

Medicinrådets vurdering vedrørende baricitinib til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
-------------------------	--------------

Dokumentnummer	116265
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Atopisk eksem	6
3.2	Baricitinib	7
3.3	Nuværende behandling	8
3.3.1	Lokalbehandling	9
3.3.2	Systemisk behandling	9
4.	Metode.....	10
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Effektestimater og kategorier	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	24
6.	Andre overvejelser	24
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	25
8.	Referencer	26
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
10.	Versionslog	30
11.	Bilag.....	31
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	31
	Bilag 2: GRADE.....	33
	Bilag 3: resultater for sammenligningen BREEZE-AD 7 vs. CHRONOS.....	34



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af baricitinib sammenlignet med dupilumab til patienter med moderat-svær atopisk eksem ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne baseret på to kliniske studier. Resultaterne af analysen er usikre, men viser ingen statistisk signifikante forskelle og de mindste klinisk relevante forskelle er ikke opnået.

På det foreliggende datagrundlag konstaterer Rådet, at der er forskellige bivirkninger ved de to lægemidler, men at de er håndterbare. På grund af risikoen for øgning af blodlipider ved behandling med baricitinib bør man dog være tilbageholdende med at give dette lægemiddel til patienter med forhøjet kolesterol.

Samlet set vurderer Rådet, at effekt og sikkerhed ved baricitinib er sammenlignelig med dupilumab. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

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



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af baricitinib til moderat-svær atopisk eksem hos voksne er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Eli-Lilly. Medicinrådet modtog ansøgningen den 24. februar 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af baricitinib og optimeret lokalbehandling sammenlignet med dupilumab og optimeret lokalbehandling for patienter med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke er kandidater til de øvrige systemiske behandlinger?

3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [1].

Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Huden er ofte hævet med udslæt, revner og kroniske fortykkelser. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnangel [3]. Sygdommen har ofte et fluktuerende forløb, hvor udbrud kan forekomme med forskellige hyppigheder [4]. Patienter, der lider af atopisk eksem, har generelt nedsat livskvalitet [3] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [5]. Derudover kan sygdommen også have indflydelse på arbejdsevnen.

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

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



graden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksemet har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [6]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [7]. Ligeledes spiller enzymer kaldet Janus-kinaser (JAK) en vigtig rolle i den inflammatoriske proces ved atopisk eksem ved at påvirke aktiviteten af cytokiner og vækstfaktorer involveret i den inflammatoriske respons. Hos unge forekommer atopisk eksem ofte sammen med en eller flere komorbiditeter så som astma, høfeber, kontakteksem og håndeksem [8].

Andelen af unge voksne med atopisk eksem (alle sværhedsgrader) i Danmark anslås at være 10 % [8]. Heraf vil langt størstedelen have effekt af lokalbehandling (fugtighedscremer eller steroidcremer). Andelen, som vil have behov for systemisk behandling, vil omfatte moderate til svære tilfælde. Baricitinib vil først være aktuel, efter man har afprøvet og oplevet utilstrækkelig effekt af mindst én systemisk behandling og er dermed relevant for de samme patienter, som nu får dupilumab, dog kun patienterne ≥ 18 år.

Fagudvalget anslår, at der er opstartet ca. 250 patienter i behandling med dupilumab siden Medicinrådets anbefaling af dette lægemiddel til patienter med moderat til svær atopisk eksem. Nogle af disse patienter er ophørt med, eller har pauseret behandlingen.

Fagudvalget anslår derfor, at der aktuelt er ca. 225 voksne patienter, som vil være kandidater til baricitinib eller dupilumab. En del af disse patienter vil dog være i behandling med dupilumab allerede. Fagudvalget anslår, at der kunne være behov for behandling med baricitinib for ca. 60 af de patienter, som aktuelt er eller har været i behandling med dupilumab. Enten som følge af at dupilumab er blevet seponeret, eller dette overvejes, på grund af bivirkninger eller manglende effekt. Fagudvalget anslår, at ca. 30 nye patienter om året vil være kandidater til enten dupilumab eller baricitinib.

3.2 Baricitinib

Baricitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som er godkendt af EMA til behandling af reumatoid arthritis (leddegigt).

Denne protokol gælder indikationsudvidelsen til voksne patienter ≥ 18 år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.



Baricitinib inhiberer aktiviteten af enzymer kaldet Janus-kinaser (JAK). Der findes fire forskellige JAK-kinaser, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2, heraf hæmmer baricitinib JAK1 og JAK2.

Baricitinib er en tabletbehandling, som kan administreres af patienten selv. Tabletterne forekommer i doser på enten 2 eller 4 mg. Den anbefalede dosis er 4 mg én gang dagligt. En dosis på 2 mg én gang dagligt er passende til nogle patienter, f.eks. patienter over 75 år, eller til patienter med kroniske og tilbagevendende infektioner, nedsat nyrefunktion eller ved dosisreduktion hos patienter, som har vedvarende kontrol af sygdomsaktiviteten ved 4 mg.

Der anbefales blodprøver før opstart, efter 12 uger og rutinemæssigt efterfølgende, det vil sige i forbindelse med klinisk kontrol typisk hver 3. måned. Se afsnit 6 vedrørende ansøgers redegørelse for blodprøver.

Baricitinib bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneder [2]. Ved seponering og efterfølgende opblussen af symptomer, kan systemisk behandling genoptages med samme eller andet præparat.

Baricitinib kan anvendes som monoterapi, men vil i overensstemmelse med dansk praksis blive anvendt i kombination med optimeret lokalbehandling som beskrevet ovenfor. Fagudvalget bemærker, at baricitinib udgør en ny behandlingsmodalitet inden for sygdomsområdet atopisk eksem.

Fagudvalget mener, at baricitinib bør anvendes til patienter, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller ikke er kandidater til de øvrige systemiske behandlinger. Dermed er baricitinib et alternativ til behandling med dupilumab.

