



Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_005 - Tralokinumab til
behandling av moderat til alvorlig
atopisk dermatitt hos voksne som er
kandidater for systemisk behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-03-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV ADTRALZA

Hva er Adtralza?

Adtralza er et biologisk legemiddel som gis ved injeksjoner under huden (subkutane injeksjoner). Adtralza brukes til å behandle voksne med atopisk eksem, og det kan brukes hos de som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av behandling med fuktighetskrem og kremer som inneholder kortison eller kalsinevrinhemmer. Adtralza virker gjennom å hemme et protein, interleukin-13, som er involvert i betennelsesprosessen ved atopisk eksem.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva er atopisk eksem? Du kan lese om atopisk eksem på [NHI.no](#) [[Atopisk eksem](#)]

Hvor alvorlig er sykdommen?

Atopisk eksem gir sterk kløe, tørr og rød hud med hevelse og små blemmer når eksemet blusser opp. Atopisk eksem kan derfor føre til en betydelig redusert livskvalitet, med sterk kløe, søvnforstyrrelser og smerter. Det er mange faktorer som påvirker sykdommen, og som gjør at alvorligheten av sykdommen varierer over tid.

Hvem kan få behandling med Adtralza?

I Norge er det pasienter med alvorlig atopisk eksem som ikke har fått god nok effekt eller som ikke har tolerert minst en tidligere systemisk behandling (tabletter eller sprøyter), som vil være aktuelle for behandling med Adtralza. Det er i dag om lag 1000 pasienter som har alvorlig atopisk eksem og som oppfyller kravene til å kunne få behandling med Adtralza eller lignende legemidler.

Hvilken nytte har Adtralza?

Adtralza hemmer aktiviteten til interleukin 13. Dette proteinet spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen ved atopisk eksem. Gjennom å stoppe funksjonen til interleukin-13 demper Adtralza betennelsen og bedrer sykdomsbildet hos en del av pasientene med atopisk eksem. Dette kan gi mindre symptomer og bedre livskvalitet.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Adtralza ved atopisk eksem er undersøkt i flere kliniske studier, deriblant studiene ECZTRA 3 og ECZTRA 7. I de kliniske studiene ble pasientene trukket til å få behandling enten med Adtralza eller med placebo (juksemedisin), i tillegg til kortisonkrem.

Etter 16 uker hadde 56 % (ECZTRA 3) og 64 % (ECZTRA 7) av pasientene som fikk Adtralza en bedring på minst 75 % av sine symptomer, sammenlignet med 36 % (ECZTRA 3) og 50 % (ECZTRA 7) av pasientene som kun fikk behandling med placebo. Effekten ble studert i opptil 32 uker.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert de sentrale kliniske studiene av Adtralza. Studiene viser at Adtralza har effekt på viktige symptomer ved atopisk eksem i det tidsrommet som er studert, altså minst i 32 uker. Samtidig er det mange andre faktorer som påvirker sykdommen, og som gjør at alvorligheten av sykdommen varierer over tid. Vi vet lite om langtidseffekten av Adtralza.

Hva koster Adtralza?

Sykehusinnkjøp vurderer kostnadene ved bruk av Adtralza til behandling av pasienter med atopisk eksem. Dette vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I denne saken har Legemiddelverket ikke vurdert forholdet mellom nytten og kostnaden av Adtralza. Det er kun med utgangspunkt i de kliniske studiene av Adtralza og med hjelp av en norsk kliniker vurdert om det er sannsynlig at det nye legemiddelet er like bra og trygt som de legemidlene som brukes i dag i norsk klinisk praksis.

Hvem avgjør om Adtralza skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i denne saken er å vurdere om Adtralza har lignende effekt og er like trygg å bruke som de medisinene som allerede er i bruk til behandling av atopisk eksem. Sykehusinnkjøp vurderer kostnadene. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fattet den endelige beslutningen om Adtralza blir innført til bruk i norske sykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV ADTRALZA.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 ATOPISK DERMATITT	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ATOPISK DERMATITT	9
1.4.1 <i>Behandling med tralokinumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandling av alvorlig atopisk dermatitt i norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av tralokinumab i behandlingstilbudet</i>	11
1.4.4 <i>Komparator</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	14
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR	20
3.4 UTFALLSMÅL	21
3.4.1 <i>Effekt</i>	21
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	23
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	26
REFERANSER.....	28
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	30

LOGG

Bestillings-ID:	ID2021_005
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	LEO Pharma
Preparat:	Adtralza
Virkestoff:	Tralokinumab
Indikasjon:	Til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling
ATC-nr:	D11AH07
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet evt. indikasjonsutvidelsen	17-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	27-04-2021
Klinikere kontaktet for første gang	21-01-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-08-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20-10-2021, 17-02-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	05-11-2021, 11-03-2022
Rapport ferdigstilt:	28-03-2022
Saksbehandlingstid:	333 dager hvorav 37 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 296 dager.
Saksutredere:	Nils Gunnar Løvsletten
Kliniske eksperter:	Sonali Rathour Hansen
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.	

ORDLISTE

AE	Adverse event (uønsket hendelse/bivirkning)
APT	Absolutt prognosetap
CIR	Ciclosporin inadequate response
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area Severity Index
EASI50/75/90	Minst 50/75/90 % reduksjon i EASI-skår
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
IGA	Investigators global assessment
ITC	Indirekte sammenligning
NMA	Nettverksmetaanalyse
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
Q2W	Annenhver uke
RD	Risk difference
RR	Risk ratio
SAE	Serious AE (alvorlig uønsket hendelse/bivirkning)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SLR	Systematisk litteratursøk
TCS	Topikale steroider

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes tralokinumab (Adtralza) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling. Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon fra LEO Pharma og gjennomført en forenklet metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av tralokinumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([ID2021_005](#)).

Den generelle kliniske effekten av tralokinumab til behandling av AD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse 17.06.2021 med følgende godkjente indikasjonsordlyd: «moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling». Preparatet har ingen flere godkjente indikasjoner.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av tralokinumab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 ATOPISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. Sykdommen har en kompleks patogenese, hvor både genetisk disposisjon og miljø spiller en sentral rolle i utviklingen av sykdommen. De fleste av pasientene debuterer med symptomer i det første leveåret, og 70 % av pasientene vil vokse av seg sykdommen før voksen alder. Det er estimert at mellom 2 og 10 % av voksne har AD, og mellom 10 og 20 % av disse har moderat til alvorlig AD (1, 2). Sykdommen kjennetegnes av en rød og inflammatorisk (ofte tjukk og læraktig) hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å holde på fuktighet, og redusert barrierefunksjon. Sykdommen fører med seg et relativt stort tap av livskvalitet, med sterk kløe, søvnforstyrrelser og smerter. Pasienter med AD har videre forhøyet risiko for utvikling av andre allergiske tilstander som matallergier og astma, men også forhøyet risiko for utvikling av psykiatriske komorbiditeter (1).

Det finnes ingen objektive tester eller histologiske markører for AD, og diagnosen baseres derfor på en klinisk vurdering. I norsk klinisk praksis blir det brukt ulike diagnostiske verktøy for å vurdere alvorlighetsgraden og effekt av behandling. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utarbeidet kriterier for bruk av biologiske legemidler/JAK-hemmer, der krav til alvorlighetsgrad er satt til EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 . NFDV skriver i sin veileder at plagene og alvorlighetsgraden av AD kan variere. AD kan ha et fluktuerende forløp, og pasienten bør ha hatt alvorlig

¹ Eczema Area and Severity Index

² Patient Oriented Eczema Measure

³ Dermatology Life Quality Index

grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder. Videre kan EASI-kravet fravikes i helt spesielle tilfeller (3).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det er i tidligere metodevurderinger for samme indikasjon vurdert at om lag 1000 pasienter oppfyller kravene til alvorlig atopisk dermatitt slik de er spesifisert i behandlingskriteriene til NFDV og i anbudet for TNF BIO 2206b (4, 5).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom LEO Pharma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av tralokinumab sammenlignet med dagens behandling, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av voksne med alvorlig atopisk dermatitt har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 9,6 QALYs (6).

