

Medicinrådets anbefaling
vedr. baricitinib til svær
alopecia areata (pletvist
hårtab) hos voksne
patienter

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. januar 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. januar 2024

Dokumentnummer 184990

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Baricitinib (Olumiant)

Indikation Svær alopecia areata hos voksne patienter

Lægemiddelfirma Eli Lilly

ATC-kode L04AA37

Sagsbehandling

Medicinrådet har taget sagen op af egen drift 26. oktober 2022

Medicinrådet har modtaget materiale fra Eli Lilly 23. juni 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2023

Rådets anbefaling 24. januar 2024

Sagsbehandlingstid Opgøres ikke (egen drift)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke baricitinib (Olumiant) til voksne patienter med svær alopecia areata (pletvist hårtab).

Baricitinib kan reducere hårtab sammenlignet med ingen behandling.

Behandlingen er forbundet med bivirkninger, hyppigst infektioner og forhøjet kolesterol i blodet. Hos patienter med øget risiko for kardiovaskulær eller malign sygdom kan der være øget risiko for alvorlige bivirkninger.

Omkostningerne ved behandling med baricitinib er højere end den nuværende behandling. Medicinerådet vurderer, at omkostningerne ved baricitinib ikke er rimelige i forhold til den dokumenterede effekt.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. januar 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet baricitinib til behandling af patienter med svær alopecia areata (pletvist hårtab). Medicinrådet har taget sagen op af egen drift.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly.

Baricitinib kan ordineres via sygehuse og af privatpraktiserende speciallæger. Eli Lilly har ansøgt Medicintilskudsævnet om generelt klausuleret tilskud til baricitinib på vilkår om risikodeling, men har ikke fået tildelt dette.

Alopecia areata (pletvist hårtab)

Alopecia areata (AA) er en autoimmun sygdom med hårtab som den primære manifestation. Diagnosen stilles klinisk, på baggrund af patientens sygehistorie og objektiv undersøgelse. Omfanget af hårtab er meget varierende, oftest ses en lille, skaldet plet (patch) i hårbunden, men sygdommen kan progrediere til tab af alt hår på skalpen (alopecia totalis) eller på hele kroppen (alopecia universalis, AU). AA har stor indflydelse på patienternes psykosociale liv [1] og patienterne har en høj forekomst af angst og depression [2].

Hos patienter med patchy AA remitterer sygdommen spontant hos 30-50 % inden for 6-12 måneder. Overordnet er risikoen for tilbagefald dog 85 %, og næsten alle patienter vil opleve tilbagefald indenfor 20 år [3]. For patienter med begrænset sygdom ses spontan hårvækst hos helt op til 80 % af patienterne, mens sandsynligheden for spontan hårvækst er lav ved udbredt langvarig sygdom. Svær AA defineres som hårtab omfattende mere end 50 % af hårbunden [4].

Det er ikke muligt at opgøre det præcise antal patienter med svær AA, som vil være kandidater til systemisk behandling i Danmark, men Medicinrådet anslår, at der er ca. 680 patienter. Heraf har en del patienter haft AA i mange år, og en del vil have accepteret sygdommen og vil formentlig ikke ønske forsøg på behandling, som indebærer risiko for bivirkninger, manglende effekt eller tilbagefald. Nogle patienter vil ikke være kandidater til baricitinib pga. den øgede risiko for alvorlige bivirkninger for visse patientgrupper. Medicinrådet antager, at ca. 50 % af patienterne, som aktuelt har svær AA, vil ønske baricitinib og være kandidater til behandlingen. Derfor er der ca. 350 patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til baricitinib.

Medicinrådet anslår, at der hvert år diagnosticeres ca. 200 patienter. Da diagnosen typisk stilles i 20-30-årsalderen, formodes næsten alle patienter at ønske en potentielt effektiv behandling, mens ca. 10 % forventes at have risikofaktorer for alvorlige bivirkninger og dermed ikke vil blive tilbudt baricitinib. Derfor forventer Medicinrådet, at der hvert år vil være ca. 180 nye patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til baricitinib.



Baricitinib

Baricitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som 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 (2 eller 4 mg), som kan administreres af patienten selv. Den anbefalede dosis er 4 mg én gang dagligt. Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, som har vedvarende kontrol af sygdomsaktiviteten ved 4 mg. Ved utilstrækkelig kontrol af sygdomsaktivitet med 2 mg dagligt kan dosis øges til 4 mg dagligt [5].

Balancen mellem effekt og sikkerhed vurderes individuelt og bør revurderes med jævne mellemrum. Der anbefales blodprøver før opstart, hver anden uge i de første to måneder og rutinemæssigt efterfølgende i forbindelse med klinisk kontrol typisk hver 3. måned.

Baricitinib bør generelt, grundet øget risiko for kardiovaskulære events og malignitet, kun anvendes hos følgende patientgrupper, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer, og i så fald anbefales en dosis på 2 mg pr. dag:

- 65 år og ældre
- patienter med aterosklerosisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere langtidsrygere)
- patienter med malignitets risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere malignitet).
- med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli samt til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner og patienter med nedsat nyrefunktion.

Nuværende behandling i Danmark

Ved udbredt langvarig sygdom kan der efter grundig information og risikovurdering gives systemisk behandling (methotrexat, prednisolon, ciclosporin, pulsbehandling med i.v.-steroid, azathioprin). Effekten er bedst dokumenteret for kombinationen af methotrexat og prednisolon.

Patienter, hvor der findes indikation for systemisk behandling, bør opfylde alle følgende kriterier:

- Sikker AA-diagnose
- Sygdomsvarighed svarende til en periode uden ny hårvækst på over 6 måneder og under 8 år
- Svær AA (svarende til en score på ≥ 50 på *The Severity of Alopecia Tool*, SALT)
- Forringet livskvalitet (svarende til en score på ≥ 10 på *Dermatology Life Quality Index*, DLQI).

Effekten af systemisk behandling skal løbende vurderes klinisk og ved fotodokumentation (før behandlingsopstart samt efter 3, 6, 9 og 12 måneder).



Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af baricitinib er baseret på to randomiserede placebo-kontrollerede studier, som begge undersøgte effekten af baricitinib 2 mg og 4 mg sammenlignet med placebo. I studierne indgik i alt 1200 voksne med svær AA (aktiv AA i mindst 6 måneder med tab af mindst 50 % af hovedhåret).

Studierne viser, at baricitinib er effektivt til at reducere hårtab sammenlignet med placebo. Efter 36-ugers behandling var der godt en tredjedel af de patienter, som fik 4 mg baricitinib, hvor omfanget af hårtab gik fra over 50 % til under 20 % af hovedhåret. Hos patienterne, som fik 2 mg baricitinib, var der en femtedel, der opnåede samme effekt, mens der i placebogruppen var 3-6 %, som fik reduceret omfanget af hårtab tilsvarende. Der var tilsvarende effekt på hårtab ved øjenvipper og øjenbryn. Det er ikke dokumenteret, om effekten vedvarer efter behandlingsophør.

De hyppigst observerede uønskede hændelser ved baricitinib i studiet var akne, forhøjet kreatinkinase og forhøjet kolesterol. På tværs af indikationer er de hyppigst rapporterede bivirkninger ved baricitinib forhøjet LDL-kolesterol (26,0 %), infektioner i øvre luftveje (16,9 %), hovedpine (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) og urinvejsinfektioner (2,9 %).

Effekten af de nuværende behandlinger er bedst dokumenteret for kombinationen af methotrexat og prednisolon, hvor et studie viser, at 20-30 % opnår reduktion af hårtab til under 20 % af hovedet. På grund af bivirkninger, især ved langvarigt brug af prednisolon, anses denne behandling ikke som en reel varig behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis.

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget omhandler studiepopulationens psykiske velbefindende og livskvalitet. Patienter med *significant uncontrolled neuropsychiatric disorder* kunne ikke indgå i studiet. Derfor er patienter med depression og angst formentlig underrepræsenteret sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis. Dette har også betydning for patienternes livskvalitet, som formodes at være mere negativt påvirket blandt patienter i dansk klinisk praksis end i studiepopulationen. Data for livskvalitet fra det kliniske studie er derfor ikke anvendt i vurderingen.

Medicinrådet vurderer, at effekten af baricitinib er på niveau med effekten af nuværende standardbehandling – lidt højere med 4 mg og lidt lavere med 2 mg. Nuværende standardbehandling er dog ikke en varig behandlingsmulighed, og derfor vil baricitinib være et behandlingsalternativ til patienter med svær AA, under hensyn til risikoen for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af baricitinib til behandling af alopecia areata.

Den sundhedsøkonomiske model baseres på effektdata målt i BRAVE-studierne for andelen af patienter, som opnåede \leq SALT20, altså et hårtab på maksimalt 20 %. Den kliniske vurdering af, at patienter med depression og angst formentlig er underrepræsenteret i BRAVE-studierne sammenlignet med patienter i dansk klinisk



praksis, gør, at Medicinrådet ikke benytter de urealistisk høje nytteværdier målt i BRAVE-studierne. I stedet bruges forskellen i nytteværdi mellem patienter med svær AA og mild AA målt i ADELPHI-DSP-studiet som proxy for den potentielle forbedring i helbredsrelateret livskvalitet, som patienter opnår ved at gå fra \geq SALT50 til \leq SALT20.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem baricitinib og nuværende standard-behandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,26 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.