3.3 Nuværende behandling

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

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



3.3.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andetvalg, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. Som tillægsbehandling til lokalbehandling kan lysterapi benyttes [2]. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. Adherence er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, specielt under vedligeholdelsesbehandlingen hvor eksemet er i ro, og det kan medføre, at patienten glemmer de daglige smøringer, og at lokalbehandlingen dermed mister effekt. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI.

3.3.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med den systemiske terapi.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, kan følgende længerevarende systemiske behandlinger benyttes til patienter med moderat til svær atopisk eksem: methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil, ciclosporin og dupilumab. Af disse lægemidler har kun ciclosporin og dupilumab indikation til atopisk eksem. Ingen af de øvrige lægemidler har indikation til atopisk eksem, men har i en længere årrække været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling til patienter (både børn og voksne), der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Ciclosporin er godkendt til behandling af patienter ≥ 16 år med svær atopisk eksem [9]. Dupilumab har indikation til atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år, som er kandidater til systemisk behandling. Dupilumab er i Danmark anbefalet af Medicinrådet til patienter, som ikke tåler de øvrige systemiske behandlinger, eller efter brug af mindst én tidligere systemisk behandling hos 12-17-årige og mindst to tidligere systemiske behandlinger hos voksne ≥ 18 år. Dette er en indsnævring af indikationen godkendt i EMA, som fagudvalget valgte ud fra et forsigtighedsprincip, idet dupilumab på det tidspunkt var et nyt behandlingsprincip indenfor dermatologiske lidelser. I klinisk praksis er der nu erfaring med anvendelsen af dupilumab, og fagudvalget finder det hensigtsmæssigt, at dupilumab og baricitinib, såfremt det anbefales, begge kan anvendes efter mindst én tidligere systemisk behandling.

Af de systemiske behandlinger vil methotrexat eller azathioprin som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin være et bedre behandlingsalternativ.



Ciclosporin er, ligesom for kronisk eksem, også effektivt ved akut svær opblussen, da det har en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling. Dette gælder også for området omkring hoved og hals, som ellers kan være svære at opnå respons på. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år pr. levetid.

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de gængse systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil, ciclosporin), kan behandling med dupilumab afprøves.

Hvorvidt effekten af den systemiske behandling er tilstrækkelig, vurderes efter de initiale 16 ugers behandling, ud fra EASI, DLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Effekten måles herefter i klinikken hver 3. måned ved kontrol.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende baricitinib til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af baricitinib og optimeret lokalbehandling sammenlignet med dupilumab og optimeret lokalbehandling for patienter med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke er kandidater til de øvrige systemiske behandlinger.

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på data fra de tre kliniske studier, der er angivet i protokollen; ét for baricitinib (BREEZE-AD 7) og to for dupilumab (CHRONOS, CAFÉ). Derudover indgår der også data fra endnu et baricitinibstudie (BREEZE AD-4), som ansøger har inkluderet for at gøre datagrundlaget mere fyldestgørende og sammenligneligt med populationen defineret i protokollen. Data fra BREEZE AD-4 er publiceret på clinicaltrials.gov.



I tabel 1 vises en oversigt over de kliniske studier, som indgår i ansøgningen. Alle fire studier er randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede fase III-studier.

De to baricitinibstudier samt CHRONOS inkluderer voksne patienter med moderat-svær atopisk eksem, mens CAFÉ kun inkluderer voksne patienter med svær atopisk eksem.

Tabel 1 Oversigt over kliniske studier, publikationer, populationer og behandlingsarme.

Publikationer	Klinisk studie NCT-nummer Opfølgningstid	Population	Behandlingsarme*
Reich 2020. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial [10]	BREEZE-AD 7 NCT03733301 16 uger	Voksne med moderat-svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS	Placebo + TCS Baricitinib 2 mg, en gang dagligt + TCS Baricitinib 4 mg, en gang dagligt + TCS
Publiceret på ClinicalTrials.gov (2018): A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4)	BREEZE-AD 4 NCT03428100 16 uger (primære analyse) 52 uger i alt	Voksne med moderat-svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons, intolerabilitet eller kontraindikation for ciclosporin	Placebo + TCS Baricitinib 1 mg, en gang dagligt + TCS Baricitinib 2 mg, en gang dagligt + TCS Baricitinib 4 mg, en gang dagligt + TCS
de Bruin-Weller 2018. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [11]	LIBERTY AD CAFE NCT02755649 52 uger (behandling) + 12 uger (opfølgning)	Voksne med svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons, intolerabilitet eller kontraindikation for ciclosporin	Placebo + TCS Dupilumab s.c. 300 mg hver uge + TCS Dupilumab s.c. 300 mg hver 2. uge + TCS
Blauvelt 2017. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial [12]	LIBERTY AD CHRONOS NCT02260986 52 uger (behandling) + 12 uger (opfølgning)	Voksne med moderat-svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS	Placebo + TCS Dupilumab s.c. 300 mg hver uge + TCS Dupilumab s.c. 300 mg hver 2. uge + TCS

*Relevant dosering for det kliniske spørgsmål er markeret med fed skrift

Baselinekarakteristika for populationen i de relevante studiearme, der er inkluderet i ansøgers analyser, fremgår af tabel 2.



Tabel 2 Baselinekarakteristika.