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG ATOPISK DERMATITT

1.4.1 Behandling med tralokinumab

- Indikasjon

Til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

- Virkningsmekanisme

Tralokinumab er et humant monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til interleukin 13 (IL-13) og hemmer dets interaksjon med IL-13-reseptorer. IL-13 er en viktig driver av type 2-inflammasjonssykdom hos mennesker, som atopisk dermatitt. Ved å hemme IL-13-signalveien reduseres mange av mediatorene for type 2-inflammasjon, og immunresponsen bremses.

- Dosering

Tralokinumab 300 mg (to injeksjoner à 150 mg) administreres subkutan annenhver uke (Q2W). Ved oppstart blir det gitt en startdose på 600 mg (fire injeksjoner à 150 mg).

Etter 16 uker med behandling kan forskrivende lege etter eget skjønn vurdere dosering hver fjerde uke hos pasienter som oppnår klar eller nesten klar hud. Sannsynligheten for å opprettholde klar eller nesten klar hud kan være lavere ved dosering hver fjerde uke.

Man bør vurdere å avslutte behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling. Noen pasienter med delvis respons i startfasen kan oppleve ytterligere forbedring ved fortsatt behandling annenhver uke ut over 16 uker.

Tralokinumab kan brukes med eller uten topiske kortikosteroider. Bruk av topiske kortikosteroider, når det er hensiktsmessig, kan forsterke den generelle effekten.

- Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, allergisk konjunktivitt, konjunktivitt og eosinofili.

Det henvises til preparatomtalen til Adtralza for ytterligere informasjon og beskrivelse av tralokinumab (7).

1.4.2 Behandling av alvorlig atopisk dermatitt i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for atopisk dermatitt (AD) utarbeidet av Helsedirektoratet. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, oppdatert i september 2021 (3). Fuktighetskremer og topikale kortikosteroider (TCS) er grunnleggende i behandlingen av AD. Videre kan også topikale kalsinevrin-hemmere benyttes. Dupilumab (Dupixent) og baricitinib (Olumiant) er de eneste systemiske behandlingene (biologisk legemiddel og småmolekylær JAK-hemmer) som er besluttet innført av Beslutningsforum for behandling av alvorlig⁴ atopisk dermatitt i norsk klinisk praksis per 01-02-2022 (8, 9). Beslutning om innføring ble basert på at behandlingen gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem⁵, utarbeidet av NFDV. Følgende anbefalinger ble lagt til grunn:

Biologiske legemidler/ JAK-hemmer skal forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller et privat ideelt sykehus med avtale med et regionalt helseforetak med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

- 1. Krav til alvorlighet: EASI-skår ≥ 21 , POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 .*
- 2. Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3. Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1. Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

I Norge er det anbudskonkurranse på det aktuelle sykdomsområdet som er forvaltet av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler. Anbudet, TNF BIO 2206b, er delt etter sykdomsgrupper, og det foreligger en vurdering

⁴ Metodevurderingene er gjort basert på studiepopulasjonen moderat og alvorlig

⁵ NFDV-veileder oppdatert 15.09.2021 til å inkludere JAK-hemmer

av klinisk faglig likeverdighet for legemidlene som inngår. Det rimeligste legemidlet i nevnte anbud anbefales som førstevalg hos nye pasienter (10).

Tabell 1: LIS-anbefaling for pasienter med alvorlig AD per 01-02-2022.

Alvorlig atopisk dermatitt hos voksne (≥18 år)

Produkt	Dosering	Adm. form
Baricitinib** Olumiant	4 mg én gang daglig.	Tabl.
Dupilumab* Dupixent	≥ 60 kg: 600 mg ved oppstart, etterfulgt av 300 mg annenhver uke.	S.c.
Dupilumab* Dupixent	< 60 kg: 400 mg ved oppstart, etterfulgt av 200 mg annenhver uke.	S.c.

*Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 24.02.2020 gjeldene for dupilumab (Sak 016-2020)

**Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 14.12.2020 gjeldene for olumiant (Sak 116-2020).

1.4.3 Plassering av tralokinumab i behandlingstilbudet

Tralokinumab er nytt et biologisk legemiddel til behandling av moderat til alvorlig AD. Dette er samme bruksområde som for dupilumab og baricitinib. Bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmer er i dag begrenset til pasienter med alvorlig AD som definert i anbefalingene til NFDV. Basert på godkjent indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger vil tralokinumab kunne benyttes til samme pasientpopulasjon, dvs. pasienter med alvorlig AD.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er dupilumab og baricitinib. Dette er legemidlene som inngår i legemiddelanbudet for behandling av alvorlig AD. Dupilumab har tidligere blitt vurdert som kostnadseffektiv for samme pasientpopulasjon, og var også komparator i metodevurderingen av baricitinib til behandling av alvorlig AD (4). Siden både dupilumab og tralokinumab er biologiske legemidler med overlappende virkningsmekanisme, samme administrasjonsform og lignende bivirkningsprofil anser Legemiddelverket at dupilumab er den mest relevante komparatoren i denne metodevurderingen. Dette støttes av en kliniker Legemiddelverket har kontaktet.

1.4.4.1 Behandling med dupilumab

- Indikasjon

Dupilumab er indisert for behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Dupilumab er også indisert til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra og med 6 til 11 år, som er aktuelle for systemisk

behandling. Dupilumab har i tillegg godkjent indikasjon innenfor behandling av astma og kronisk rhinosinusitt med nasal polypose.

- **Virkningsmekanisme**

Dupilumab er et monoklonalt antistoff som hemmer de inflammatoriske type 2 cytokinene interleukin (IL)-4 og IL-13 og bremser immunresponsen knyttet til allergiske reaksjoner.

- **Dosering**

Dupilumab 300 mg administreres subkuttant hver 2. uke (Q2W). Ved oppstart blir det gitt 2 doser (600 mg).

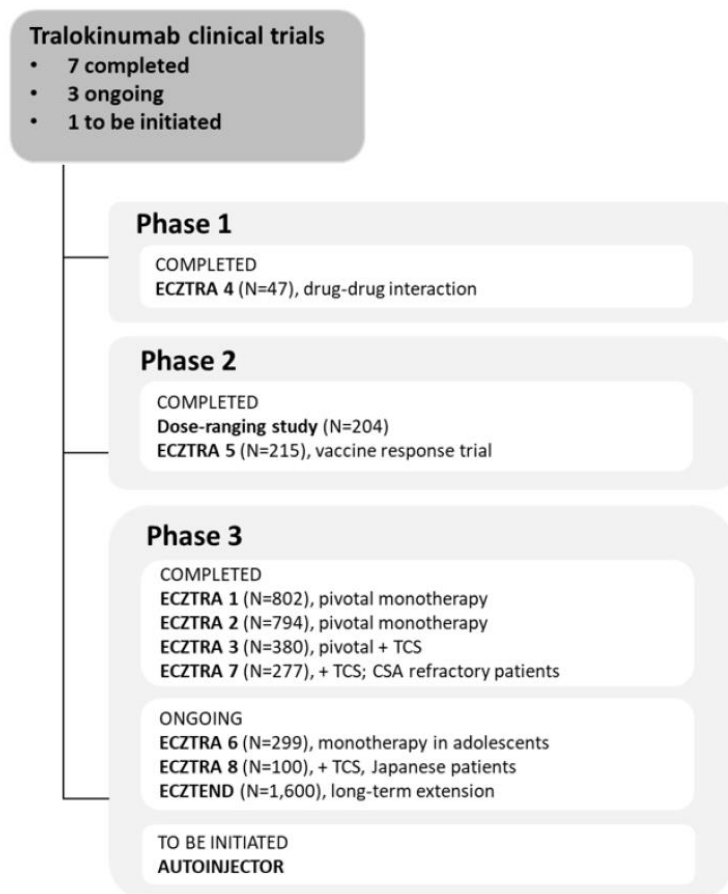
- **Bivirkninger**

De vanligste rapporterte bivirkningene av dupilumab er reaksjon på injeksjonsstedet (inkl. erytem, ødem, kløe, smerter og hevelse), eosinofili, konjunktivitt, oral herpes og artralgi.