Der er stor usikkerhed forbundet med måden, hvorpå QALY-gevinsten er estimeret, da det er uvist, hvorvidt patienterne i ADELPHI-DSP-studiet i tilstrækkelig grad er repræsentative for den gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis. Samtidig er det en usikker antagelse, at nytteværdien ved at opnå \leq SALT20 svarer fuldstændig til nytteværdien målt i ADELPHI-DSP-studiet for patienter med mild sygdom. Da QALY-gevinsten er relativt lille, vil ICER'eren stige eller falde væsentligt ved blot små ændringer af nytteværdierne. Det er altså usikkerheden forbundet med de nytteværdier, som indgår i den sundhedsøkonomiske model, der har størst betydning for analysens resultat.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Baricitinib	Standardbehandling	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	16,75	16,48	0,26
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 852.142 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af baricitinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved et patientantal på ca. 510. På baggrund af den nuværende udvikling forventes det, at antallet af nye patienter årligt, som fortsætter i behandling, vil være langsomt faldende over tid.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Alopecia areata (pletvist hårtab)	10
1.3	Baricitinib	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	15
2.3.2	Intervention	16
2.3.3	Komparator	17
2.3.4	Effektmål	17
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	19
2.4.3	Hårtab på hovedet - klinikervurderet	22
2.4.4	Hårtab på hovedet - patientrapporteret.....	22
2.4.5	Hårtab, øjenbryn og øjenvipper – klinikervurderet	23
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.1	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	25
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	25
3.1	Analyseperspektiv.....	26
3.2	Model.....	26
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	29
3.4	Omkostninger	30
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	30
3.4.2	Monitoreringsomkostninger	31
3.4.3	Efterfølgende behandlinger	32
3.4.4	Patientomkostninger	32
3.4.5	Øvrige omkostninger	33
3.5	Resultater.....	34
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	34
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	34
4.	Budgetkonsekvenser	37
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	37
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	38



5.	Diskussion.....	38
	Referencer.....	40
6.	Bilag.....	42
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	46
8.	Versionslog	47

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 46.



Begreber og forkortelser

AA:	Alopecia areata
AA-IGA:	<i>Alopecia Areata Investigator Global Assessment</i>
AU:	Alopecia universalis
ClinRo EB:	<i>Clinician-Reported Eyebrow Hair Loss</i>
ClinRo EL:	<i>Clinician-Reported Eyelash Hair Loss</i>
DPCP:	Diphenylcyclopropenon
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol 5-dimension 5-level</i> (spørgeskema til patientrapporteret livskvalitet)
HADS:	<i>Hospital Anxiety and Depression Score</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus-kinase
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PRO:	<i>Patient-Reported Outcome</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SALT:	<i>The Severity of Alopecia Tool</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet baricitinib til behandling af patienter med svær alopecia areata (pletvist hårtab).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Vurderingen er igangsat på Medicinrådets initiativ, men tager udgangspunkt i en sundhedsøkonomisk model indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 20. juni 2022. Dermed har Medicinrådet haft mulighed for at tilpasse Eli Lillys model, det har dog ikke været muligt at stille krav til Eli Lilly vedrørende uddybende oplysninger.

Baricitinib kan ordineres via sygehuse og af privatpraktiserende speciallæger. Eli Lilly har ansøgt Medicintilskudsævnet om generelt klausuleret tilskud til baricitinib på vilkår om risikodeling, men har ikke fået tildelt dette.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Alopecia areata (pletvist hårtab)

Alopecia areata (AA) er en autoimmun sygdom med hårtab som den primære manifestation. Diagnosen stilles på baggrund af sygehistorie og objektiv undersøgelse. Omfanget af hårtab er meget varierende, oftest ses en lille, skaldet plet (patch) i hårbunden, men sygdommen kan progredierte til tab af alt hår på skalpen (alopecia totalis) eller på hele kroppen (alopecia universalis, AU). AA har stor indflydelse på patienternes psykosociale liv [1] og patienterne har en høj livstidsprævalens af angst (mellem 39 og 62 %) og depression (38-39 %) [2].

Sværhedsgraden af hårtab kan vurderes ud fra *The Severity of Alopecia Tool* (SALT). Ved systemisk behandling af AA bør den simple udgave af SALT anvendes [4], hvor det opgøres hvor mange procent af hårbunden, der er ramt af hårtab. Maximum SALT-score på 100 betyder et fuldstændigt hårtab, og minimum SALT-score på 0 betyder intet hårtab. Svær AA defineres som hårtab på 50 % eller mere. AA indebærer ofte også hårtab af øjenbryn og øjenvipper samt negleforandringer og øjenirritation. Disse symptomer kan vurderes med specifikke redskaber (se afsnit 2.3.4 og 2.5.4).

Hos patienter med patchy AA remitterer sygdommen spontant hos 30-50 % inden for 6-12 måneder. Overordnet er risikoen for relaps dog 85 %, og næsten alle patienter vil opleve relaps indenfor 20 år [3]. For patienter med begrænset sygdom ses spontan hårvækst hos helt op til 80 % af patienterne, mens spontanprognosen er dårlig ved udbredt langvarig sygdom. Prognosen er dårligere ved familiær disposition, tidlig debut,



varighed > 1 år, samtidig atopisk eksem, negleinvolvering, ophiasis mønster (hårtab fortil og i siderne) samt ved alopecia totalis og universalis.

Det er ikke muligt at opgøre antallet af patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Eli Lilly har estimeret prævalens og incidens baseret på registerundersøgelser fra Tyskland og England [6]. Medicinrådet anvender disse estimater, selvom de ikke direkte relaterer sig til danske forhold.

Medicinrådet anslår dermed, at der er ca. 680 patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Heraf har en del patienter haft AA i mange år, og en del vil have accepteret sygdommen og formentlig ikke ønske forsøg på behandling, som indebærer risiko for bivirkninger, manglende effekt eller tilbagefald. Nogle patienter vil ikke være kandidater til baricitinib pga. den øgede risiko for alvorlige bivirkninger for visse patientgrupper. Medicinrådet antager, at ca. 50 % af de patienter, som aktuelt har svær AA, vil ønske baricitinib og være kandidater til behandlingen. Derfor er der ca. 350 patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til baricitinib.

Medicinrådet anslår, at der hvert år diagnosticeres ca. 200 patienter. Da diagnosen typisk stilles i 20-30-årsalderen, formodes næsten alle patienter at ønske en potentielt effektiv behandling, mens ca. 10 % forventes at have risikofaktorer for alvorlige bivirkninger og dermed ikke vil blive tilbudt baricitinib. Derfor forventer Medicinrådet, at der hvert år vil komme ca. 180 nye patienter med svær AA i Danmark, som er kandidater til baricitinib.

1.3 Baricitinib

Baricitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som 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 har indikation til svær alopecia areata, som vurderes i denne rapport.

Baricitinib har desuden indikation til:

- moderat til svær leddegigt (fremgår af Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning, godkendt i april 2023)
- moderat til svær atopisk eksem (anbefalet af Medicinrådet i maj 2021 til brug efter afprøvning af mindst en anden systemisk behandling. Anbefalingen blev opdateret i december 2022 med tilføjelse af EMAs vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere).

Baricitinib er en tabletbehandling, som kan administreres af patienten selv. Tabletterne findes i doser på 2 og 4 mg. Den anbefalede dosis er 4 mg én gang dagligt.

Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, som har vedvarende kontrol af sygdomsaktiviteten ved 4 mg. Ved utilstrækkelig kontrol af sygdomsaktivitet med 2 mg dagligt, kan dosis øges til 4 mg dagligt [5].

Balancen mellem effekt og sikkerhed vurderes individuelt og bør revurderes med jævne mellemrum.



Følgende kontrolblodprøver foretages i dansk klinisk praksis:

- CRP, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter inkl. differentialtælling, ALAT, kreatinin, albumin. hver 2. uge, de første 2 måneder efter behandlingsstart.
- Lipidprofil (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider) 8-12 uger efter påbegyndt behandling.

Herefter kontrolblodprøver hver 3. måned eller hyppigere på indikation.

Begrænset anvendelse af JAK-hæmmere

Der er observeret en øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet hos patienter med leddegigt med visse risikofaktorer ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere. Disse risici betragtes som relevante på tværs af alle godkendte indikationer for JAK-hæmmere inden for inflammatoriske og dermatologiske lidelser [7].

Derfor bør JAK-hæmmere generelt kun anvendes til nedenstående patientgrupper, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer, og i så fald anbefales en dosis på 2 mg pr. dag:

- 65 år og ældre
- patienter med aterosklerosisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere langtidsrygere)
- patienter med malignitets risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere malignitet)
- med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli
- med forsigtighed til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner og patienter med nedsat nyrefunktion.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af AA er beskrevet i Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer fra 2023 [4], opsummeret nedenfor. Der er ingen kurativ behandling af AA. Behandlingstilgangen afhænger af sygdommens sværhedsgrad, påvirkning af patientens livskvalitet og potentielle bivirkninger.