	BREEZE-AD 7 Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 111)	BREEZE-AD 4 Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	CAFÉ Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	CHRONOS Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 106)
	Gennemsnit (SD)		Median (IQR)	
Alder	33,9 (11,4)	38,7 (13,3)	38 (25 - 47)	40,5 (28 - 49)
Køn, mænd, %	68 %	62 %	61 %	58 %
Etnicitet				
Kaukasisk	49 %	77 %	97 %	70 %
Asiatisk	49 %	20 %	2 %	27 %
Øvrige	3 %	3 %	1 %	3 %
Sygdomsvarighed, år	26 (13,2)	27,5 (16,2)	29 (19 - 43)	28 (20 - 44)
EASI	30,9 (12,6)	32,7 (13,7)	31,6 (25,2 - 39,2)	30,9 (22,3 - 41,6)
SCORAD	68,3 (13,2)	69 (13)	66,7 (61,1 – 76,2)	69,7 (60,4 - 79,8)
Påvirket kropsoverflade	52,1 % (23,3)	53,9 % (23,8)	55 % (44-66)	58,8 % (43,5 - 78,5)
Kløe, NRS	7,0 (2,0)	6,7 (2,3)	7 (5,4 – 8)	7,7 (6,6 - 8,5)
POEM	21,4 (6,0)	20,8 (6)	20 (15 – 24)	21 (16 - 25)
DLQI	14,7 (7,9)	14 (8,1)	14 (8 – 22)	13,5 (8 - 20)
HADS, angst	6,7 (4,4)	-	HADS total: 13 (6 – 19)	HADS total: 12,5 (7-18)
HADS, depression	5,5 (4,1)	-		

TCS: topikale kortikosteroider. SD: standardafvigelse. IQR: interkvartil interval. EASI: Eczema Area and Severity Index (0-72; 0 = ingen sygdom). SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis (0-103; 0 = ingen sygdom). NRS: numerisk rangskala (0-10; 0 = ingen kløe). POEM: Patient Oriented Eczema Measures (0-28; 0 = ingen sygdom). DLQI: Dermatology Life Quality Index (0-30; 0 = ingen sygdom) HADS, Hospital Anxiety Depression Scale.

Fagudvalget har sammenlignet baselinekarakteristika med forbehold for, at der for baricitinib er angivet gennemsnit og for dupilumab medianer. Disse kan adskille sig væsentligt, men idet der også er angivet usikkerheder i form af standardafvigelser og interkvartile intervaller giver oplysningerne et tilstrækkeligt udgangspunkt for sammenligningen.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er baselinedata for antal episoder med opblussen, hvilket er et væsentligt parameter. Dette kan dermed adskille sig mellem populationerne. Baseret på de øvrige parametre er sværhedsgraden af eksemet dog formentlig sammenligneligt, selvom CAFÉ kun inkluderer patienter med svær atopisk eksem. Der er en forholdsvis høj andel af asiatiske patienter i BREEZE-AD 7 (49 %), stort set ingen i CAFÉ (2 %) og nogenlunde samme andel i BREEZE-AD 4 og CHRONOS (henholdsvis 20 og 27 %). Det er uvist, hvilken betydning dette kan have, men det er fagudvalgets kliniske erfaring, at patienter med asiatisk oprindelse kan være sværere at behandle.



Fagudvalget vurderer, at populationerne i de fire studier overordnet set er tilstrækkeligt ens til at kunne foretage en indirekte sammenligning mellem dem og til at sammenligne med danske patienter med moderat-svær atopisk eksem, som får optimeret lokalbehandling og har afprøvet systemisk behandling. Dog bemærker fagudvalget, at der fortsat bør skelnes mellem populationer, der har eller ikke har fået en tidligere systemisk behandling. Det skyldes, at det kan være sværere at vise en effekt i de populationer, der tidligere har fået systemisk behandling, sammenlignet med populationer, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt indirekte sammenlignende analyser baseret på data fra følgende studier:

- BREEZE AD 4 vs. CAFÉ
- BREEZE AD 7 vs. CHRONOS
- BREEZE AD 7 vs. CAFÉ/CHRONOS (hvor data for dupilumab er samlet i metaanalyser)

Ansøger argumenterer for, at det kliniske spørgsmål bedst besvares ved at lave en indirekte sammenligning mellem studierne BREEZE AD-4 og CAFÉ, da begge inkluderer patienter, som tidligere har modtaget en systemisk behandling (CsA), jævnfør populationen defineret i det kliniske spørgsmål. I CAFÉ er det dog kun patienter med svær atopisk eksem, som er inkluderet, mens det i BREEZE AD-4 er patienter med moderat-svær atopisk eksem. Baselinedata tyder dog på, at populationerne ikke adskiller sig væsentligt med hensyn til klinisk eksem samt selvrapporteret sværhedsgrad. Dermed kan det forventes at behandlingseffekten vil være sammenlignelig.

Fagudvalget er enig med ansøger i, at vurderingen bør baseres på sammenligningen mellem BREEZE-AD 4 og CAFÉ, da populationerne herfra stemmer bedst overens med det kliniske spørgsmål. Sammenligningen mellem BREEZE-AD 7 og CHRONOS inddrages derfor ikke i vurderingen, da populationen i disse studier ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Sammenligningen medtages dog som supplement til vurderingen og kan ses i bilag 3. Sammenligningen mellem BREEZE-AD 7 og CAFÉ/CHRONOS anvendes ikke, da fagudvalget ikke mener, at der bør foretages en metaanalyse af disse to studier da de adskiller sig i forhold til inklusionskriterier vedrørende sværhedsgrad af eksemet samt tidligere behandling.

Den indirekte sammenligning mellem BREEZE-AD 4 og CAFÉ er foretaget jf. Medicinrådets metoder til indirekte analyser. For at tage højde for forskelle i placebo-grupperne er de absolutte forskelle beregnet ud fra eventraten i CAFÉ, som er det studie, der bedst ligner dansk klinisk praksis.

Tidshorizonten på 16 ugers behandling er acceptabel da den svarer til opfølgningstidspunkt for behandling i dansk praksis.



5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, som fremgår af bilag 2.