Det henvises til preparatomtalen til Dupixent for ytterligere informasjon og beskrivelse av dupilumab (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Effekten av tralokinumab i monoterapi og i kombinasjonsterapi med TCS hos voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) er studert i fire kliniske fase 3-studier, ECZTRA 1, 2, 3 og 7. Studiene som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse var studiene ECZTRA 1-3. ECZTRA 7-studien var en randomisert placebokontrollert fase 3-studie av tralokinumab hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med, eller hadde kontraindikasjon for bruk av ciklosporin (CIR-populasjon). Ettersom tralokinumab vil være aktuell hos pasienter som tidligere har forsøkt minst en tidligere systemisk behandling for AD i norsk klinisk praksis (CIR-populasjon), anses ECZTRA 3 og ECZTRA 7-studiene som de mest relevante kliniske studiene for denne metodevurderingen. En oversikt over studier med tralokinumab er oppsummert i Figur 1.



CSA, Cyclosporine A; TCS, Topical corticosteroid

Figur 1: Kliniske studier med tralokinumab i mono- og eller kombinasjonsterapi. Kilde: LEO Pharma

Det foreligger ikke studier som direkte sammenligner effekten av tralokinumab mot aktiv behandling. LEO Pharma har derfor gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere randomiserte, kontrollerte studier i pasientpopulasjoner med moderat til alvorlig AD, og har i tillegg sendt inn en indirekte sammenligning (ITC) og en nettverksmetaanalyse (NMA) som sammenligner effekt og sikkerhet av tralokinumab med dupilumab hos CIR-populasjonen.

Legemiddelverket har basert metodevurderingen på ECZTRA 3 og ECZTRA 7-studiene og innspill fra en klinisk ekspert, og har ikke vurdert innsendt ITC og NMA.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Relevante, innsendte studier.

Studie	ECZTRA 3 (12)	ECZTRA 7 (13)
Design	Fase III randomisert dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroider	Fase III randomisert multisenter, dobbelblindet, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroider
Populasjon	Moderat til alvorlig AD hos voksne pasienter N=380	Alvorlig AD hos voksne pasienter som har svikta på eller er intolerante for ciklosporin N=275
Intervensjon	Tralokinumab 300 mg Q2W (n=253) CIR-Subgruppe (n=119)	Tralokinumab 300 mg Q2W (n=138)
Komparator	Placebo (n=127) CIR-subgruppe (n=62)	Placebo (n=137)
Primære utfallsmål	Uke 16: EASI75 IGA 0 eller 1	Uke 16: EASI75
Sekundære utfallsmål	Uke 16: EASI 90, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 ; Endring i DLQI, SCORAD, POEM	Uke 16: EASI 90, IGA 0-1, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 , Endring i DLQI, SCORAD og POEM
Oppfølgingstid	32 uker	26 uker

AD, atopisk dermatitt; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area Severity Index; IGA, Investigators global assessment; NRS, Numeric Rating Scale; POEM, Patient Oriented Eczema Measure; Q2W, dosering annenhver uke; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

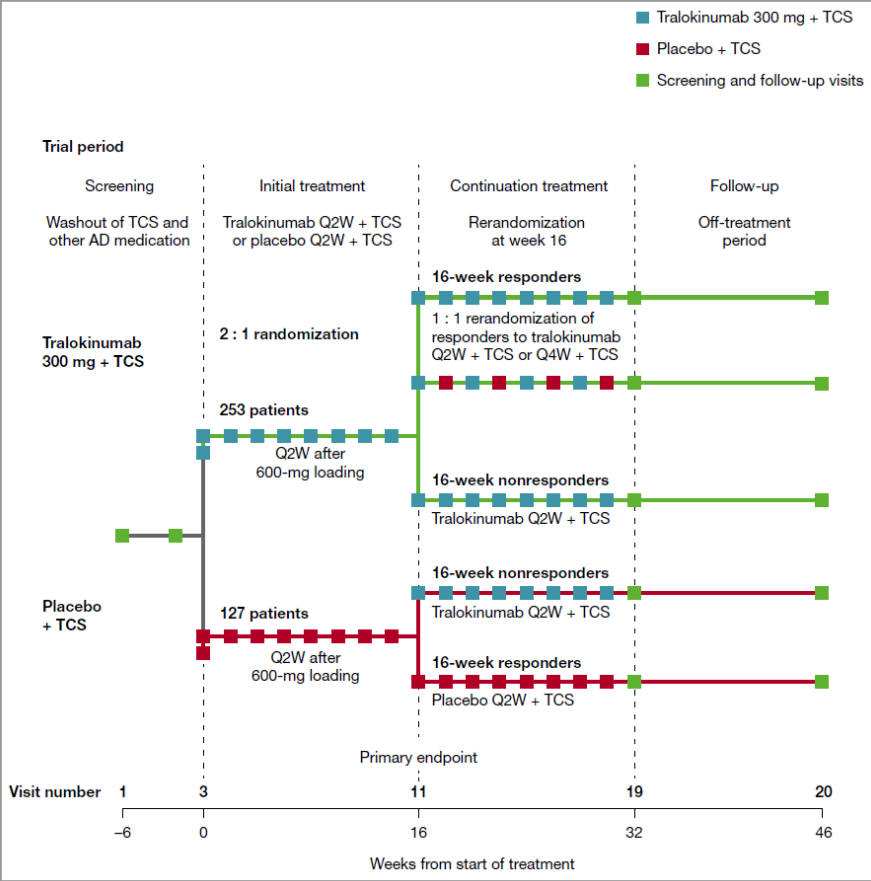
Både ECZTRA 3 og ECZTRA 7 inkluderte samtidig behandling med TCS. TCS-regimet var standardisert og likt i begge studiene. Studiedeltagerne ble instruert til å påføre et tynt lag mometasonfurat 0,1 % krem (gruppe 3 steroid, potent) etter behov en gang daglig på områder med aktive lesjoner (maksimalt 3 uker). Fuktighetskrem ble anbefalt å bruke to ganger daglig fra 14 dager før randomisering og ut studieperioden.