Lokal behandling

Ved begrænset sygdom med behov for og ønske om behandling kan lokal behandling vælges. Ved effekt (klinikerens vurdering af tegn på genvækst) reduceres dosis og ved manglende effekt seponeres behandlingen. Topikal kortikosteroid (creme) eller intralæsionel kortikosteroid anvendes, men bør gives under nøje overvågning af bivirkninger over for effekt. Evidensen for lokal kortikosteroid er begrænset, men typisk anvendes potent kortikosteroid (gruppe III-IV) i 8-12 uger x 1 dagligt. Oral eller topikal minoxidil og bimatoprost oftalmisk opløsning kan anvendes til øjenvipper og øjenbryn.



Ved lidt mere udbredt AA kan topikal immunterapi anvendes. I Danmark anvendes typisk diphenylcyclopropenon (DPCP), som er et kraftigt sensibiliserende kontaktallergen, der anvendes i stigende koncentration i hårbunden, indtil der er balance mellem acceptable gener (eksem, kløe) og hårvækst. Der behandles en gang pr. uge i 3 uger op til 10 måneder. Effekt bør kunne ses efter senest 6 måneder. Ved effekt reduceres dosis, og ved manglende effekt seponeres behandlingen.

Systemisk behandling

Ved udbredt langvarig sygdom kan der efter grundig information og risikovurdering gives systemisk behandling (methotrexat, prednisolon, ciclosporin, pulsbehandling med i.v.-steroid, azathioprin). Patienter, hvor der findes indikation for systemisk behandling, bør opfylde alle følgende kriterier:

- Sikker AA-diagnose (anamnese og objektiv undersøgelse, herunder trikoscopi og pull test, i særlige tilfælde biopsi)
- Sygdomsvarighed: periode uden ny hårvækst på over 6 måneder og under 8 år.
- Svær AA svarende til hårtab omfattende mere end 50 % af hårbunden (svarende til en score på 50 eller højere på *The Severity of Alopecia Tool, SALT*).
- Forringet livskvalitet (svarende til en score på mindst 10 på *Dermatology Life Quality Index, DLQI*).

I et studie [8] blev et års behandling med methotrexat alene sammenlignet med methotrexat i kombination med systemisk steroid (prednisolon) hos voksne med AU (n = 88) og AA (n = 1). Resultaterne viste god effekt (SALT < 10) af kombinationsbehandlingen hos mellem 20-30 %, afhængig af varigheden af MTX-behandling. De hyppigst rapporterede bivirkninger i studiet var infektioner (over 20 % i begge grupper), mukokutane gener (hud og slimhinder, hos 15-17 %), kvalme/opkast (13-15 %) og mavegener (6-13 %).

Puls steroid er undersøgt i et mindre placebokontrolleret studie [9]. Effekten er moderat på kort sigt og bedst for patienter med en i forvejen god prognose. Langtidseffekten er uvis. Der er relativ høj relapsrate. Bivirkninger på kort og langt sigte vil afhænge af dosisregimet.

På grund af bivirkninger, især ved langvarigt brug af prednisolon, anses behandlingerne ikke som reelle varige behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Vurderingen af baricitinib er baseret på to studier (BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 [10]). Retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab fra 2023 [4] er anvendt til at identificere litteratur vedrørende standardbehandling i dansk praksis.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og placebo på studierne, som fremgår af Tabel 1.

Tabel 2-1. De kliniske studier, som danner grundlag for vurderingen af effekt og sikkerhed for baricitinib til alopecia areata

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål (publicerede)
BRAVE-AA1 [NCT03570749]	Voksne med svær alopecia areata (SALT score \geq 50)	Baricitinib 4 mg/dag	Placebo	Hårtab (hårbund, øjenbryn, øjenvipper)
BRAVE-AA2 [NCT03899259]		Baricitinib 2 mg/dag		

SALT, Severity of Alopecia Tool (0 = intet hårtab i hårbunden til 100 = totalt hårtab i hårbunden).

2.2.1 BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2

BRAVE-AA1 er et adaptivt fase II/III-studie, og BRAVE-AA2 er et fase III-studie. Fase III-delen af BRAVE AA1-studiet og BRAVE AA2-studiet er randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede 36-ugers studier med forlængelsesfaser på op til 200 uger. I begge fase III-studier blev patienterne randomiseret til placebo, 2 mg eller 4 mg baricitinib dagligt i forholdet 2:2:3.

Inkluderede patienter var voksne (kvinder på 18-70 år og mænd på 18-60 år i et forsøg på at undgå udtalt androgen alopeci). Patienterne var i en aktuel episode på mere end 6 måneder med svær AA (SALT \geq 50, dvs. hårtab omfattende mindst 50 % af hårbunden), uden spontan remission, defineret som mindst 10 % reduktion af områder med hårtab i hårbunden.

Patienter med en aktuel episode på mere end 8 år blev ikke inkluderet, medmindre episoder med genvækst var blevet observeret på de berørte områder af hårbunden i løbet af de 8 år.

Patienter, som var behandlet med følgende lægemidler i perioden før randomisering, blev ekskluderet: topikale glukokortikosteroider i hårbund eller øjenbryn indenfor en uge, systemisk eller intralæsionale glukokortikosteroider (inkl. intraatrikulære injektioner) indenfor otte uger, og topikale eller orale JAK-hæmmere indenfor henholdsvis fire eller otte uger.

Patienter, som tidligere havde haft utilstrækkeligt respons (ikke defineret) efter mindst 12-ugers behandling med en JAK-hæmmer, blev ekskluderet.

Patienter, med *significant uncontrolled neuropsychiatric disorder* (ikke specificeret), blev ekskluderet.

Tilladte samtidige behandlinger for AA var finasterid (eller andre 5-alfareduktasehæmmere), oral eller topikal minoxidil og bimatoprost oftalmisk opløsning til øjenvipper/bryn, hvis patienten var i en stabil dosis ved studiestart.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i studierne og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne med svær alopecia areata (SALT score \geq 50)	Studiepopulationen svarer til prævalente patienter i DK, dog er patienter med angst/depression formentlig underrepræsenterede. Incidente patienter forventes at have lavere alder, sygdomsvarighed og sværhedsgrad af AA.	Til estimering af effekt anvendes studiepopulationen fra BRAVE. Til estimering af livskvalitet anvendes data fra Adelphi-studiet (se afsnit 3)
Intervention	Tablet baricitinib 4 mg/dag Tablet baricitinib 2 mg/dag	Dosis og administration af baricitinib svarer til forventet dansk klinisk praksis. Mulig tillægsbehandling kan have effekt.	Tablet baricitinib 4 mg/dag
Komparator	Placebo	I dansk praksis anvendes systemiske behandlinger (afsnit 1.4). Effekten af disse er belyst i varierende grad, og der er ikke datagrundlag for en sammenlignende analyse. Der er dog reelt ingen varig behandlingsmulighed pga. bivirkninger. Derfor accepteres placebo som komparator i vurderingen af effekt.	Methotrexat, 25 mg PO ugentligt Prednison, 25 mg dagligt PO
Effektmål	Hårtab, klinikervurderet (hårbund, øjenbryn, øjenvipper)	AA påvirker patienternes psykiske velbefindende. Eli Lilly har oplyst nogle data for livskvalitet, men ingen data for angst og depression	Hårtab målt ved \leq SALT ₂₀ og SALT ₇₅ Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D fra et observationelt studie [14]

SALT, Severity of Alopecia Tool (0 = intet hårtab i hårbunden til 100 = fuldstændigt hårtab i hårbunden).

2.3.1 Population

De to studier omfattede i alt 1200 voksne patienter. Baselinekarakteristika fremgår af bilag.

Ca. 90 % af patienterne havde fået mindst én behandling for alopecia areata på et tidspunkt før inklusion, og 50 % mindst én systemisk immunsuppressiv behandling. Brug af tilladte samtidige behandlinger for AA blev rapporteret af 4,3 % af patienterne.



Medicinrådets vurdering af population

Studiepopulationen har i gennemsnit haft AA i 12 år, og den aktuelle episode har gennemsnitligt varet 4 år. Det er formentlig i overensstemmelse med de patienter i dansk klinisk praksis, som i den første tid efter mulig anvendelse af baricitinib vil få tilbudt lægemidlet. Nye patienter vil få mulighed for behandlingen tidligere i sygdomsforløbet, hvilket også betyder, at sværhedsgraden kan blive lavere end i studiet, hvor ca. halvdelen har 95-100 % hårtab, og 44 % har totalt hårtab (AU). Ligeledes vil gennemsnitsalderen, som i studiet er 37,5 år, formentlig over tid blive lavere for patienter i dansk klinisk praksis. Disse forhold kan have betydning, idet patienter med mindre svær AA forventes at have bedre behandlingsrespons. Dermed kan effekten af baricitinib potentielt være underestimeret i studiet, sammenlignet med de patienter som på sigt vil få baricitinib i dansk klinisk praksis.

