar for dupilumab, kan denne placeboresponsen truleg delvis knytast til effekten av tett oppfølging frå helsepersonell i ein studiesetting og ekstra motivasjon til å bruke topikal behandling. I tillegg til signifikant betre EASI- og IGA-respons i dupilumabarmen, er det med tre ulike verkty vist signifikant betring i søvn. Halvparten av pasientane i dupilumabarmen opplevde minst 4 poeng betring i kløe, mot ein av ti pasientar i komparatorarmen. Begge desse parametrane er viktige i vurdering av behandlingseffekt, og betyr mykje for livskvaliteten til både barnet og dei pårørande. Ingen nye biverknader vart sett i denne pediatrike AD populasjonen, og sikkerheitsprofilen ser ut til å vere lik den som er sett i vaksne og ungdom.

Det er vanskeleg å fastslå forventa ressursbruk. Det finst ingen gode tal på kor mange pasientar som vil vere aktuelle for behandling, eller kor mange som vil få kva doseringsregime. Kostnadene for behandling for barn over 60 kg vil vere det same som for vaksne (300 mg kvar 2 veke), og om lag halvparten for pasientar under 60 kg (300 mg kvar 4 veke). For pasientar under 60 kg kan dosering som for ungdom vere aktuelt (200 mg kvar 2 veke). Om ein tar utgangspunkt i førekomst av alvorleg AD i Danmark, vil rundt 40 norske barn vere aktuelle for dupilumabbehandling. I samband med metodevurderinga av dupilumab til ungdom (12-18 år) vart det estimert rundt 20 aktuelle pasientar. Kor mange av dei aktuelle pasientane som vil ønske å ta i bruk denne behandlinga, og som ikkje har ev. kontraindikasjonar, er uvisst.

Statens legemiddelverk, xx-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutreiar
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Folkehelseinstituttet. Hva er forekomsten av astma, allergisk rhinitt og atopisk eksem blant barn, unge og voksne? In: Helsedirektoratet, editor. 2019.
2. Lloyd-Lavery A, Solman L, Grindlay DJC, Rogers NK, Thomas KS, Harman KE. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):370-5.
3. Yang EJ, Sekhon S, Sanchez IM, Beck KM, Bhutani T. Recent Developments in Atopic Dermatitis. *Pediatrics.* 2018;142(4).
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England).* 2016;387(10023):1109-22.
5. Rehbinder EM, Sandvik LF, Saunes M. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. In: Norsk forening for dermatologi og venerologi, editor. 2019.
6. Lene Frøyen Sandvik, Tonje Reier-Nilsen, Rehbinder EM. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem hos barn og voksne - versjon 2.02021. Available from: https://www.legeforeningen.no/contentassets/44d1f97a8bb343488cab310fad952026/_anbefalinger-v-2.0-biologisk-behandling-ad-voksne-og-barn-150421.pdf.
7. EMA. European Public Assessment Report for Dupixent - Extension of indication variation assessment report. 2020.
8. 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%20metodevudering.pdf].
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år (ID2019_082) og Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år (ID2019_015). 2020.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Dupixent. 2021.
11. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
12. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2020.
13. 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.
14. 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.
15. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):443-56.
16. 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.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



Comment to report ID2020_036 Dupixent AD Child (29.04.2021)

Introduction

Dupixent (dupilumab) is the first targeted, fully human monoclonal antibody indicated for the treatment of (moderate-to-) severe atopic dermatitis (AD) in patients aged 6 years and older who are candidates for systemic therapy, and is already reimbursed in most markets for adults and adolescents with moderate-to-severe AD. Dupixent was EMA-approved for children 6-11 years in November 2020 (1).

Dupixent provides safe, rapid, sustained, and clinically meaningful long-term improvements in itch, skin lesions, infections, and QoL and reductions in sleep disturbances, by inhibiting key and central signaling pathways that drive the underlying persistent type 2 inflammatory disease.

Dupixent has favorable long-term safety and tolerability and does not require laboratory monitoring.

Comments

Unmet need

Best supportive care for children with severe AD includes off-label usage of cyclosporine A (CsA) and methotrexate (MTX). The risk of serious adverse events associated with CsA and MTX, and the lack of high-level evidence for long-term efficacy makes them especially inappropriate for this age group (2). Systemic treatments are offered only as a last resort for the most intractable cases (3), resulting in a large unmet need for children whose disease is inadequately controlled with topical therapy.