ECZTRA 3

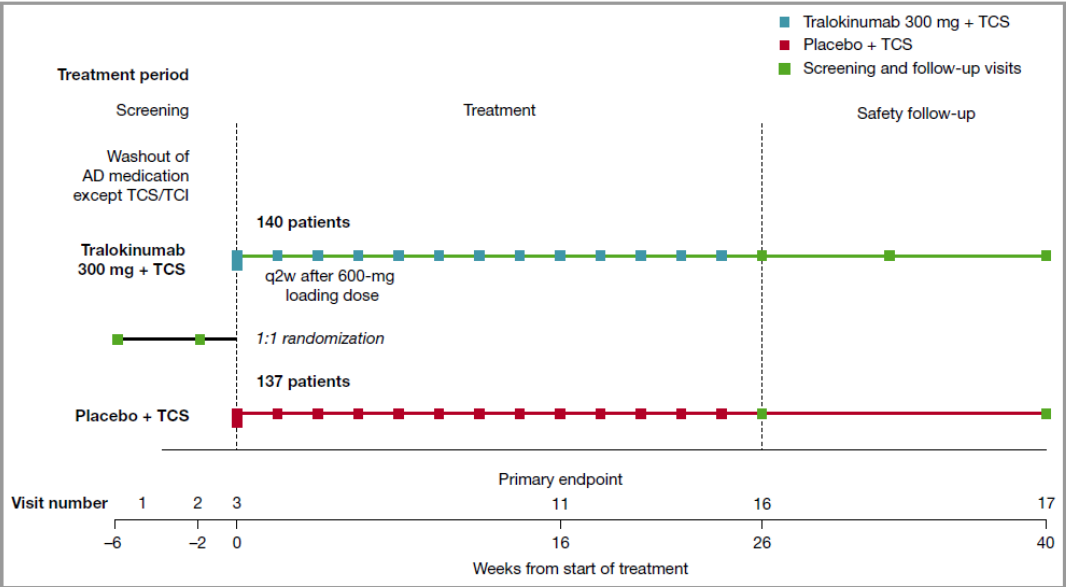
ECZTRA 3-studien inkluderte voksne pasienter med moderat til alvorlig AD, og var lagt til studiesentre i Europa og i Nord-Amerika. Etter en utvaskingsperiode (washout) på 2-6 uker, avhengig av tidligere behandling, ble pasienter randomisert 2:1 til å få behandling med tralokinumab 300 mg eller placebo annenhver uke (Q2W), i tillegg til TCS. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighet av sykdommen (IGA) og etter geografisk region. Etter 16 uker ble pasienter som oppnådde klinisk respons med tralokinumab, definert som IGA 0/1 eller EASI75 (primærutfallsmål), re-randomisert 1:1 til tralokinumab Q2W+TCS eller tralokinumab Q4W+TCS. Pasienter som hadde effekt av placebo Q2W+TCS fortsatte på samme behandling. Pasientene som ikke nådde primærendepunktet ved uke 16, fikk behandling med tralokinumab Q2W + TCS. Akutt symptomlindrende terapi (TCS eller systemisk behandling) var tillatt for å kontrollere uhåndterlige symptomer ved AD, og slik behandling var opp til den ansvarlige utprøver. Viktige sekundære utfallsmål inkluderte EASI90, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 , endring i DLQI, SCORAD og POEM. Se figur 2 for en oppsummering av studiedesignet til ECZTRA 3.

ECZTRA 7

ECZTRA 7-studien inkluderte voksne pasienter med alvorlig AD som hadde svikta på, eller var intolerant for ciklosporin. Alle utprøvningsstedene var lagt til Europa. Studien inkludert en utvaskingsperiode på 2-6 uker for AD-legemidler, foruten TCS eller topikale kalsinevrinhemmere. Bruken av TCS, uansett styrke, var tillatt, men ikke obligatorisk. Rundt 25 % av studiedeltagerne rapporterte om pågående bruk av TCS ved baseline. Pasienter ble randomisert 1:1 til å få behandling med tralokinumab Q2W+TCS eller placebo Q2W+TCS i 26 uker. Akutt symptomlindrende terapi var tillatt for å kontrollere uhåndterlige AD-symptomer, og det var opp til den ansvarlige utprøver hvilken behandling som ble gitt. Pasienter som fikk behandling med systemiske kortikosteroider, eller NSAIDs stoppet behandling med studiebehandling, men kunne starte opp igjen behandling hvis det ble vurdert som hensiktsmessig av ansvarlig kliniker. Primærutfallsmålet var EASI75 ved uke 16. Viktige sekundære utfallsmål omfattet EASI90, IGA 0/1, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 , endring i DLQI, SCORAD og POEM. Se figur 3 for en oppsummering av studiedesignet til ECZTRA 7.



Figur 3: Studiedesign ECZTRA 3



Figur 2: Studiedesign ECZTRA 7

Studier som pågår*Tabell 3: Oversikt over pågående, innsendte studier. Kilde: LEO Pharma*

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date – Expected end date
ECZTRA 6 NCT03526861	To evaluate the efficacy of tralokinumab vs placebo in treating adolescent subjects (age 12 to <18 years) with moderate-to-severe AD	Tralokinumab (in 2 doses and 2 injection regimens)	Placebo	Primary: IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at Week 16 EASI75 at Week 16	Start date: June 19, 2018 Estimated completion date: February 20, 2021
ECZTEND NCT03587805	To evaluate the long-term safety of tralokinumab Secondary: To evaluate the efficacy of tralokinumab given as continuous treatment, re-treatment or introduced for the first time in tralokinumab-naïve subjects	Tralokinumab 300mg Q2W following an initial loading dose of 600mg	None	Primary: Number of adverse events from the baseline through the last treatment visit (up to Week 142)	Start: September 18, 2018 Estimated completion: June 28, 2024

3 PICO⁶

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Tralokinumab har godkjent indikasjon til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. I norsk klinisk praksis vil behandling med tralokinumab være aktuell til behandling av pasienter med alvorlig AD, etter de samme kriteriene som regulerer bruken av dupilumab og baricitinib. Det vil si at behandlingen gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem (3), utarbeidet av NFDV.

Følgende startkriterier gjelder, og alle skal være oppfylt:

1. *Krav til alvorlighet: EASI-skår ≥ 21 , POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 .*
2. *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
3. *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Innsendt klinisk dokumentasjon

ECZTRA 3 og ECZTRA 7 inkluderte til sammen 655 pasienter med moderat eller alvorlig AD. Gjennomsnittsalderen lå rundt 38 år, og rundt 60 % av studiedeltagerne var menn. Pasientene måtte ha en EASI-skår på minst 16 (ECZTRA 3) eller 20 (ECZTRA 7), IGA-skår på minst 3 og BSA på minst 10 %. ECZTRA 7-studien inkluderte kun pasienter med alvorlig AD som hadde svikta på eller var intolerant for ciklosporin (CIR-populasjonen). Til forskjell besto studiepopulasjonen i ECZTRA 3 av pasienter med moderat til alvorlig AD, og litt under halvparten kunne klassifiseres som CIR-populasjon. For en fullstendig oversikt over baseline pasientkarakteristika henvises det til de publiserte vitenskapelige artiklene for ECZTRA 3 og ECZTRA 7 (12, 14). En sammenstilling av pasientkarakteristika er vist i tabell 4 nedenfor.