Omvendt er patienter, som tidligere har haft utilstrækkeligt respons af en JAK-hæmmer, udelukket fra studiet, hvilket potentielt kan overestimere effekten af baricitinib i studiet. Det er ikke angivet, hvor mange patienter som blev ekskluderet af den årsag.

Der er op mod 40 % asiater i studierne, hvilket ikke er i overensstemmelse med patienter i dansk praksis. Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i effekt og sikkerhed på tværs af køn, race og geografisk region [5]. Derfor vurderer Medicinrådet, at dette ikke har betydning for resultaternes overførbarehed.

Nogle af de patienter, som er hårdest ramt psykisk, er udelukket fra studiet med eksklusionskriteriet *significant uncontrolled neuropsychiatric disorder*. Det er ikke angivet, hvor mange patienter som blev ekskluderet af den årsag. Baselinedata viser, at den gennemsnitlige score for angst og depression (målt med HADS, som er patientrapporteret) er indenfor normalområdet (under 8 på en skala fra 0-21). Patienter med angst og depression kan derfor være underrepræsenteret i studiet, sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis. Dermed er livskvaliteten ved baseline i studiet potentielt overestimeret og formentlig ikke retvisende for patienter med AA i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer derfor, at studiepopulationen adskiller sig fra patienter, som i dansk klinisk praksis vil være kandidater til systemisk behandling, og at der er usikkerhed forbundet med at overføre resultaterne fra studiet, især vedr. effekten på psykisk velbefindende. Effekten på hårtab er i mindre grad påvirket af usikkerhederne vedr. den selekterede population i studiet.

2.3.2 Intervention

Baricitinib 4 mg eller 2 mg gives som tabletbehandling en gang dagligt. Samme regime forventes i dansk klinisk praksis. I studierne er minoxidil (topikal eller oral) og bimatoprost tilladt til samtidig behandling. Eli Lilly oplyser, at 4,3 % af patienterne i studiet fik denne tillægsbehandling. Det er ikke oplyst, hvor mange der fik tillægsbehandling i de respektive studiearme.



Medicinrådets vurdering af intervention

Tillægsbehandlingen kan være problematisk, idet der forventes nogen effekt af denne. Da det imidlertid ikke drejer sig om en stor andel, som får tillægsbehandling, vurderer Medicinrådet, at interventionen overordnet svarer til den, som patienter i dansk klinisk praksis ville få, hvis behandlingen var tilgængelig.

2.3.3 Komparator

Komparator i studierne er placebo. Se overvejelser om tillægsbehandling i afsnit 2.3.2.

Medicinrådets vurdering af komparator

Patienter med AA vil have varierende ønsker i forhold til behandling. Nogle patienter lever med hårtabet, mens andre patienter vil ønske at afprøve mulige behandlinger. Komparator er placebo, hvilket ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvor der findes behandlingsmuligheder. Effekten af nuværende behandlingsmuligheder er dog begrænset. Methotrexat i kombination med prednisolon er den behandling med bedst dokumenteret effekt, som ses hos 20-30 %, afhængigt af dosis. Det er uvist, om effekten holder ved behandlingsophør med methotrexat og prednisolon. På grund af bivirkninger, især ved langvarigt brug af prednisolon, vil det i dansk klinisk praksis dog ikke være en langvarig behandlingsstrategi. Dermed er der reelt ingen behandlingsmuligheder for patienter i dansk klinisk praksis med svær AA. Medicinrådet accepterer derfor placebo som komparator.

2.3.4 Effektmål

I protokollerne for BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 er angivet en række effektmål. Nogle af effektmålene er publicerede. Effektmålene er oplistet nedenfor, og de, der er anvendt i denne vurdering, er beskrevet nærmere i afsnit 2.4.

Effektmål	Protokol BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2	Publiceret [10]
AA sværhedsgrad	SALT-score*	Andel af patienter med SALT \leq 20 ved uge 36*, uge 24 og uge 16
		Andel af patienter med SALT \leq 10 ved uge 36 og uge 24
		Procentsændring i SALT-score fra baseline til uge 36
		SALT ₉₀ (andel, som opnår mindst 90 % forbedring) ved uge 36
		SALT ₅₀ (andel, som opnår mindst 50 % forbedring) ved uge 12
	Scalp Hair Assessment Patient-Reported Outcome (PRO)	Scalp Hair Assessment PRO 0-1 og mindst 2-points forbedring fra baseline ved uge 36



Effektmål	Protokol BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2	Publiceret [10]
	<i>PRO Measures</i> [^] : <i>Eyebrows</i> <i>Eyelashes</i> <i>Eye Irritation</i> <i>Nail Appearance</i>	Ikke publiceret
	<i>Clinician-Reported (ClinRO) assessments</i> [^] : <i>Eyebrow Hair Loss</i> <i>Eyelash Hair Loss</i> <i>Nail Appearance</i>	Andel af patienter med <i>ClinRO</i> 0-1 og mindst 2-points forbedring fra baseline ved uge 36 for: <i>Eyebrow Hair Loss</i> <i>Eyelash Hair Loss</i>
	<i>Alopecia Areata Investigator Global Assessment (AA-IGA)</i> [§]	Ikke publiceret
Livskvalitet	<i>Skindex-16</i> [~]	Ikke publiceret
	<i>Short-Form Health Survey (SF-36), Version 2</i>	Ikke publiceret
	<i>EQ-5D-5L</i>	Ikke publiceret, men Eli Lilly har indsendt data fra et observationelt studie [14] til brug i de sundhedsøkonomiske analyser
Angst og depression	<i>The Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)</i>	Ikke publiceret

*primært effektmål.

[^]Udviklet af Eli Lilly. 4-point response scale, ranging from 0 = normal appearance/no problem to 3 = severe appearance/severe problem/severe hairloss.

[~]adapted for use among adults with AA. It is composed of 16 items grouped under 3 domains: Symptoms (4 items), Emotions (7 items), and Functioning (5 items).

[§] Kun i protokollen for BRAVE-AA2. 5 categories: 0 = None (SALT score of 0 %); 1 = Limited (SALT score of 1 %-20 %); 2 = Moderate (SALT score of 21 %-49 %); 3 = Severe (SALT score of 50 %-94 %); and 4 = Very Severe (SALT score of 95 %-100 %)

Medicinerådets vurdering af effektmål

AA er en sygdom, som kan have en betydelig negativ effekt på patientens psykiske velbefindende og livskvalitet. Derfor er det problematisk, at der ikke er publiceret data for livskvalitet, angst og depression. Fagudvalget vurderer imidlertid, at studiepopulationen ikke er repræsentativ for patienter i dansk klinisk praksis på grund af forventede forskelle i psykisk velbefindende. Derfor ville eventuelle data for livskvalitet fra det kliniske studie ikke være fyldestgørende.



Eli Lilly har oplyst data for livskvalitet fra et observationelt studie [14], målt ved EQ-5D, til brug for den sundhedsøkonomiske analyse i Medicinrådets vurdering.

I BRAVE-AA-studierne er klinikervurderet hårtab, målt ved SALT, opgjort på to måder (andel, der opnår en bestemt forbedring eller procentuel forbedring fra baseline) på forskellige tidspunkter (uge 12, 16, 24 og 36).

Den procentuelle forbedring fra baseline er mindre vigtig, da der skal være relativt meget hår, før det betyder noget. Det er også væsentligt, hvor hårtabet sidder, i forhold til om det kan skjules med eksisterende hår. Derfor fokuseres der i vurderingen på andel, som opnår en betydende genvækst af hår (til $\leq 20\%$ hårtab).

Det er positivt, at effekt på hårtab ved øjenbryn/øjenvipper også er opgjort, da dette er betydningsfuldt for patienterne, også selvom der ikke nødvendigvis opnås samtidig effekt på genvæksten af hovedhår.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Analysemetode i studierne

Sammenlignende analyser for baricitinib og placebo.

Alle randomiserede patienter indgik i analyserne af effektforskelle. Alle randomiserede patienter, som fik mindst en dosis intervention eller komparator, og som ikke ophørte i studiet grundet '*lost to follow-up*' ved første besøg efter baseline, indgik i analyserne af data for sikkerhed.

En hierarkisk testprocedure blev anvendt for at kontrollere risikoen for type 1-fejl, fastsat til 5 % (to-sidet) for alle effektmål versus placebo.

For binære effektmål blev logistisk regression anvendt. For kontinuerte effektmål blev kovariansanalyse anvendt. For begge modeltyper blev der justeret for geografisk region, varighed af nuværende episode (< 4 år eller ≥ 4 år) og baselineværdi i sammenligningen mellem baricitinib og placebo.

Binære sikkerhedsdata (uønskede hændelser, behandlingsophør) blev analyseret ved *Fisher's exact test* og for kontinuerte sikkerhedsdata blev en kovariansanalyse anvendt, justeret for baselineværdi.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektestimater for uge 1 fremgår af Tabel 2-4.