For **sammenligningen mellem BREEZE-AD 4 vs. CAFÉ** er der for samtlige effektmål nedgraderet et niveau for indirekthed, fordi der er anvendt indirekte analyser. For effektmålene *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad* (EASI75 og SCORAD50) samt *Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger* er der nedgraderet et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallerne er brede og indeholder både positive og negative konklusioner. Kvaliteten af den samlede evidens for denne sammenligning er vurderet at være lav. Dette betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3 Resultater for klinisk spørgsmål 1: sammenligning ved 16 uger baseret på data fra BREEZE-AD 4 (baricitinib) og CAFÉ (dupilumab).

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion (10 %-point)	Kritisk	-8,1 [-33,8; 39,5]	Kan ikke kategoriseres	0,87 [0,46; 1,63]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	SCORAD: andel, der opnår 50 % reduktion (10 %-point)		-19,2 [-40,5; 18,6]	Kan ikke kategoriseres	0,71 [0,39; 1,28]	Kan ikke kategoriseres	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline (3 point)	Kritisk	2,51 [-0,46; 5,48]	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning (2 %-point)	Kritisk	3,7 [-1,4; 66,6]	Kan ikke kategoriseres	3 [0,25; 36,6]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Opgørelse af langtids-bivirkninger, alle grader		Se tekst				
Livskvalitet	DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline (4 point)	Kritisk	2 [-0,41; 4,41]	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Kløe	NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline (3 point)	Vigtig	0,28 [-0,59; 1,15]	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
Episoder med opblussen	Andel, der oplever mindst en episode med opblussen i løbet af 16 uger (10 %-point)	Vigtig	IA		IA		
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel. CI: konfidensinterval. RR: relativ risiko. IA: ikke angivet. Grå felter betyder, at værdien ikke kan beregnes.



Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi symptomerne er stærkt generende og har direkte betydning for livskvalitet og søvn for patienter med moderat til svær atopisk eksem.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad vurderes ved både EASI og SCORAD, da de tilsammen giver fyldestgørende information om effektmålet.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. EASI anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13]. EASI75 er andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på skalaen. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være mindste klinisk relevante forskel for EASI75.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

SCORAD er et bredt valideret og anbefalet instrument, der anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis [11,12]. SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektivet vurderet rødme, ødem, skorpedannelse, forkradsninger, lichenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. Dette kan tilsammen højst give en score på 103, hvor en høj score indikerer en betydelig sværhedsgrad af sygdommen [14]. Fagudvalget vurderer, at SCORAD-instrumentet giver en bred karakterisering af sværhedsgraden af patientens eksem og patientens subjektive sygdomsopfattelse og dermed komplementerer den objektive EASI-skala. Der er ikke angivet faste retningslinjer for, hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Da SCORAD giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden end EASI, vurderer fagudvalget, at en reduktion på 50 % på skalaen (SCORAD50) vil være en betydelig forbedring for den enkelte patient, og at andelen af patienter, der opnår en sådan reduktion, giver information om effekten af en behandling på udbredelse og sværhedsgrad af eksemet. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være den mindste klinisk relevante forskel for SCORAD-50.

Tabel 4 viser resultater pr. studie for effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, opgjort ved EASI og SCORAD. Disse resultater er grundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem baricitinib og dupilumab. For at tage højde for forskelle i placebogrupperne er de absolutte forskelle beregnet ud fra eventraten i CAFÉ. Forskellen bliver dermed markant anderledes end ved en mere upræcis naiv sammenligning, det vil sige hvor man blot trækker andelen fra hinanden.



Tabel 4 Resultater pr. studie for effektmålet Eksem udbredelses- og sværhedsgrad.

	BREEZE-AD 4		CAFÉ	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	Placebo + TCS (n = 93)	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	Placebo + TCS (n = 108)
EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion, % [95 % CI]	31,5 [22,9; 41,6]	17,4 [11; 26,4]	62,6 [53,2; 71,2]	29,6 [21,8; 38,8]
SCORAD: andel, der opnår 50 % reduktion, % [95 % CI]	37,0 [27,8; 47,2]	20,4 [13,5; 29,7]	66,4 [57; 74,6]	25,9 [18,6; 34,9]

Fed skrift markerer de estimater, der er anvendt i den indirekte analyse. For at tage højde for forskelle i placebogrupeerne er de absolutte forskelle beregnet ud fra eventraten i CAFÉ.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

Den absolutte forskel i EASI75 er beregnet til -8,1 %-point [95 % CI -33,8; 39,5], det vil sige, at 8,1 % færre i behandling med baricitinib opnår EASI75 i forhold til dupilumab. Dermed er den mindste klinisk relevante forskel ikke opnået. Konfidensintervallet er meget bredt, hvilket betyder, at estimatet er usikkert. Derfor kan den foreløbige værdi af baricitinib vedr. EASI75 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (RR 0,87 95 % CI [0,46; 1,63], som fremgår af tabel 3, kan værdien af baricitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. EASI75, fordi estimatet er for usikkert.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

Den absolutte forskel i SCORAD50 er beregnet til -19,2 [95 % CI -40,5; 18,6], det vil sige, at 19,2 % færre i behandling med baricitinib opnår SCORAD50 sammenlignet med dupilumab. Dette afspejler en negativ klinisk relevant forskel. Konfidensintervallet er dog meget bredt, hvilket betyder, at estimatet er usikkert. Derfor kan den foreløbige værdi af baricitinib vedr. SCORAD50 ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (RR 0,81 [0,48; 1,38], som fremgår af tabel 3, kan værdien af baricitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. SCORAD50, fordi estimatet er for usikkert.

Delkonklusion, Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Fagudvalget vurderer, at værdien af baricitinib aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, da estimaterne er for usikre.