Dupixent as a treatment option for pediatric patients is included in the latest ETFAD position paper and the ETFAD expert group expects that most systemic treatment of children and adolescents will shift to Dupixent, once the expected license for children is obtained (4).

Safety and efficacy

Dupixent is shown to be a safe treatment alternative for children with severe AD (5). The safety profile for children 6-11 years of age at 52 weeks follow-up is consistent with the established Dupixent safety profile for adults and adolescents (6).

Norwegian clinical experts confirm the importance of effect on itch, but also emphasize that improvements in the skin (i.e. lesions) are just as important for the overall clinically meaningful improvements seen in patients on Dupixent.

Adherence to Dupixent treatment is easy to achieve in children since it is given as a subcutaneous treatment by caregiver/parents once a month/every other week. Fear of syringes (sprøyteskrekk) is a subjective measure. For many, a subcutaneous treatment by caregiver/parents once a month/every other week may be a favorable treatment alternative to having the child swallow a pill every day.

3-year data from an ongoing open label extension (OLE) study in adults with AD shows a continuous safety profile and sustained efficacy of Dupixent (7). These safety and efficacy results support Dupixent as a continuous long-term treatment for adults with moderate-to-severe AD, and are further supported by long term data from the OLE-study in adolescents (8) and children (6,9) with AD. 2-year real world evidence (RWE) data from the Dutch BioDay registry shows long drug survival of Dupixent in a large cohort of difficult-to-treat atopic dermatitis patients (10).



Type 2 inflammation has been identified as a key driver of the pathogenesis of various diseases such as atopic dermatitis, asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) (11). A recent publication has demonstrated an improvement of asthma and sinonasal outcomes in Dupixent-treated adults with moderate to severe AD (12). Long-term use of Dupixent was well tolerated and showed sustained efficacy in asthma patients up to 96 weeks in an open-label extension (OLE) study (13). RWE data from both France and Germany shows similar results (14,15).

Long-term data and real-world evidence show sustained efficacy and low rate of discontinuation of Dupixent, as well as a continuous safety profile. This assumption is confirmed by Norwegian clinical experts who have experience with Dupixent treatment.

Manageable budget impact and clinical guidelines

The manageable budget impact of Dupixent should be compared to the whole picture of the alternative such as sustained effect, adverse events-, blood monitoring-, loss of adherence costs, etc.

The Norwegian Association for Dermatology and Venereology (NFDV) has developed a clinical guidance for use of biologics in AD, now updated with specific recommendations for adolescents and children (6-11 years) (16).

References

1. EMA. Dupixent EPAR. 2021 Jan 22; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
2. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):774-774.e6.
3. Wollenberg A, Ehmann LM. Long Term Treatment Concepts and Proactive Therapy for Atopic Eczema. *Ann Dermatol*. 2012 Aug;24(3):253-60.
4. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Nov 17;
5. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-93.
6. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF. Long-Term Efficacy and Safety Data of Dupilumab in a Phase 3, Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE) in Patients Aged ≥ 6 to < 12 Years With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster Presented at the 2021 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 2021;
7. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug;21(4):567-77.
8. Cork MJ, Thaçi 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*. 2020 Jan;182(1):85-96.
9. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2020 Sep 24;
10. Spekhorst LS, Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Kamsteeg M, Oosting AJ, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2376-9.
11. Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jan;16(1):8.
12. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Blauvelt A, et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1212-1223.e6.
13. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Tohda Y, Langton D, et al. Late Breaking Abstract - Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. *Eur Respir J [Internet]*. 2020 Sep 7 [cited 2021 Mar 15];56(suppl 64). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/4613
14. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez A-S, Berger P, De Blay F, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;50(7):789-98.
15. Mümmler C, Munker D, Barnikel M, Veit T, Kayser MZ, Welte T, et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1177-1185.e4.
16. NFDV. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem hos barn og voksne. 2021; Available from: https://www.legeforeningen.no/contentassets/44d1f97a8bb343488cab310fad952026/_anbefalinger-v-2.0-biologisk-behandling-ad-voksne-og-barn-150421.pdf