Tabel 2-3. Effektestimater fra BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2 ved uge 36 baseret på alle patienter, som blev randomiseret (ITT-populationen)

Effekt mål	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib, 2mg (N = 156)	Baricitinib, 4 mg (N = 234)
Primært effekt mål						
SALT-score ≤ 20, %	6,2	22,8	38,8	3,3	19,4	35,9
Difference vs. Placebo, procentpoint (95 % CI)		16,6 (9,5; 23,8)	32,6 (25,6; 39,5)		16,1 (9,1; 23,2)	32,6 (25,6; 39,6)
Sekundære effekt mål						
Scalp Hair Assessment PRO score på 0 eller 1 <i>med</i> ≥ 2-point reduktion fra baseline ved uge 36, % [^]	5,9	17,1	35,8	5,1	18,5	37,8
Difference vs. Placebo, procentpoint (95 % CI)		11,2 (4,3; 18,1)	30,0 (23,0; 36,9)		13,4 (5,8; 21,0)	32,7 (23,4; 42,3)
ClinRO øjenvipper: score på 0 eller 1 <i>med</i> ≥ 2-point reduktion fra baseline ved uge 36, % [*]	4,4	22,0	35,2	5,5	13,2	38,9
Difference vs. Placebo, procentpoint (95 % CI)		17,6 (9,1; 26,1)	30,8 (22,6; 39,0)		7,6 (-0,6; 15,9)	33,3 (24,4; 42,3)
ClinRO øjenbryn: score på 0 eller 1 <i>med</i> ≥ 2-point reduktion fra baseline ved uge 36, % [#]	4,4	14,8	36,2	6,9	12,3	36,8



Effekt mål	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib, 2mg (N = 156)	Baricitinib, 4 mg (N = 234)
Difference vs. Placebo, procentpoint (95 % CI)		10,4 (2,2; 18,6)	31,9 (23,1; 40,7)		5,5 (-3,8; 14,7)	29,9 (20,0; 39,9)
SALT score ≤ 10, %	4,1	13,0	27,9	1,0	12,0	25,6
Difference vs. Placebo, procentpoint (95% CI)		9,0 (3,2; 14,7)	23,9 (17,7; 30,1)		11,0 (5,4; 16,5)	24,6 (18,6; 30,7)

CI; konfidensinterval.

^ Analysen blev udført hos patienter med baseline-score på 3 eller derover (50-94 % af hovedbunden mangler hår): 181 patienter i placebogruppen, 175 i 2 mg baricitinib-gruppen og 275 i 4 mg baricitinib-gruppen i BRAVE-AA1 og henholdsvis 151, 149 og 215 i BRAVE-AA2.

*Analysen blev udført hos patienter med baseline-score på 2 eller derover (betydelige huller til ingen synlige øjenvipper): 124 patienter i placebogruppen, 136 i 2 mg baricitinib-gruppen og 188 i 4 mg baricitinib-gruppen i BRAVE-AA1 og henholdsvis 112, 104 og 161 i BRAVE-AA2.

Analysen blev udført hos patienter med baseline-score på 2 eller derover (betydelige huller til ingen synlige øjenbryn): 96 patienter i placebogruppen, 111 i 2 mg baricitinib-gruppen og 167 i 4 mg baricitinib-gruppen i BRAVE-AA1 og henholdsvis 90, 89 og 140 i BRAVE-AA2.



2.4.3 Hårtab på hovedet - klinikervurderet

The Severity of Alopecia Tool (SALT)

SALT er et visuelt redskab til vurdering af omfanget af hårtab i hårbunden, udført af en kliniker. SALT er udviklet af *the National Alopecia Areata Foundation Working Committee* [11]. Hårbunden er opdelt i fire områder, hvor toppen af hovedet udgør 40 %, bagsiden 24 %, og hver side af hovedet 18 %. Hvert område gives en score ud fra andelen af hårtab. En score på 0 betyder intet hårtab i området, og en score på 100 betyder totalt hårtab i området. Vellushår ('babyhår') tæller ikke med i scoren. Scoren for hvert område ganges med områdets andel af hårbunden (40, 24 eller 18), og summen for de fire områder lægges sammen. Den samlede SALT-score er 0-100 og udtrykker graden af hårtab. En SALT-score på 20 eller mindre (0-20 % hårtab) er i et kvalitativt studie fundet at være et klinisk meningsfuldt effektmål for behandling af patienter med svær AA [12]

Resultater

Efter 36 uger var der 36-39 % af patienterne, som fik baricitinib 4 mg, som fik reduceret sit hårtab til under 20 %, vurderet af klinikerens. Andelen var mindre blandt patienter, som fik 2 mg (omkring 20 %). I placebogrupeerne var det 3-6 %.

På samme tidspunkt var der 25-28 %, som fik reduceret sit hårtab til under 10 % med 4 mg baricitinib og 12-13 % med baricitinib 2 mg. I placebogrupeerne var det 1-4 %.

Medicinerådets vurdering af hårtab på hovedet - klinikervurderet

Medicinerådet vurderer, at der for en god del af patienterne vil være en klinisk relevant effekt ved behandling med baricitinib 4 mg.

Medicinerådet vurderer, at resultaterne vedr. effekt på hårtab vil være på samme niveau i dansk klinisk praksis. Selvom studiepopulationen formentlig har en underrepræsentation af patienter med psykiske helbredsproblemer, forventes effekten på hårtab ikke at være påvirket af dette.

2.4.4 Hårtab på hovedet - patientrapporteret

Scalp Hair Assessment Patient-Reported Outcome (PRO)

Scalp Hair Assessment PRO er et redskab til vurdering af omfanget af hårtab i hårbunden, udført af patienten selv [13]. Patienten instrueres til at se sig selv i spejlet og angive aktuelt omfang af hårtab (inkl. områder med 'babyhår') på en ordinal rangskala fra nul til fire:

- 0 = Ingen manglende hår (0 % af min hårbund mangler hår; jeg har fuld hårvækst på hovedet)
- 1 = Et begrænset område (1-20 % af min hårbund mangler hår)
- 2 = Et moderat område (21-49 % af min hårbund mangler hår)
- 3 = Et stort område (50-94 % af min hårbund mangler hår)
- 4 = Næsten alt eller alt (95-100 % af min hårbund mangler hår).



Scalp Hair Assessment PRO er udviklet af Eli Lilly på baggrund af input fra klinikere og interviews med patienter med svær AA (mindst 50 % hårtab ved baseline). Redskabet er udviklet til brug i kliniske studier, men kan ifølge forfatterne også anvendes i daglig klinisk praksis, som supplement til klinikervurderet hårtab.

I BRAVE-AA-studierne er andelen af patienter, som opnår 0 eller 1 (0-20 % hårtab), og som har en forbedring på mindst to point fra baseline, opgjort. Effektmålet er kun opgjort blandt patienter, som ved baseline havde en score på mindst 3 (mindst 50 % hårtab), hvilket var tilfældet for mellem 92 og 98 % af patienterne.

Resultater

Efter 36 uger var der 36-38 % af patienterne, som fik baricitinib 4 mg, som fik reduceret deres hårtab til under 20 %, vurderet af patienterne selv. Andelen var mindre blandt patienter, som fik 2 mg (17-19 %). I placebogrupeerne var det 5-6 %.

Medicinrådets vurdering af hårtab på hovedet - patientrapporteret

Patienternes egen vurdering af hårtab på hovedet er i overensstemmelse med klinikervurderingen ved SALT, idet andelene, som opnår en reduktion af hårtab til højst 20 %, ligger på samme niveau, både for baricitinib 4 mg og 2 mg samt placebogrupeerne.

2.4.5 Hårtab, øjenbryn og øjenvipper – klinikervurderet

Eli Lilly har udviklet redskaber til klinikervurdering af hårtab ved øjenbryn (ClinRO EB), øjenvipper (ClinRO EL) og negleforandringer.

Klinikeren vurderer hårtabet på en ordinal rangskala fra nul til tre:

- 0 = fuldt dækkende øjenbryn/øjenvipper
- 1 = minimale huller
- 2 = betydelige huller
- 3 = ingen synlige øjenbryn/øjenvipper.

I BRAVE-AA-studierne er kun hårtab ved øjenbryn og øjenvipper opgjort som andel af patienterne med en score på nul eller et og mindst to points forbedring fra baseline.

Resultater

Efter 36 uger var der 35-39 % af patienterne, som fik baricitinib 4 mg, som fik reduceret deres hårtab til ingen eller minimalt hårtab ved øjenbryn/øjenvipper, vurderet af klinikeren. Andelen var mindre blandt patienter, som fik 2 mg (12-22 %). I placebogrupeerne var det 4-7 %.

En post-hoc subgruppeanalyse (upublicerede data) viser, at ca. halvdelen af de patienter, som blev behandlet med 4 mg baricitinib, og som responderede på ClinRO EB eller EL, også opnåede SALT \leq 20. Nogle af patienterne opnår således genvækst af hår på enten hovedet eller øjenvipper/øjebryn, mens andre opnår genvækst af hår begge steder.