Fagudvalget bemærker, at andelen, der opnår EASI75 er en del lavere i BREEZE-AD 4 sammenlignet med CAFÉ. Dette gælder både de aktive behandlinger og placebo. Det samme ses for SCORAD50, hvor forskellen i placeboarmene dog ikke er så udtalt. Årsagen kan måske være, at BREEZE-AD 4 har en større andel af patienter med asiatisk baggrund, som erfaringsmæssigt kan være sværere at behandle. Der kan også potentielt være forskelle i andelen af inkluderede patienter, som ikke tidligere har fået en systemisk behandling grundet kontraindikationer, eller hvor potent den samtidige TCS-behandling var. Dette er der dog ikke oplysninger om. Endelig kan forskelle i



inklusionskriterier vedrørende tidligere behandling have en betydning. Dette forekommer dog mindre sandsynligt da baselinekarakteristika ikke tydede på en forskel.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi man på denne måde får belyst, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. Effektmålet måles ved Patient-Oriented Eczema Measure (POEM). POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de objektive scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [13]. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 [14] i gennemsnitlig ændring fra baseline. En negativ ændring fra baseline angiver en forbedring. Tabel 5 viser resultater pr. studie.

Tabel 5 Resultater pr. studie for effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret*.

	BREEZE-AD 4		CAFÉ	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	Placebo + TCS (n = 93)	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	Placebo + TCS (n = 108)
POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-9,27 [-10,9; -7,59]	-4,18 [-5,96; -2,4]	-11,9 [-13,1; -10,7]	-4,3 [-5,51; -3,09]

Fed skrift markerer de estimater, der er anvendt i den indirekte analyse.

De absolutte forskelle på de gennemsnitlige ændringer i POEM var 2,51 point [95 % CI -0,46; 5,48]. Det vil sige, at der var et større fald i POEM for dupilumab, hvilket reflekterer en større forbedring af patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad med dupilumab sammenlignet med baricitinib. Forskellen er dog ikke klinisk relevant. Den foreløbige værdi af baricitinib vedr. POEM ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, da konfidensintervallets grænser indeholder værdier, som både kan indikere, at der ingen forskel er og at dupilumab har en bedre effekt end baricitinib.

Fagudvalget vurderer, at værdien af baricitinib aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret*.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne kan indikere en bedre effekt af dupilumab. Det er dog ikke statistisk signifikant. Derfor kan det ikke ud fra de foreliggende data konkluderes, at der er en effektforskel mellem behandlingerne.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling.



Bivirkninger opgøres som både *Andel, som oplever mindst én alvorlig bivirkning* og *Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader*.

Andel, som oplever mindst én alvorlig bivirkning

Den mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen fastsat til 2 procentpoint. Tabel 6 viser resultater pr. studie.

Tabel 6 Resultater pr. studie for effektmålet *Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning*.

	BREEZE-AD 4		CAFÉ	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	Placebo + TCS (n = 93)	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	Placebo + TCS (n = 108)
Andel, som oplever mindst én alvorlig bivirkning, % [95 % CI]	6,5 [3; 7,5]	2,2 [0,6; 7,5]	1,9 [0,5; 6,6]	1,9 [0,5; 6,5]

Fed skrift markerer de estimer, der er anvendt i den indirekte analyse.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (3,7 %-point [95 % CI -1,4; 66,6]) afspejler en klinisk relevant effektforskel, som indikerer, at baricitinib medfører flere alvorlige bivirkninger sammenlignet med dupilumab. Konfidensintervallet er imidlertid så bredt, at den foreløbige værdi af baricitinib vedr. andel, som oplever mindst én alvorlig bivirkning ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (RR 3 [95 % CI 0,25; 36,6]), som fremgår af tabel 3, kan værdien af baricitinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. *Andel, som oplever mindst én alvorlig bivirkning*.

Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader

Herunder følger en gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Tabel 7 viser en opgørelse over uønskede hændelser ved baricitinib og dupilumab.



Table 7 Uønskede hændelser observeret hos patienter med atopisk eksem, behandlet med baricitinib [15] eller dupilumab [16] i kliniske studier, angivet i EMAs EPAR.

System organ class	Baricitinib			Dupilumab		
	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Sjælden ≥ 1/1,000 to < 1/100	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Sjælden ≥ 1/1,000 to < 1/100
Infektioner og parastisygdomme	Infektion i øvre luftveje (forkøelse, bihulebetændelse)	Herpes simplex Maveinfluenza Urinvejsinfektion	Lungeinfektion		Øjenbetændelse Oral herpes	
Blod og lymfesystem		Trombocytose > 600 x 10 ⁹ celler/L	Neutropeni < 1 x 10 ⁹ celler/L		Eosinofili	
Metabolisme- og ernæring	Forhøjet kolesterol		Forhøjet triglycerid			
Nervesystem			Hovedpine		Hovedpine	
Øjne				Allergisk øjenbetændelse Øjenkløe Øjenlågsbetændelse	Hornhindebetændelse (m/u sår dannelse)	
Gastrointestinelt	Kvalme	Mavesmerter	Diverticulitis			
Lever- og galdevejssygdomme			ALT øget ≥ 3 x ULN AST øget ≥ 3 x ULN			
Generelle lidelser				Injektionsreaktioner		
Hud og underhud			Udslæt Akne			
Immunsystemet			Hævelse i ansigtet Nældefeber			
Respiratorisk, brystkasse, mediastrium			Lungeemboli			
Vaskulært			Dyb venetrombose			
Undersøgelser		Øget kreatinin fosfokinase > 5 x ULN				

ALT, blood alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ULN, upper limit of normal.

For dupilumab er der i EPAREN desuden nævnt serumsygdom som meget sjælden og anafylaktisk reaktion, angioødem samt ledsmerter som ikke kendt forekomst.