Legemiddelverkets vurdering

Startkriteriene utarbeidet av NFDV for behandling av alvorlig AD i norsk klinisk praksis skiller seg noe fra inklusjonskriteriene og definisjonen av alvorlig AD i de aktuelle studiene for tralokinumab. Det var ikke definerte grenser for POEM og DLQI-skår i inklusjonskriteriene i ECZTRA 3 og ECZTRA 7. Studiepopulasjonen i ECZTRA 3-studien var noe bredere enn NFDV-kriteriene, siden studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig AD. ECZTRA 7-studien inkluderte i utgangspunktet pasienter med alvorlig AD, noe som også gjenspeiles i høyere EASI-skår ved baseline (tabell 4). Basert på gjennomsnittsskår for relevante parametere i tabell 4 ser det likevel ut til at en vesentlig andel av studiepopulasjonene ville ha oppfylt NFDV-kriteriene. Legemiddelverket mener CIR-populasjonen er mest relevant for denne metodevurderingen siden tralokinumab vil kunne benyttes hos pasienter som tidligere har mottatt minst en tidligere systemisk behandling for AD ved innføring i norsk klinisk praksis. I ECZTRA 3-studien utgjorde CIR-populasjonen rundt 50 %. CIR-populasjonen utgjorde hele studiepopulasjonen i ECZTRA 7-studien. En kliniker Legemiddelverket

⁶ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

har kontaktet påpekte at det kan være forskjeller basert på etnisitet knyttet til sykdomsforløpet som både skyldes en kompleks patofysiologi, og et naturlig svingende sykdomsforløp. Derfor er et viktig moment at pasientpopulasjonen inkludert i de kliniske studiene reflekterer norsk klinisk praksis, også med tanke på geografisk og etnisk variasjon. I både ECZTRA 3 og ECZTRA 7 var utprøvningsstedene lagt til Europa og Nord-Amerika. I tidligere metodevurderinger av dupilumab til behandling av alvorlig AD fikk Legemiddelverket validert at studiepopulasjonen i de relevante kliniske studiene CAFE og CHRONOS var relevante for norsk klinisk praksis (se tabell 4) (6, 15). Pasientene inkludert i ECZTRA-studiene skiller seg lite fra pasientpopulasjonene inkludert i CAFE og CHRONOS, og anses å være overførbare til norsk klinisk praksis.

Tabell 4: Pasientkarakteristika ECZTRA 3 og ECZTRA 7 (tralokinumab), og for CAFE og CHRONOS (dupilumab). Kilde LEO Pharma

Study name		ECZTRA 3		ECZTRA 7		CAFE		CHRONOS	
Study design		DB phase III		DB phase III		DB phase III		DB phase III	
Patient population		Moderate to severe AD patients not adequately controlled with topical treatment		Severe AD patients, not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A (CSA).		Severe AD patients, not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A (CSA).		Moderate to severe adult AD patients not adequately controlled with topical treatment	
Intervention		Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Baseline population (N)		253	127	140	137	107	108	106	315
Males, %		49.4	66.1	58.6	60.6	60.7	63	58	61
Race	White, n (%)	203 (80.2)	85 (66.9)	137 (97.9)	135 (98.5)	104 (97.2)	104 (96.3)	74 (69.8)	208 (66)
	Black, n (%)	23 (9.1)	12 (9.4)	-	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.9)	19 (6)
	Asian, n (%)	17 (6.7)	24 (18.9)	-	1 (0.7)	2 (1.9)	2 (1.9)	29 (27.4)	83 (26.3)
Geographic region	Europe, %	-	-	100	100	100	100	-	-
	Japan, %	-	-	0	0	-	-	-	-
	Rest of world, %	-	-	0	0	-	-	-	-
Age (Years) Mean		39,8 (15,3)	37,7 (14,8)	36.8 (14.5)	36.1 (13.7)	37.5 (12.9)	38.9 (13.3)	39.6 (13.98)	36.6 (13.01)
Age (Years) Median		37	34	33.0	34.0	---	---	40.5	34
Baseline Scores	EASI, Mean	28.8 (12.0)	30.4 (12.8)	32.08 (11.5)	33.83 (13.5)	33.3 (9.3)	32.9 (10.8)	33.6 (13.3)	32.6 (12.9)
	SCORAD, Mean	66.95 (13.3)	68.86 (13.2)	70.18 (12.1)	70.84 (12.8)	68.6 (11.9)	67 (12.2)	69.3 (15.2)	66 (13.5)
	IGA, Mean	-	-	-	-	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)
	DLQI, Mean	17.6 (7.)	17.2 (7.2)	15.9 (6.5)	16.4 (6.3)	14.5 (7.6)	13.2 (7.6)	14.5 (7.3)	14.7 (7.4)
	Pruritus NRS, Mean	7.7 (1.5)	7.9 (1.5)	7.27 (1.5)	7.48(1.4)	6.6 (2.3)	6.4(2.2)	7.4 (1.7)	7.3 (1.8)
	BSA, Mean	47.6% (23.3)	49.0% (25.9)	54.1 (21.7)	55.2 (22.9)	56.1 (17.83)	55 (20.51)	59.5 (20.8)	56.9 (21.7)
	POEM, Mean	NR	NR	21.3 (5.1)	20.9 (5.7)	19.3 (6.2)	19.1 (5.9)	20.3 (5.7)	20 (6)

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med tralokinumab i henhold til godkjent preparatomtale (se kapittel 1.4.1). Tralokinumab kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider. Bruk av topikale kortikosteroider, når det er hensiktsmessig, kan forsterke den generelle effekten (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene med tralokinumab ble pasienter gitt en startdose på 600 mg, før de fikk 300 mg Q2W. Dette tilsvarer samme dosering som i preparatomtalen for tralokinumab (Adtralza). I ECZTRA 3-studien fikk halvparten (69 pasienter) av pasientene som nådde primærutfallsmålet ved uke 16 videre behandling med tralokinumab hver fjerde uke (Q4W).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at tralokinumab i norsk klinisk praksis vil bli benyttet i henhold til godkjent preparatomtale. Pasienter vil i hovedsak få behandling med tralokinumab Q2W. Etter 16 ukers behandling med tralokinumab kan forskrivende kliniker vurdere dosering Q4W hos pasienter som oppnår klar eller nesten klar hud. Det presiseres i preparatomtalen til Adtralza at sannsynligheten for å opprettholde klar eller nesten klar hud kan være lavere ved dosering Q4W.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Dupilumab (Dupixent) og baricitinib (Olumiant) er de eneste systemiske behandlingene (biologisk legemiddel og småmolekylær JAK-hemmer) som er besluttet innført av Beslutningsforum for behandling av alvorlig AD i norsk klinisk praksis per 01-02-2022. For ytterligere informasjon om dagens behandling og føringer knyttet til bruk av biologiske legemidler eller småmolekylære JAK-hemmere se kapittel 1.4.2. Valg av behandling vil reguleres av plasseringen i TNF BIO 2206b, og kliniske vurderinger knyttet til kjente risikofaktorer ved de ulike behandlingene.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene ble tralokinumab sammenlignet mot placebo.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at de legemidlene som inngår i TNF BIO 2206b er relevante komparatorer for pasienter med alvorlig AD som tidligere har forsøkt minst en tidligere systemisk behandling (se tidligere avsnitt i kap 1.4.4). Videre mener Legemiddelverket det er en svakhet med dokumentasjonen at tralokinumab ikke ble sammenlignet med en annen aktiv behandling i de kliniske studiene, spesielt når studieprogrammet omfatter flere studier, og siden LEO Pharma gjennom «scientific advice» fra EMA ble anbefalt å inkludere en aktiv studiearm.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

ECZTRA 3 og ECZTRA 7

Både pasienter inkludert i studiene ECZTRA 3 og ECZTRA 7 hadde en statistisk signifikant høyere respons for primærutfallsmålene EASI75 og IGA⁷ etter behandling med tralokinumab sammenlignet med placebo ved uke 16. I ECZTRA 3-studien viste de sekundære endepunktene EASI90, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 , DLQI og POEM en statistisk signifikant bedring til fordel for tralokinumab sammenlignet med placebo. For ECZTRA 7-studien viste resultatene en statistisk signifikant bedring for de sekundære endepunktene EASI90, reduksjon i kløe NRS ≥ 4 og POEM for tralokinumab sammenlignet med placebo. For de resterende sekundære utfallsmålene hadde pasienter randomisert til behandling med tralokinumab en numerisk bedre effekt sammenlignet med placebo (12, 14). Se tabell 5 og tabell 6 for en sammenstilling av resultatene fra ECZTRA 3 og ECZTRA 7.