Medicinrådets vurdering af hårtab, øjenbryn og øjenvipper - klinikervurderet

Medicinrådet vurderer, at effekten på hårtab ved øjenbryn og øjenvipper er nogenlunde tilsvarende effekten på hårtab på hovedet.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Baricitinib

De hyppigste bivirkninger (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 100 personer) ved baricitinib er forhøjet LDL-kolesterol i blodet (26 %), næse-og halsinfektioner (17 %), hovedpine (5 %), herpesinfektioner (3 %) og urinvejsinfektioner (3 %) [5]. Baricitinib må ikke anvendes under graviditet.

I BRAVE-studierne var de hyppigst observerede uønskede hændelser ved baricitinib: akne, forhøjet kreatinkinase og forhøjet kolesterol.

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.

På grund af risikoen for forhøjet kolesterol bør blodlipider måles ca. 12 uger efter behandlingsstart og herefter ifølge retningslinjerne for hyperlipidæmi.

Der er observeret en øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet hos patienter med reumatoid arthritis (RA) med visse risikofaktorer ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere. Disse risici betragtes som relevante på tværs af alle godkendte indikationer for JAK-hæmmere inden for inflammatoriske og dermatologiske lidelser [7].

Derfor bør baricitinib kun anvendes hos nedenstående patientgrupper, hvis der ikke findes andre passende behandlingsalternativer, og i så fald anbefales dosis på 2 mg pr. dag:

- 65 år og ældre
- patienter med aterosklerosisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere langtidsrygere)
- patienter med malignitets risikofaktorer (fx nuværende eller tidligere malignitet).

Desuden bør JAK-hæmmere anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli samt til patienter med kroniske eller tilbagevendende infektioner og patienter med nedsat nyrefunktion.

Standardbehandling i dansk klinisk praksis

Der er mange bivirkninger ved systemisk steroid (prednisolon), som er dosisafhængige og kan være alvorlige ved langvarig behandling. Hyppige bivirkninger er hudatrofi, osteoporose, infektioner og sløring af infektioner, akne, adipositas, hypertension, grå stær, muskel- og ledsmerter, påvirkning af binyrebarkhormon-aksen, psykisk ustabilitet og nedsat glucosetolerans.



De hyppigst rapporterede bivirkninger i studiet vedr. effekten af methotrexat vs. methotrexat + prednisolon var infektioner (over 20 % i begge grupper), mukokutane gener (hud og slimhinder, hos 15-17 %), kvalme/opkast (13-15 %) og mavegener (6-13 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, særligt ved langvarig behandling med prednisolon, er det god klinisk praksis at søge andre behandlingsalternativer.

Baricitinib har en række bivirkninger og frarådes generelt til patienter, som er 65 år og ældre eller har kardiovaskulære eller malignitets risikofaktorer. Det kan dog anvendes i 2 mg dosis, hvis der ikke er andre alternativer.

Valget af behandling med baricitinib fordrer en individuel vurdering af effekt og risiko for bivirkninger på både kort og lang sigt, samt en grundig drøftelse af fordele og ulemper med den enkelte patient.

2.1 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget omhandler studiepopulationens karakteristika, hvad angår deres psykiske velbefindende og livskvalitet.

I BRAVE-studierne var *significant uncontrolled neuropsychiatric disorder* et eksklusionskriterie, hvilket har udelukket nogle af de patienter, som er hårdest ramt psykisk. Baselinedata viser, at den gennemsnitlige score for angst og depression (målt med HADS) er indenfor normalområdet (under 8 på en skala fra 0-21). Dette kan bidrage til underrepræsentation af patienter med angst og depression i studiet, sammenlignet med dansk klinisk praksis.

I studieprotokollerne er angivet en række effektmål for livskvalitet, angst og depression, som ikke er offentliggjort. Eli Lilly har oplyst data for livskvalitet til brug i den sundhedsøkonomiske analyse, men ikke for angst og depression.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med baricitinib sammenlignet med *best supportive care* (BSC).

I analysen indgår effektestimater for udbredelsen af hårtab (SALT) fra BRAVE-studierne. Da indsamlede data vedrørende livskvalitet i disse studier ikke vurderes at være repræsentative for den pågældende patientpopulation, anvender Medicinrådet EQ-5D-5L-data fra ADELPHI-DSP-studiet [14] (se afsnit 3.3).

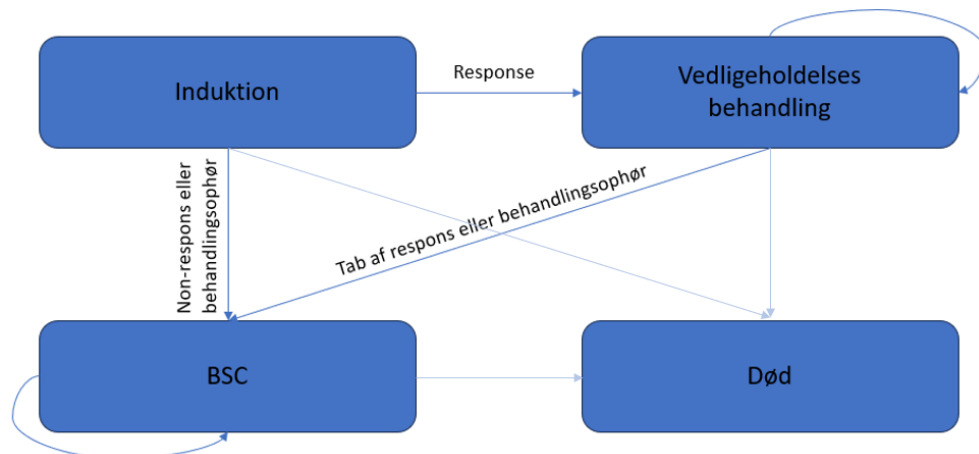


3.1 Analyseperspektiv

Medicinerådet benytter et begrænset samfundsperspektiv og en livstidshorisont svarende til ca. 40 år, baseret på en gennemsnitlig alder for sygdomsdebut fra BRAVE-studierne på 25 år og en antagelse om behandlingsstop, når patienter fylder 65 år, jævnfør afsnit 2.5. Alle omkostninger og effekter, som forekommer efter år 1, diskonteres med 3,5%.

3.2 Model

Medicinerådet baserer den sundhedsøkonomiske analyse på en Markov-model, som inkluderer helbredsstadierne; induktion, *best supportive care* (BSC), vedligeholdelsesbehandling og død. Her svarer BSC til nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis. Alle patienter starter i induktionsstadiet, som består af en række tunnelstadier, således at patienter maksimalt kan befinde sig i induktionsstadiet i 36 uger, svarende til induktionsperioden i BRAVE-studierne. Tunnelstadierne bruges, da modellen har en cykluslængde på 4 uger, hvorfor induktionsstadiet består af 9 tunnelstadier, der sørger for, at patienter forbliver i induktionsbehandling i de 36 uger, medmindre de helt ophører behandling i denne periode. Grundet den relativt korte cykluslængde er der ikke benyttet *half-cycle correction*. Den grundlæggende modelstruktur ses i Figur 1.



Figur 1. Modelstruktur

I baricitinibarmen består induktionsbehandlingen udelukkende af behandling med baricitinib, imens induktionsbehandling i komparatorarmen består af topikale kortikosteroider. I komparatorarmen modtager nogle af patienterne, i tillæg til de topikale kortikosteroider, systemisk behandling med methotrexat og/eller prednison, da disse behandlinger er nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis. Da methotrexat og prednison, som beskrevet i afsnit 2.3.3, ikke er en varig behandlingsmulighed, benytter Medicinerådet et gennemsnit for andelen, som behandles med systemiske lægemidler, svarende til at patienter behandles med methotrexat i 12,5 % af tidshorisonten og prednison i 2 % af tidshorisonten. Behandlingen i komparatorarmen vil være den samme, uanset om patienter befinder sig i induktionsstadiet, vedligeholdelsesstadiet eller BSC-stadiet. Dette gøres af tekniske



årsager, for at inkludere den gevinst i nytteværdi, som de der oplever effekt af nuværende standardbehandlingen får.

Definition af respons

I Markov-modellen afgør patienternes respons, hvorvidt de overgår fra induktion til vedligeholdelsesbehandling. Responsraten defineres ud fra det primære effektmål i BRAVE-studierne, som var andelen af patienter, der opnåede \leq SALT20 efter 36 uger, altså andelen af patienter, som manglede 20 % hår eller mindre efter uge 36. Patienter med respons overgår til stadiet for vedligeholdelsesbehandling.

Patienter, som i BRAVE-studierne ikke opnåede \leq SALT20 efter 36 uger, eller som ophørte behandling i induktionsperioden uanset årsag (på nær ved manglende effekt), overgår i modellen til BSC-stadiet. Patienter, som i induktionsperioden ophører behandling, opdeles i to grupper; de, som stopper behandling grundet manglende effekt, og de, der ophører behandling af øvrige årsager. Dette gøres, således at patienter, som ophører behandling grundet manglende effekt i induktionsperioden, først tælles med ved uge 36 for at undgå dobbelttælling.