Baricitinib

I alt er 2.531 patienter med atopisk eksem behandlet med baricitinib i de kliniske studier, svarende til 2.247 patient-års eksponering. Af disse patienter var 1.106 i behandling i mindst et år. Data fra fem placebokontrollerede studier (589 patienter fik 4 mg baricitinib en gang dagligt, og 743 patienter fik tilsvarende placebo) blev anvendt til at evaluere sikkerheden ved baricitinib sammenlignet med placebo i op til 16 uger efter behandlingsstart.

Infektioner er den primære risiko ved behandling med baricitinib. Derfor anbefales en lavere dosis (2 mg) til patienter som tidligere har haft kroniske eller tilbagevendende infektioner. Blodlipider er forhøjede hos patienter behandlet med baricitinib. I de kliniske studier, der er foretaget i en population med atopisk eksem, var der følgende observationer af forhøjet kolesterol for henholdsvis baricitinib og placebo, som vist ved andelen herunder:

- Total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L: 20,7 % vs. 10 %
- LDL kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L: 13,2 % vs. 6,3 %
- HDL kolesterol $\geq 1,55$ mmol/L: 25,3 % vs. 14,7 %
- Triglycerider $\geq 5,65$ mmol/L: 0,7 % vs. 0,8 %

Derfor bør blodlipider måles ca. 12 uger efter behandlingsstart og herefter ifølge retningslinjerne for hyperlipidæmi.

Dupilumab

Sikkerheden ved dupilumab er evalueret i fire placebokontrollerede studier og et dosis-rangeringsstudie vedr. patienter med moderat-svær atopisk eksem. I alt blev 1.689 patienter behandlet med subkutan dupilumab, med eller uden samtidig TCS. I alt 305 patienter blev behandlet i mindst et år.

De hyppigste uønskede hændelser ved dupilumab sammenlignet med placebo var reaktioner på injektionsstedet (som stod for størstedelen af alle rapporterede hændelser), hovedpine, oral herpes, øjenbetændelse og eosinofili. Nogle infektioner var mere hyppige ved dupilumab sammenlignet med placebo, herunder øjenbetændelse og oral herpes. Allergisk øjenbetændelse og andre øjenproblemer forekom også hyppigere ved dupilumab. Hovedparten var af mild til moderat sværhedsgrad og kunne behandles.

Konklusion vedr. bivirkninger

Fagudvalget bemærker, at der forekommer flere almindelige bivirkninger ved baricitinib sammenlignet med dupilumab. De fleste bivirkninger er dog sjældne. Hyperkolesterolemie er en almindelig bivirkning ved baricitinib og er potentielt behandlingskrævende. Derfor bør man være tilbageholdende med at give baricitinib til patienter med forhøjet kolesterol. Desuden kræver baricitinib rutineblodprøver på grund af denne risiko. Ved dupilumab foretages kun blodprøver ved behov. Det er dog ikke fagudvalgets erfaring, at der er øget forekomst af forhøjet kolesterol hos patienter med atopisk eksem generelt.

Ved dupilumab ses injektionsrelaterede bivirkninger, hvilket undgås ved baricitinib, da det er en tabletbehandling.



Fagudvalget vurderer, at værdien af baricitinib aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet *Bivirkninger*. Der er endnu ikke klinisk erfaring med baricitinib til behandling af atopisk eksem og de tilgængelige data er baseret på relativt få patienter og med kort opfølgningstid.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Dermatology Life Quality Index (DLQI). DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [17] i gennemsnitlig ændring fra baseline. Tabel 8 viser resultater pr. studie.

Tabel 8 Resultater pr. studie for effektmålet *Livskvalitet*.

	BREEZE-AD 4		CAFÉ	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	Placebo + TCS (n = 93)	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	Placebo + TCS (n = 108)
DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-7,95 [-9,33; -6,57]	-1,64 [-2,27; -1,01]	-9,5 [-10,4; -8,6]	-4,5 [-5,46; -3,54]

Fed skrift markerer de estimater, der er anvendt i den indirekte analyse.

Både baricitinib og dupilumab viste en forbedring i livskvalitet, sammenlignet med placebo. Den absolutte forskel på de gennemsnitlige ændringer i DLQI er 2 point [-0,41; 4,41], det vil sige at patienter i behandling med dupilumab i gennemsnit forbedrede deres livskvalitet med 2 point mere end patienter i behandling med baricitinib. Dette afspejler ikke en klinisk relevant forskel.

Den øvre grænse af konfidensintervallet er lidt højere end den mindste klinisk relevante forskel. Men da den nedre grænse indikerer, at der ikke er nogen effektforskel, kan den foreløbige værdi af baricitinib vedr. livskvalitet ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Det er ikke muligt at beregne den relative effektforskel for dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at værdien af baricitinib aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet *Livskvalitet* i henhold til Medicinrådets metoder.



Kløe

Som beskrevet i protokollen er effektmålet kløe vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi kløe typisk er det mest generende symptom. Peak pruritus numeric rating scale (NRS) er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [17]. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. Mindste klinisk relevante forskel er rapporteret i litteraturen til at være 2-3 point for voksne [18]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. Fagudvalget vurderer derfor, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline. Tabel 9 viser resultater pr. studie.

Tabel 9 Resultater pr. studie for effektmålet Kløe.

	BREEZE-AD 4		CAFÉ	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 92)	Placebo + TCS (n = 93)	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 107)	Placebo + TCS (n = 108)
Kløe NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-3,16 [-3,73; -2,59]	-1,64 [-2,27; -1,01]	-3,5 [-3,88; -3,12]	-1,7 [-2,08; -1,32]

Fed skrift markerer de estimater, der er anvendt i den indirekte analyse.

Den absolutte forskel på de gennemsnitlige ændringer i Kløe NRS er 0,28 point [95 % CI -0,59; 1,15], hvilket ikke afspejler en klinisk relevant forskel.