Tabell 5: Resultater fra ECZTRA 3

Type of endpoint	Endpoint	TRA Q2W + TCS, N=252 %, (n/N)	Placebo + TCS, N=126 %, (n/N)	RD (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
Primary endpoints (week 16)	EASI75*	56.0 % (141/252)	35.7 % (45/126)	20.2 (9.8,30.6), p <0.001	NR
	IGA 0/1	38.9 % (98/252)	26.2 % (33/126)	12.4 (2.9, 21.9) p=0.015	NR
Secondary endpoints (week 16)	EASI90	32.9 % (83/252)	21.4 % (27/126)	11.4 (2.1, 20.7) p = 0.022	NR
	≥ 4 points reduction in Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)	45.4 % (113/249)	34.1 % (43/126)	11.3 (0.9, 21.6) p=0.037	NR
	≥ 4 points reduction in DLQI	83.5 % (207/248)	65.9 % (81/123)	17.6 (8.0; 27.1) p<0.001	NR
	≥ 4 points reduction in POEM	78.4 % (196/250)	59.3 % (73/123)	19.1 (8.9, 29.2) p<0.001	NR

⁷ Kun primærutfallsmål i ECZTRA 3

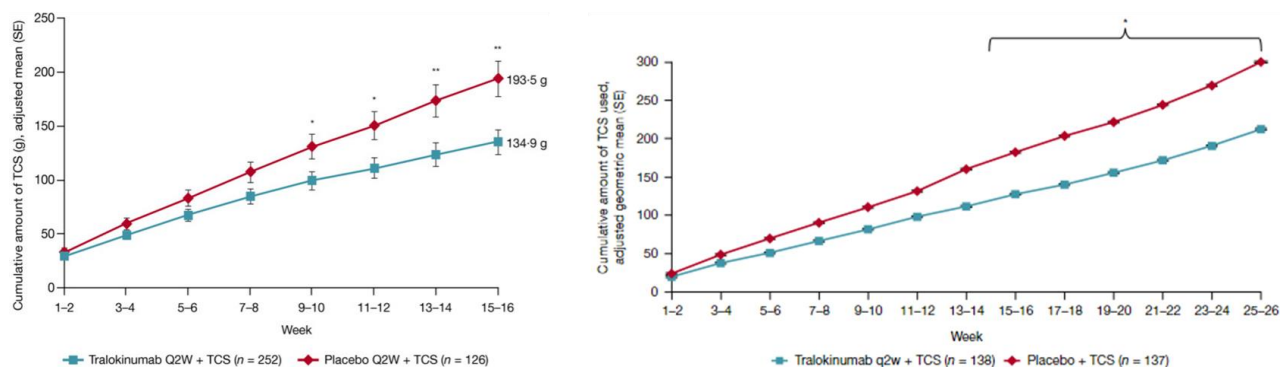
Tabell 6: Resultater fra ECZTRA 7

Type of endpoint	Endpoint	TRA Q2W + TCS, N=138	Placebo + TCS, N=137	RD (95% CI)	RR (95% CI)
Primary endpoint (week 16)	EASI75	64,2% (88,6/138)	50,5% (69,2/137)	14,1 % (2,5;25,7)	1,27 (1,03 - 1,56)
Secondary endpoints (week 16)	EASI90	41,1% (56,7/138)	40,2/137 (29,3%)	12,3 % (1,1;23,6)	1,40 (1,01 - 1,94)
	≥4 points reduction in Worst Daily Pruritus NRS (weekly average)	45,5% (61/134)	35,6% (48/135)	9,7% (-2;21,4)	1,28 (0,96 - 1,72)
	≥4 points reduction in DLQI	80,8% (107,5/133)	76,2% (101,3/133)	4,9 % (-4,8;14,6)	1,06 (0,94 - 1,20),
	≥4 points reduction in POEM	79,7% (107,6/135)	59,2% (79,3/134)	20,8 % (10,0;31,6)	1,35 (1,14 - 1,59)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener effektdata fra tilgjengelig dokumentasjon viser at behandling med tralokinumab resulterer i bedring av symptomer hos pasienter med moderat til alvorlig AD sammenlignet med placebo. Klinikerinnspill fra tidligere metodevurderinger for samme sykdomsområde (4) trekker frem at effekt på livskvalitet, med bedre søvn og mindre kløe, er en minst like viktig parameter som en ren reduksjon i EASI-skår. Klinikere påpekte at pasienter kan ha stor bedring i pasientrapporterte utfallsmål selv om objektiv respons er mindre tydelig. Isolert sett vil derfor resultater for EASI50, EASI70 og EASI90 alene være mindre viktig, siden disse ikke fanger opp bedring i livskvalitet og kløe. Legemiddelverket mener derfor det er gunstig at behandling med tralokinumab gir en bedring i både objektive og pasientrapporterte utfallsmål sammenlignet med placebo.

Felles for studiene av tralokinumab er en høy og klinisk relevant placeborespons. Den høye responsen i kontrollgruppene er sannsynligvis et resultat av både ekstra motivasjon til behandlingsetterlevelse med fuktighetskrem og topikale steroider, samt tettere oppfølging av helsepersonell når man er med i en klinisk studie. Dette har tidligere blitt diskutert i en annen metodevurdering (9), og viser potensialet og viktigheten av topikal behandling ved AD. I både ECZTRA 3 og ECZTRA 7 var det en betydelig forskjell i bruk av TCS mellom armene, hvor forbruket var signifikant lavere for pasienter behandlet med tralokinumab sammenlignet med kontrollgruppen (figur 4). Effekten observert i tralokinumab-armen kan derfor i noe mindre grad tilskrives effekten av TCS, sammenlignet med kontrollgruppen.



Figur 4: Forbruk av topikale steroider i henholdsvis ECZTRA 3 og ECZTRA 7 (12, 14).

Den observerte placeboresponsen i kontrollgruppen ligger også høyere for ECZTRA 3 og ECZTRA 7 sammenlignet med lignende studier av andre legemidler hos pasienter med moderat til alvorlig AD (4). Legemiddelverket mener mangel på optimalisering av behandling med TCS før randomisering, samt «washout»-periode på 2-6 uker før start på studielegemiddel kan være medvirkende årsaker til den observerte høyere placeboresponsen. Det har derimot ikke vært mulig å tallfeste betydningen av dette. Dette vurderes derfor som en usikkerhet med dokumentasjonsgrunnlaget for tralokinumab. Dette støttes av en kliniker Legemiddelverket har kontaktet. Det ble påpekt fra kliniker at studier med AD kjennetegnes av en høy placeborespons. Dette skyldes blant annet det naturlige svingende sykdomsforløpet til AD, hvor bedring og forverring av symptomer kan skje nokså spontant. Sykdommen vil derfor kunne påvirkes i positiv retning ved inklusjon i kliniske studier, noe som resulterer i økt motivasjon for behandlingsetterlevelse, mindre stress, og bedre oppfølging for den enkelte pasient. Dette gjør det derfor utfordrende å vurdere relativ effekt i studier av AD, spesielt med studier som har nokså kort varighet.