Sidst kan patienter, som er i vedligeholdelsesbehandling med baricitinib efter respons, overgå til BSC, i tilfælde af at de stopper med at respondere på behandlingen eller af anden årsag ophører behandling.

Der medregnes en sandsynlighed i hver cyklus for, at patienter overgår til stadiet for død.

Transitionssandsynligheder

Medicinerådet baserer transitionssandsynligheder, for at gå fra induktion til BSC, induktion til vedligeholdelsesbehandling og vedligeholdelsesbehandling til BSC, på data fra BRAVE-studierne. Medicinerådet antager på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis og den korte varighed af nuværende systemisk behandling, at effekten af placebo i BRAVE-studierne er sammenlignelig med effekten af nuværende standardbehandling i Danmark. Derfor bruger Medicinerådet effekten målt for placebo i BRAVE-studierne til at modellere effekten af nuværende standardbehandling. Patienter i komparatorarmen starter ligeledes i induktionsstadiet og kan overgå til vedligeholdelsesbehandlingsstadiet ved respons.

Sandsynlighed for at respondere

Tabel 3-1. Transitionssandsynligheder fra induktionsbehandling til vedligeholdelsesbehandling målt ved \leq SALT20, patienter med SALT50-100 ved baseline

Behandlingsarm	Transitionssandsynlighed	Usikkerhed (SE)	Kilde
Baricitinib	37,48 %	2,1 %	BRAVE-studierne
Nuværende standardbehandling	4,89 %	1,2 %	BRAVE-studierne

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).



Sandsynlighed for at overgå til *best supportive care*

Transitionssandsynligheder for at overgå til BSC afhænger af, om patienter er i induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandling. Transitionssandsynlighederne stammer fra BRAVE-studierne, hvor data for behandlingsophør fra uge 0-36 bruges til at estimere transitionssandsynligheden under induktionsbehandling. Data fra uge 0-52 for behandlingsophør hos patienter, som har responderet på behandling i baricitinibarmen, bruges til at estimere sandsynligheden for at overgå til BSC fra vedligeholdelsesbehandling med baricitinib. Data fra uge 0-36 for behandlingsophør hos patienter, som har responderet på placebo, bruges til at estimere den tilsvarende sandsynlighed for komparatorarmen. Da patienter ophører behandling løbende, omregnes den samlede sandsynlighed for behandlingsophør i induktionsperioden til en tilsvarende sandsynlighed pr. cyklus, og det samme gør den årlige sandsynlighed for behandlingsophør under vedligeholdelsesbehandling.

Transitionssandsynligheder fra induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling til BSC, patienter med SALT50 -100 ved baseline

Induktionsbehandling	Transitionssandsynlighed samlet periode	Transitionssandsynlighed per cyklus	Usikkerhed, samlet periode (SE)	Kilde
Baricitinib	6,11 %	0,70 %	1 %	BRAVE-studierne
Nuværende standardbehandling	10,78 %	1,26 %	1,7 %	BRAVE-studierne

Vedligeholdelsesbehandling	Transitionssandsynlighed årligt	Transitionssandsynlighed per cyklus	Usikkerhed, årlig (SE)	Kilde
Baricitinib	10,00 %	0,80 %	1,3 %	BRAVE-studierne
Nuværende standardbehandling	15,98 %	1,33 %	2 %	BRAVE-studierne

Sandsynlighed for død

Der er ikke en øget dødelighed forbundet med AA, hvorfor dødeligheden i den danske baggrundspopulation benyttes i den sundhedsøkonomiske model. Dødeligheden for mænd og kvinder er vægtet efter kønsfordelingen af patienter i modellen, som baseres på fordelingen i BRAVE-studierne.



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Eli Lilly argumenterer for, at brug af EQ-5D-5L-data målt i BRAVE-studierne ikke er retvisende for den pågældende patientgruppe, da patienter med neuropsykologiske tilstande ved baseline ekskluderes. I forlængelse af dette bemærker Medicinrådet, at patienterne i BRAVE-studierne på HADS-score svarer til baggrundsbefolkningen, hvilket indikerer, at patienter, som ikke er betydeligt psykisk påvirket af deres sygdom, er repræsenteret i BRAVE-studierne. Eli Lilly mener ikke, at de patienter, som er ekskluderet på baggrund af neuropsykologiske tilstande, vil have en anderledes effekt af behandling med baricitinib målt ved \leq SALT20. Eli Lilly mener dermed, at det kun er vedrørende effekten på helbredsrelateret livskvalitet, at BRAVE-studierne ikke er repræsentative.

Baseline nytteværdi, målt i BRAVE-studierne, er 0,892, hvilket er over den tilsvarende nytteværdi for baggrundsbefolkningen i samme aldersgruppe. På baggrund af ovenstående og erfaring fra dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet, at EQ-5D-5L-data fra BRAVE-studierne ikke er repræsentativt for den helbredsrelaterede livskvalitet af den pågældende patientpopulation.

Medicinrådet har derfor estimeret helbredsrelateret livskvalitet ved hjælp af ADELPHI-DSP-studiet. ADELPHI-DSP er et retrospektivt studie, hvor der er indsamlet data fra dermatologer og patienter i fem europæiske lande. Dermatologerne vurderede sværhedsgraden af AA hos deres patienter ved en subjektiv klinisk vurdering uden brug af SALT-score og inddelte herved patienter i mild, moderat og svær sygdom. Herudover besvarede patienterne spørgeskemaer, herunder EQ-5D-5L. Medicinrådet benytter differencen, målt på EQ-5D-5L mellem patienter med svær sygdom og patienter med mild sygdom, til at modellere den forventede stigning i nytteværdi forbundet med at opnå \leq SALT20. EQ-5D-5L-værdier målt hos patienter med svær sygdom bruges til at beregne nytteværdien forbundet med induktionsbehandling og BSC. Samtidig benyttes EQ-5D-5L-værdier målt hos patienter med mild sygdom til at beregne nytteværdien forbundet med at respondere på behandling og dermed overgå til stadiet for vedligeholdelsesbehandling.

Medicinrådet er i brugen af ADELPHI-DSP-studiet opmærksomt på de usikkerheder, det medfører, at patienterne, som indgår, er ældre end patienterne ved start i den sundhedsøkonomiske model. Dette vurderes dog at være et mindre problem, da værdierne for patienter med mild sygdom i ADELPHI-DSP-studiet i forvejen er relativt høje. Samtidig kan det være problematisk, at vurderingen af sværhedsgrad ikke følger SALT-score, idet overensstemmelsen mellem disse vurderinger er ukendt.

EQ-5D-5L fra Adelphi-DSP-studiet blev *cross-walked* til EQ-5D-3L af Eli Lilly, så stadiespecifikke nytteværdier kunne beregnes ved brug af engelske præferencevægte. Det har ikke været muligt for Medicinrådet at få de oprindelige EQ-5D-5L-data fra BRAVE-studierne og derved beregne stadiespecifikke nytteværdier ved brug af danske præferencevægte.



Tabel 3-2. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Sundhedsstadie	Nytteværdi	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Induktion	0,781	(0,756; 0,806)	EQ-5D-3L	Engelske vægte
Vedligeholdelses- behandling, gevinst	0,115	(0,07; 0,16)	EQ-5D-3L	Engelske vægte
BSC	0,781	(0,756; 0,806)	EQ-5D-3L	Engelske vægte

Ovenstående nytteværdier aldersjusteres i den sundhedsøkonomiske model, jævnfør Medicinrådets metodevejledning og med udgangspunkt i en startalder på 25 år.

Eli Lilly bemærker, at det psykologiske aspekt, som er væsentligt ved AA, ikke nødvendigvis opfanges optimalt af de domæner, som er inkluderet i generiske spørgeskemaer, såsom EQ-5D [15][16].

Nytteværdien på 0,896 i ADELPHI-DSP-studiet for patienter med mild sygdom er bemærkelsesværdig høj i forhold til nytteværdien for den tilsvarende baggrundsbefolkning. Medicinrådet antager, at den metodiske tilgang i ADELPHI-DSP-studiet bør medføre, at nytteværdien hos patienter med mild sygdom ligeledes vil være overestimeret, hvis den er det for patienter med svær sygdom. Dette er undersøgt ved at nedjustere begge værdier med 10 %, hvilket giver cirka samme resultat for den samlede analyse.