Det er ikke muligt at beregne den relative effektforskel for dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at baricitinib har ingen dokumenteret merværdi vedrørende kløe sammenlignet med dupilumab.

Episoder med opblussen

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Episoder med opblussen* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi episoder med opblussen er generende for patienterne og kan kræve optrapning eller intensivning af behandling. Episoder med opblussen måles over en tidsperiode på f.eks. 3 måneder, hvorimod tilsvarende information om symptomforværring i spørgeskemaerne gælder en kortere tidsperiode. Fagudvalget ønsker information om behandlingseffekten over en længere periode og mener derfor, at dette bør vurderes selvstændigt som et vigtigt effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen.

Der er ikke rapporteret data for dette effektmål, hvorfor værdien ikke kan kategoriseres.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af baricitinib sammenlignet med dupilumab til patienter med moderat-svær atopisk eksem ikke kan kategoriseres.

Fagudvalget bemærker, at de tilgængelige data kan indikere, at dupilumab har en bedre effekt end baricitinib, herunder for eksemudbredelse- og sværhedsgrad vurderet ved SCORAD og EASI. Forskellene er dog ikke statistisk signifikante og opnår ikke den mindste klinisk relevante forskel. Desuden er der usikkerheder ved estimerne idet de er baserede på indirekte sammenligninger. Bivirkningsprofilerne for baricitinib og dupilumab er forskellige. Der er efterhånden opbygget klinisk erfaring med behandling af atopisk eksem med dupilumab og dermed også håndtering af bivirkningerne. Baricitinib er et nyt lægemiddel på området, og datagrundlaget for bivirkninger er sparsomt. Baricitinib har flere almindelige bivirkninger end dupilumab, men fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, der vil opstå ved baricitinib, også vil være håndterbare. Derfor vurderer fagudvalget, at baricitinib samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end dupilumab. På grund af påvirkningen af blodlipider vil man dog være tilbageholdende med at give baricitinib til patienter med forhøjet kolesterol.

6. Andre overvejelser

Ansøger blev i protokollen bedt om at redegøre for, hvilke blodprøver der skal tages ved opstart og monitorering. Ansøgers svar er opsummeret i nedenstående. Fagudvalget bemærker, at proceduren ligner standard ved biologisk behandling.

Ansøgers svar

Den anbefalede monitorering ifølge EMAs EPAR er angivet i tabel 10 [15].

Tabel 10 Den anbefalede monitorering ved behandling med baricitinib [15].

Laboratorieundersøgelser	Handling	Monitorering
Lipid parametre	Patienter bør behandles jævnfør internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi	12 uger efter behandlingsstart og derefter jævnfør internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi
Neutrofile (ANC)	Behandlingen bør afbrydes hvis ANC < 1 x 10 ⁹ celler/L og kan genoptages hvis ANC stiger til over dette niveau	
Lymfocytter (ALC)	Behandlingen bør afbrydes hvis ALC < 0,5 x 10 ⁹ celler/L og kan genoptages, hvis ALC stiger til over dette niveau	Før behandlingsopstart og derefter jævnfør standard behandlings- og kontrolbesøg
Hæmoglobin (Hb)	Behandlingen bør afbrydes hvis Hb < 8 g/dL og kan genoptages, hvis Hb stiger til over dette niveau	
Lever transaminase	Behandlingen bør midlertidigt afbrydes ved mistanke om behandlingsinduceret leverskade	

ALC: Absolute Lymphocyte Count. ANC: Absolute Neutrophil Count. Hb: Hemoglobin



Patienter bør screenes for tuberkulose (TB) før opstart, da baricitinib ikke bør gives ved aktiv TB. Derfor bør TB-behandling overvejes hos patienter med tidligere ubehandlet latent TB [15].

Ligeledes bør der screenes for viral leverbetændelse i overensstemmelse med kliniske retningslinjer. Patienter med påvist aktiv hepatitis B eller C blev ekskluderet fra de kliniske studier, hvorimod patienter med positiv hepatitis C antistof, men negativ virus RNA kunne deltage. Ligeledes var hepatitis B overflade- og kerneantistof uden overfladeantigen tilladt, dog under monitorering for virus (HBV) DNA. Ved påvisning af HBV DNA var tilsyn ved leverspecialist påkrævet [15].

I kliniske studier er observeret hæmatologiske abnormaliteter ved behandling med baricitinib (hos mindre en 1 %). Derfor bør hæmatologiske parametre monitoreres, som angivet i tabel 11 [15].

Baricitinib er vist at give en dosisafhængig forøgelse af blodlipider, levertal (alanine transaminase (ALT) og aspartate transaminase (AST)), sammenlignet med placebo. Dette bør derfor monitoreres, som angivet i tabel 11 [15].

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



8. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
4. Chee A, Branca L, Jeker F, Vogt DR, Schwegler S, Navarini A, et al. When life is an itch: What harms, helps, and heals from the patients' perspective? Differences and similarities among skin diseases. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
7. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
8. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–45.
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2020;1–11.
11. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–101.
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;6736(17).



13. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1513–9.
14. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(1):99–106.
15. European Medicines Agency E. Assessment report Opdivio. Bd. 31. 2020.
16. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - dupilumab. 2019.
17. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
18. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):978–80.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand

Gabrielle Randskov Vinding
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab

Medlemmer

Har ikke specialet

Kan ikke udpege

Evy Paulsen
Overlæge

Kati Hennele Kainu
Overlæge

Britt Nilausen
Sygeplejerske

Anne Holm Hansen
Patient/patientrepræsentant

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge

Marianne Hald Clemmensen
Farmaceut

Charlotte Gotthard Mørtz
Professor, overlæge

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Hovedstaden

Danske Sygepleje Selskab

Danske Patienter

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Inviteret af formanden

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Emma Johanna Svedborg
Klinisk farmaceut

Udpeget af

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	26. maj 2021	Bivirkningsprofilen i tabel 7 for dupilumab er blevet opdateret således den stemmer overens med EPAR for dupilumab
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tablet 11 Vurdering af risiko for bias BREEZE-AD 4 NCT03428100 (vurderet på baggrund af studieprotokollen og [clinicaltrials.gov](#)).