LEO Pharma har levert indirekte sammenligninger og en nettverksmetaanalyse, men mener skjevheter i kontrollgruppene gjør en slik analyse uegnet. ITC og NMA er ikke vurdert av Legemiddelverket.

Legemiddelverket har diskutert resultatene ECZTRA-studiene med en klinisk ekspert. Det trekkes frem at effektresultatene som rapporteres for tralokinumab i relevante studier ser ut til å ligge i samme område som for legemidlene som er inkludert i legemiddelanbudet TNF BIO 2206b for legemidler til behandling av alvorlig AD. Selv om kliniker kommenterer på en usikkerhet knyttet til en noe høyere respons i placebogruppen for studiene med tralokinumab, vil innføring og inklusjon av tralokinumab TNF BIO 2206b ifølge kliniker være ønskelig siden den representerer et nytt behandlingsalternativ i klinisk praksis.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

En oppsummering av bivirkninger rapportert i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for tralokinumab er presentert i tabell 7. Tabellen viser bivirkninger observert i kliniske utprøvinger etter systemorganklasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) (7).

Tabell 7: Bivirkninger observert i klinisk utprøving (7)

MedDRA-systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier Konjunktivitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Eosinofili
Øyesykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Allergisk konjunktivitt Keratitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet

Sikkerhetsutfallsmålene i ECZTRA 3 og ECZTRA 7 er oppsummert i tabell 8 og tabell 9.

Tabell 8: Sikkerhetsutfallsmål ECZTRA 3. Kilde: LEO Pharma

Type of endpoint	Endpoint	TRA Q2W + TCS, N=252 %, (n/N)	Placebo + TCS, N=126 %, (n/N)	RD (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
Safety endpoints (week 16)	Proportion of patients experiencing ≥ 1 AE	71.4 % (180 / 252)	66.7 % (84 / 126)	NR	NR
	Proportion of patients experiencing ≥ 1 SAE	0.8 % (2/252)	3.2 % (4/126)	NR	NR
	Discontinuations due to AE	2,4 % (6/252)	0,8 % (1/126)	NR	NR

Tabell 9: Sikkerhetsutfallsmål ECZTRA 7. Kilde: LEO Pharma

Type of endpoint	Endpoint	TRA Q2W + TCS, N=138	Placebo + TCS, N=137	RD (95% CI)	RR (95% CI)
Safety outcomes	≥ 1 AE	77,5% (107/138)	78,8% (108/137)	-1,3% (-11,1%;8,5%)	0,98 (0,87 - 1,11)
	≥ 1 SAE	0,7% (1/138)	3,6% (5/137)	-2,9% (-6,4%;0,5%)	0,20 (0,02 - 1,68)
	Discontinuations due to AE	1/138 (0,7%)	3/137 (2,2%)	-1,7% (-9,2%;5,8%)	0,33 (0,03 - 3,14)

LEO Pharma har i tillegg presentert forekomst av bivirkninger av spesiell interesse for tralokinumab sammenlignet med dupilumab. Dette inkluderte bivirkninger som konjunktivitt (allergisk/infeksiøs), oral herpes, hudinfeksjoner som trenger systemisk behandling, og reaksjoner på injeksjonsstedet. Bivirkningene er presentert i tabell 11 som en hendelse per 100-pasientår (*) eller som prosentandel (%) av populasjonen.

Tabell 10: Sammenstilling av bivirkninger. Kilde: LEO Pharma

Type of adverse event	ECZTRA 3		ECZTRA 7		CHRONOS		CAFÉ	
	TRA Q2W n = 252	PBO + TCS n = 126	TRA n = 138	PBO + TCS n = 137	Dupi Q2W n = 106	PBO + TCS n = 315	Dupi Q2W n = 107	PBO + TCS n = 108
Allergic conjunctivitis (PY*)	8.00	5.27	12.2	7.6	19.93	7.49	54.18	26.77
Infectious conjunctivitis (PY*)	42.65	10.54	9.2	4.6	0.00	0.71	42.14	8.92
Oral herpes (PY*)	8.00	5.27	12.2	9.2	6.97	4.64	9.03	0.00
Skin infections requiring systemic treatment (%)	1.6 % 4/126	5.6 % 7/252	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Injection site reactions (%)	7 % (17/252)	0% (0/126)	1.4% (2/138)	0 % (0/137)	10 % 11/106	6 % 19/315	1 % (1/107)	0% (0/108)

PBO = placebo, TRA = tralokinumab, Dupi = dupilumab. *Rate per 100 patient-years (PY). All events were adverse events of special interest or common adverse reactions.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på sikkerhetsdata som foreligger for tralokinumab vurderer en kliniker Legemiddelverket har kontaktet at bivirkningsprofilen er akseptabel, og ligner på sikkerhetsprofilen til dupilumab, som i dag benyttes i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket fikk innspill på at det er velkjent i det kliniske miljøet og faglitteraturen at pasienter med AD har økt risiko for utvikling av sekundære tilstander slik som konjunktivitt og oral herpes. Dette illustreres også i tabell 11, hvor det er registrert tilfeller av konjunktivitt eller oral herpes også i kontrollgruppen. Legemiddelverket har blitt presentert sikkerhetsdata fra en interimanalyse av oppfølgingsstudien ECZTEND, hvor det ikke er rapportert om deteksjon av nye sikkerhetssignaler. Ved en eventuell innføring av metoden vil pasientene følges opp under behandlingen med tanke på bivirkninger slik at eventuelle sjeldne bivirkninger avdekkes.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Tralokinumab (Adtralza) representerer et nytt biologisk legemiddel (IL-13-hemmer) for behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD). AD er en kronisk, fluktuerende hudsykdom som kan medføre et relativt stort tap av livskvalitet. Tralokinumab har i kliniske studier vist å bedre plagene ved AD sammenlignet med placebo. Relevante komparatorer i denne metodevurderingen er legemidlene som inngår i TNF BIO 2206b for behandling av alvorlig AD. Spesielt relevant er dupilumab, som er et biologisk legemiddel med overlappende virkningsmekanisme og samme administrasjonsform som tralokinumab. Administrasjonsform og dosering er tilnærmet lik mellom tralokinumab og dupilumab. Det kan likevel påpekes at det for tralokinumab er behov for 2 injeksjoner a 150 mg for hver dose, sammenlignet med 1 injeksjon for hver dose med dupilumab. Bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmer er i dag begrenset til pasienter med alvorlig AD som definert i anbefalingene til NFDV. Basert på godkjent indikasjon, virkningsmekanisme og gjeldende behandlingsanbefalinger vil tralokinumab kunne benyttes til samme pasientpopulasjon, dvs. pasienter med alvorlig AD hvis behandlingen beslattes innført av Beslutningsforum.

Felles for studiene av tralokinumab er en høy og klinisk relevant placeborespons. Den høye responsen i kontrollgruppene er som tidligere diskutert i andre metodevurderinger (9) sannsynligvis et resultat av både ekstra motivasjon til behandlingsetterlevelse med fuktighetskrem og topikale steroider, samt tettere oppfølging av helsepersonell. Det er likevel mindre trolig at denne effekten opprettholdes etter at studiene avsluttes. Behandlingsetterlevelse er en utfordring ved AD, og redusert behov for påføring av fuktighetskrem og redusert bruk av topikale steroider vil kunne følge av behandling med tralokinumab. Dette illustreres også i både ECZTRA 3 og ECZTRA 7-studiene hvor det ble observert en redusert bruk av topikale steroider hos pasienter behandlet med tralokinumab sammenlignet med placebo. Den observerte placeboresponsen i relevante studier med tralokinumab var også høyere enn i studier for dupilumab og baricitinib ved AD. Dette kan skyldes både målbare og ikke målbare forskjeller i pasientkarakteristikker og studiedesign (behandlingspraksis før randomisering, utvaskingsperiode). Det er derimot vanskelig å tallfeste betydningen av dette, og det er en svakhet med den kliniske dokumentasjonen til tralokinumab. Dette gjør videre en vurdering av relativ effekt utfordrende. EMA har i sin vurdering av markedsføringstillatelse kommentert på at effekten av tralokinumab i monoterapi har beskjedent til moderat effekt. EMA påpeker likevel at for pasienter som ikke har respondert på andre behandlingsalternativer så betraktes behandlingseffekten som klinisk relevant (16). Effekt sett i kombinasjonsbehandling med TCS er ansett å gi bedre effekt. Dette påpekes i godkjent preparatomtale for Adtralza, hvor det står at tralokinumab kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider, men at samtidig bruk av topikale kortikosteroider, når det er hensiktsmessig, kan forsterke den generelle effekten (7).

LEO Pharma har sendt inn indirekte sammenligninger og en nettverksmetaanalyse hvor effekt og sikkerhet av tralokinumab sammenlignes med dupilumab. Legemiddelverket har ikke vurdert de innleverte analysene. Legemiddelverket har vært i kontakt med en kliniker som vurderer effektresultatene rapportert for tralokinumab i ECZTRA 3 og ECZTRA 7-studiene til å ligge omtrentlig på nivå med resultatene som er vist for behandlingsalternativene som er tilgjengelige i klinisk praksis i dag. Utfra tilgjengelige sikkerhetsdata mener kliniker at tralokinumab har en akseptabel bivirkningsprofil sammenlignet med dupilumab. Relevante utfallsmål i innsendt dokumentasjon er i hovedsak målt etter 16 uker. Det er derfor behov for

mer dokumentasjon for langtidseffekt- og -sikkerhet av tralokinumab. Dette er særlig viktig for AD som er en kronisk sykdom, hvor pasientene har behov for langvarig behandling. Det pågår en studie på langtidseffekt og -sikkerhet som vil kunne gi mer informasjon om dette (ECZTEND). LEO Pharma har presentert interimdata til Legemiddelverket som tyder på at sikkerhet og behandlingseffekt observert i ECZTRA-studiene av tralokinumab opprettholdes ved uke 56.

Statens legemiddelverk, 23-03-2022

Anette Grøvan
enhetsleder

Nils Gunnar Løvsletten
saksutreder

REFERANSER

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. The Lancet. 2020;396(10247):345-60.
2. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(8):1045-60.
3. Norsk forening for dermatologi og venerologi. VEILEDENDE ANBEFALINGER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED ATOPISK EKSEM HOS BARN OG VOKSNE 2021 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/9b5fda44a03743be86b50f4b4d7c394e/anbefalinger-v-3.0-biologisk-behandling-og-jak-hemmere-ad-150921.pdf>].
4. Statens legemiddelverk. ID2020_007 Baricitinib til behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling (løp B) 2020 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_007_Baricitinib_Olumiant_hurtig%20metodevurdering%20off%20versjon%20oppdatert.pdf].
5. Statens legemiddelverk. ID2017_055: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf].
6. Statens legemiddelverk. Notat: Dupilumab (Dupixent) ved alvorleg atopisk dermatitt 2020 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Dupixent_alvorlig%20atopisk%20dermatitt_2020.pdf].
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Adtralza [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_no.pdf].
8. Nye Metoder. Dupilumab (Dupixent) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>].
9. Nye Metoder. Baricitinib (Olumiant) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/baricitinib-olumiant-indikasjon-ii>].
10. Sykehusinnkjøp. Legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-S%C3%B8r-%C3%98st.pdf>].
11. European Medicines Agency. Preparatomtale Dupixent [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf].
12. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol. 2021;184(3):450-63.
13. LEO Pharma. Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 7 (ECZTRA 7) ClinicalTrials.gov [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761537>].

14. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *British Journal of Dermatology*.n/a(n/a).
15. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2017_035 - Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevudering.pdf].
16. European Medicines Agency. Assessment report Adtralza 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf].

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Malmö 11.03.2022

Reference: ID2021_005

LEO Pharma has received the draft assessment report for Adtralza on the 17.02.2022. LEO Pharma thanks for the opportunity to read through the draft report and would like to acknowledge the thorough assessment done by The Norwegian Medicines Agency (NoMA). A proofread version of the draft report is included with this letter.

Please also find below a brief elaboration below regarding two topics from the draft report.

Comparison to other treatments used in AD

NoMA mentions dupilumab (Dupixent) as the most relevant comparator. LEO Pharma agrees with that as elaborated in the provided documentation. LEO Pharma further emphasizes, that differences in MoA leading to different administration routes, dosing intervals and laboratory test requirements between biologics and JAK inhibitors are significant. For that reason, we anticipate that JAK inhibitors will be relevant for patients with different preferences in terms of risk/benefit profile as well as administration route and frequency than that for patients treated with biologics. Further, the European Medicines Agency (EMA) has just recently informed, that a review of the safety of JAK inhibitors has been initiated: [EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/P/01/01).

Efficacy with Q4W dosing

The draft report claims (page 20) that the likelihood of maintaining response with Q4W dosing is lower than with Q2W dosing. LEO Pharma cannot find evidence to support this claim.

LEO Pharma wishes to emphasize for clarity, that the differences found in ECZTRA 1, 2 and 3 studies between Q2W and Q4W dosing are numerical but not statistically significant. This is the background for the value of Q4W dosing being recognised by EMA, and the Q4W dosing regimen is approved and included in the SmPC of Adtralza.

The SmPC for Adtralza states that *“At prescriber’s discretion, every fourth week dosing may be considered for patients who achieve clear or almost clear skin after 16 weeks of treatment. The probability of maintaining clear or almost clear skin may be lower with every fourth week dosing (see section 5.1)”* (EMA, 2021). Based on this LEO Pharma anticipates, that the Q4W dosing will only be used for patients where an individual clinical assessment by the treating physician maximizes the likelihood of the patient maintaining effect of the treatment with this reduced dosing regimen. LEO Pharma recognises the uncertainty around the proportion of patients receiving Q4W dosing but anticipates that patient will only be treated with Q4W dosing after careful individual assessment.

The SmPC statement is based on results from 3 pivotal studies where responding patients were re-

randomized at week 16 to either Q2W or Q4W dosing. Of these studies ECZTRA 3 is a combination therapy study similar to ECZTRA 7 (Gutermuth, 2021) but in a less severe population (Silverberg, 2020). The results from ECZTRA 3 shows no significant difference at week 32 between patients continuing Q2W dosing after week 16 and patients re-randomized to Q4W dosing after 16 weeks (Silverberg, 2020).

Based on this LEO Pharma does anticipate a similar effect between Q2W and Q4W dosing in a minor proportion of patients based on an individual physician assessment. This means, that for the purpose of assessing Adtralza in Norwegian clinical practice, the uncertainty is not around the efficacy of the Q4W dosing as this is assessed case by case but rather around the proportion of patients being switched to Q4W dosing after individual physician assessment.

References

EMA. (2021). *Annex 1, Summary of product characteristics, Adtralza (tralokinumab)*.

Gutermuth, J. (2021). Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of cyclosporine A: a placebo-controlled, randomized, Phase 3 clinical trial (ECZTRA 7). *BJD*.

Silverberg, J. I. (2020). Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *BJD*.

With Kind regards

Andreas W. Brenneche

Andreas W. Brenneche

Senior Market Access Manager

LEO Pharma Nordics