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Assignment to treatment groups will be determined by a computer-generated random sequence</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Double-blind study</i>
Manglende data for effektmål		Ikke muligt at vurdere pr. effektmål, men overordnet acceptabelt niveau af behandlingsophør (20 % i placebogruppen, 8 % i 4 mg baricitinib)
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<i>Double-blind study. All study assessments will be performed by study personnel who are blinded to the patient's treatment group. Double-blind investigational product tablets. Except in clinical circumstances where unblinding is required, the patients, investigators, Lilly study team, and any personnel interacting directly with patients or investigative sites will remain blinded to baricitinib and placebo assignment until after completion of the double-blinded treatment periods.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)
Overordnet risiko for bias	Lav	



Tabel 12 Vurdering af risiko for bias: De Bruin-Weller 2018 LIBERTY AD CAFÉ NCT02755649 [11].

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>patients were randomized (1 : 1 : 1) to receive 16 weeks of subcutaneous dupilumab 300 mg weekly (qw) or subcutaneous dupilumab 300 mg every 2 weeks (q2w) or placebo, using a central interactive voice-/web-response randomization system</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III clinical study. Efficacy assessments were based on the full-analysis set, which included all randomized patients, based on the treatment allocated as randomized (intention-to-treat).</i>
Manglende data for effektmål	Lav	<i>Patients were specified as being 'nonresponders' at rescue medication initiation. Continuous end points were analysed using multiple imputation with ANCOVA; data after rescue medication usage was set to missing and imputed by multiple imputation. Rescue medication use: placebo 18 %, dupilumab q2w 4 %</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet studie. <i>An independent data monitoring committee (IDMC) monitored patient safety</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er en mindre andel af patienterne, der får rescue treatment og dermed har manglende data. Der er anvendt imputation, hvilket i sig selv giver en risiko for bias. Da det imidlertid er placebogruppen, hvori der er flest, der får rescue treatment, vurderes det, at den potentielle bias vil give et mere konservativt estimat af effekten af dupilumab. Derfor vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias



Bilag 2: GRADE

Tabel 13 GRADE evidensprofil: baricitinib vs. dupilumab til voksne med moderat-svær atopisk eksem (indirekte sammenligning BREEZE-AD 4 vs. CAFÉ).

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Baricitinib	dupilumab	Relativ [95 % CI]	Absolut [95 % CI]		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, EASI75												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	92	107	0,87 [0,46; 1,63]	-8,1 [-33,8; 39,5]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, SCORAD50												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	92	107	0,71 [0,39; 1,28]	-19,2 [-40,5; 18,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret. POEM												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	92	107	-	2,51 [-0,46; 5,48]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	92	107	3 [0,25; 36,6]	3,7 [-1,4; 66,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	67	107	-	2 [-0,41; 4,41]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Kløe												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	66	107	-	0,28 [-0,59; 1,15]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Episoder med opblussen												
0											⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens Lav ^c												

^a Sammenligningerne er foretaget med indirekte analyser. Derfor er der nedgraderet et niveau for indirekthed.

^b Der er nedgraderet et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet er bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Bilag 3: resultater for sammenligningen BREEZE-AD 7 vs. CHRONOS

Table 14 Resultater for sammenligning v. 16 uger baseret på data fra BREEZE-AD 7 vs. CHRONOS samt kategorisering hvis denne havde dannet grundlag for vurderingen.

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion (10 %-point)	Kritisk	-18,4 [-33,9; 6,5]	Kan ikke kategoriseres	0,69 [0,43; 1,11]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	SCORAD: andel, der opnår 50 % reduktion (10 %-point)		Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres			
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline (3 point)	Kritisk	2,47 [-0,05; 4,99]	Kan ikke kategoriseres	IA		Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning (2 %-point)	Kritisk		Kan ikke kategoriseres	A: 3 [0,25; 36,6]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader						
Livskvalitet	DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline (4 point)	Kritisk	1,09 [-0,93; 3,11]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke beregnes		Kan ikke kategoriseres
Kløe	NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline (3 point)	Vigtig	0,31 [-0,47; 1,09]	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke beregnes		Ingen dokumenteret merværdi
Episoder med opblussen	Andel, der oplever mindst en episode med opblussen i løbet af 16 uger (10 %-point)	Vigtig	IA		IA		Kan ikke kategoriseres
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel. CI: konfidensinterval. RR: relativ risiko. IA: ikke angivet.



Tabel 15 Resultater fra studierne BREEZE-AD 7 og CHRONOS.

	BREEZE-AD 7		CHRONOS	
	Baricitinib 4 mg dagligt + TCS (n = 99)*	Placebo + TCS (n = 89)*	Dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 106)	Placebo + TCS (n = 315)
EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion, % [95 % CI]	47,7 [38,7; 57]	22,9 [16; 31,7]	59,4 [49,9; 68,3]	19,7 [15,7; 24,4]
POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-10,8 [-12,2; -9,37]	-5,6 [-7,1; -4,1]	-12,4 [-13,6; -11,2]	-4,7 [-5,44; -3,96]
DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-8,89 [-10; -7,75]	-5,58 [-6,77; -4,39]	-9,7 [-10,7; -8,7]	-5,3 [-5,91; -4,69]
Kløe NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline, point [95 % CI]	-3,68 [-4,1; -3,26]	-1,99 [-2,42; -1,56]	-4,1 [-4,51; -3,69]	-2,1 [-2,35; -1,85]

*n for EASI = 111 og 109.