For at undersøge usikkerheden forbundet med det potentielt overestimerede respons udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvori den gennemsnitlige nytteværdi for baggrundsbefolkningen i samme aldersgruppe benyttes til at modellere nytteværdien for patienter, som opnår respons.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling, patientomkostninger og øvrige omkostninger. Administrationsomkostninger inkluderes ikke, da methotrexat, som gives s.c., administreres i forbindelse med monitorering, hvormed dette er talt med i takster for monitoreringsbesøg, og øvrige administration af øvrige lægemidler ikke er forbundet med en omkostning.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat, grundet en stor forskel på prisen for interventionen og komparatorer.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Lægemiddelomkostninger er estimeret på baggrund af sygehusapotekets indkøbspris (SAIP) og dækker over behandling med enten baricitinib eller standardbehandling i induktions- og vedligeholdelsesstadiet, samt standardbehandling i BSC-stadiet. Baricitinib



doseres i tabletter af 4 mg dagligt, jævnfør produktresuméet. Der er ikke forskel i omkostninger ved 2 mg dosis af baricitinib, hvorfor den sundhedsøkonomiske analyse ikke vil inkludere denne mulighed. Der inkluderes ikke lægemiddelspild for behandling med baricitinib, da styrken og pakningen på lægemidlet passer med doseringen. Herudover inkluderes der ikke lægemiddelspild for behandling med BSC, da den lave pris for disse lægemidler medfører, at inklusion af lægemiddelspild er uden betydning for analysens samlede resultat.

Tabel 3-3. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Baricitinib	4 mg	28 stk.	■	Amgros
Baricitinib	2 mg	28 stk.	■	Amgros
Prednison	25 mg	100 stk.	■	Amgros
Methotrexat	2,5 mg	100 stk	■	Amgros

3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Eli Lilly antager på baggrund af vurderinger fra danske kliniske eksperter, at monitorering vil variere, afhængigt af om patienter behandles med baricitinib eller nuværende standardbehandling, og afhængigt af om patienter responderer på induktionsbehandling. Monitoreringsomkostningerne er derfor opdelt for induktions-, vedligeholdelses- og BSC-stadierne i begge arme. Eli Lilly inkluderer omkostninger til diverse laboratorieprøver, men Medicinrådet vurderer, at disse omkostninger er inkluderet i DRG-taksten benyttet til ambulante monitoreringsbesøg, og inkluderer dem derfor ikke i analysen. Frekvenser og takster benyttet til at opgøre monitoreringsomkostninger ses i Tabel 3-6 og Tabel 3-7.

Tabel 3-4. Frekvens og takst, monitorering i induktions- og vedligeholdelsesstadierne

Baricitinib	Frekvens, induktion	Frekvens, vedligehold	Takst (DKK)	Kilde
Ambulant kontrol	3	2	1.634	DRG, 09MA98. Ekstern klinisk ekspert
Standardbehandling				
Speciallægebesøg, dermatolog	1	2	553,19	Takstkort 21A (dermatovenerologi). Ekstern klinisk ekspert



Tabel 3-5. Frekvens og takst, monitorering i BSC-stadiet

BSC	Årlig frekvens	Andel af patienter	Takst (DKK)	Kilde
Ambulant kontrol	2	13,30 %	1.634	DRG, 09MA98. Ekstern klinisk ekspert
Speciallægebesøg, dermatolog	2	86,70 %	553,19	Takstkort 21A (dermatovenerologi). Ekstern klinisk ekspert

3.4.3 Efterfølgende behandlinger

Efter behandlingsophør med baricitinib antager Eli Lilly, at patienter ikke vil modtage efterfølgende behandling. Medicinrådet er enige i denne antagelse, da det på baggrund af nuværende dansk klinisk praksis ikke forventes, at disse patienter vil have flere behandlingsmuligheder efter baricitinib.

Patienter i komparatorarmen, som modtager standardbehandling, vil modtage samme behandling i BSC-stadiet som i induktionsstadiet.

3.4.4 Patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Dette regnes med udgangspunkt i monitoreringsfrekvenser præsenteret i afsnit 3.4.2.

Medicinrådet anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jævnfør Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Jævnfør dansk klinisk praksis antager Medicinrådet, at hvert besøg har en varighed på 30 minutter, og at patienterne i tillæg hertil bruger 60 minutter på transport pr. besøg. Samlet tidsforbrug samt transportomkostninger for patienter ses i Tabel 3-11.

Tabel 3-6. Patienters tidsforbrug og transportomkostninger i forbindelse med monitorering

	Baricitinib	Standardbehandling
Tidsforbrug, induktion:	4,5 timer	1,5 timer
Tidsforbrug årligt, vedligehold:	3 timer	3 timer
Tidsforbrug årligt, BSC:	6 timer	6 timer



	Baricitinib	Standardbehandling
Transportomkostninger, induktion:	420 DKK	140 DKK
Transportomkostninger årligt, vedligehold:	280 DKK	280 DKK
Transportomkostninger årligt, BSC:	560 DKK	560 DKK

3.4.5 Øvrige omkostninger

Eli Lilly inkluderer omkostninger til paryk, som baseres på det regionale tilskud på 4.033 DKK [14]. Disse omkostninger medtages i analysen, da Medicinrådet vurderer, at en forskel i SALT-score mellem de to behandlingsarme vil være afgørende for, om patienter benytter paryk eller ej. Medicinrådet vurderer, at 20 % vil benytte sig af tilskuddet til paryk under induktions- og vedligeholdelsesbehandling, mens 50 % i BSC vil benytte sig af tilskuddet. Medicinrådet bemærker endvidere, at patienter typisk søger tilskud til paryk i deres kommune, hvorfor det formentlig er mere relevant at inkludere det kommunale tilskud frem for det regionale tilskud. Dog varierer det kommunale tilskud så meget fra kommune til kommune og patient til patient, at Medicinrådet ikke kan estimere en realistisk gennemsnitlig omkostning for dette. Parykker og andre kosmetiske tiltag såsom tatovering af øjenbryn og falske øjenvipper medfører videre en betydelig årlig selvbetalning og et betydeligt tidsforbrug for mange af patienterne, som ikke medtages i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.



3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse estimerer inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK samt inkrementelle QALY på 0,26 over en livstidshorisont, svarende til en ICER-værdi på ca. [REDACTED] DKK. I Medicinrådets hovedanalyse ses en gennemsnitlig behandlingstid på ca. 4 år i baricitinibarmen.

Resultaterne er især båret af en forskel på lægemiddelomkostninger, som er forskellige over hele tidshorisonten, da der er tale om en kronisk sygdom, hvor patienter, som oplever effekt, vil skulle behandles til de bliver 65 år for at bibeholde effekten. Herudover bærer resultatet præg af, at det er svært at måle en effekt på livskvalitet hos den pågældende patientpopulation, hvilket medfører en relativt lille og usikker QALY-gevinst.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ses i Tabel 3-13.

Tabel 3-7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Baricitinib	Standardbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	13.877	29.370	-15.493
Patientomkostninger	36.597	37.778	-1.181
Øvrige omkostninger	75.833	86.229	-10.396
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	16,75	16,48	0,26

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 852.142
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en deterministisk følsomhedsanalyse, hvori nytteværdien for den gennemsnitlige alderssvarende baggrundsbefolkning bruges som proxy for nytteværdien hos patienter, som responderer i den sundhedsøkonomiske model. Denne følsomhedsanalyse viser, at QALY-gevinsten, og dermed ICER'en, er meget følsom overfor ændringer i de usikre nytteværdier, som er forbundet med forskellige sværhedsgrader af AA.



Tabel 3-8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

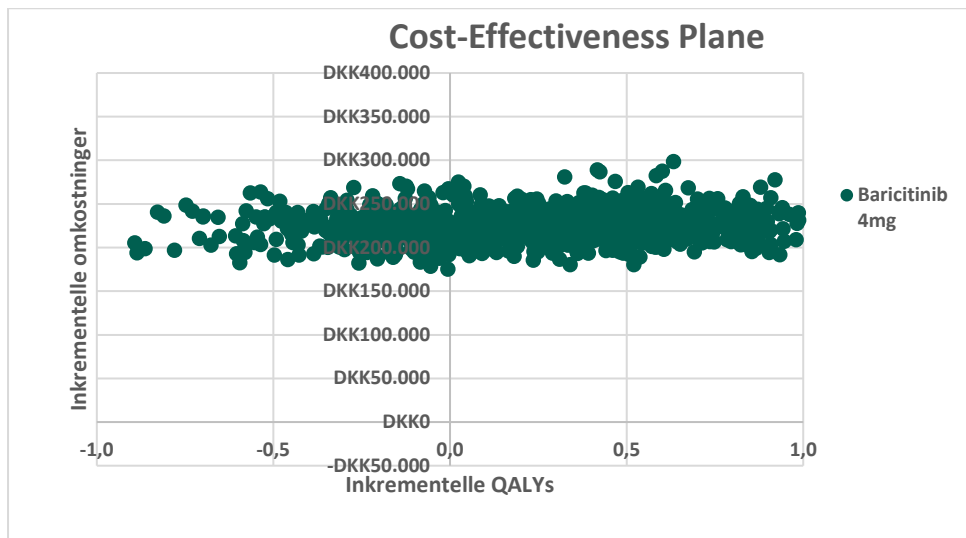
Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hoved-analysen			0,26	■	■
Nytteværdi ved respons	Nytteværdi svarende til baggrunds-befolkningen; 0,85	Gevinsten i nytteværdi er potentielt lavere, end det der antages i Medicinrådets hovedanalyse	0,15	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinrådet har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Dette gøres for at tage højde for den samlede parameter: usikkerhed. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

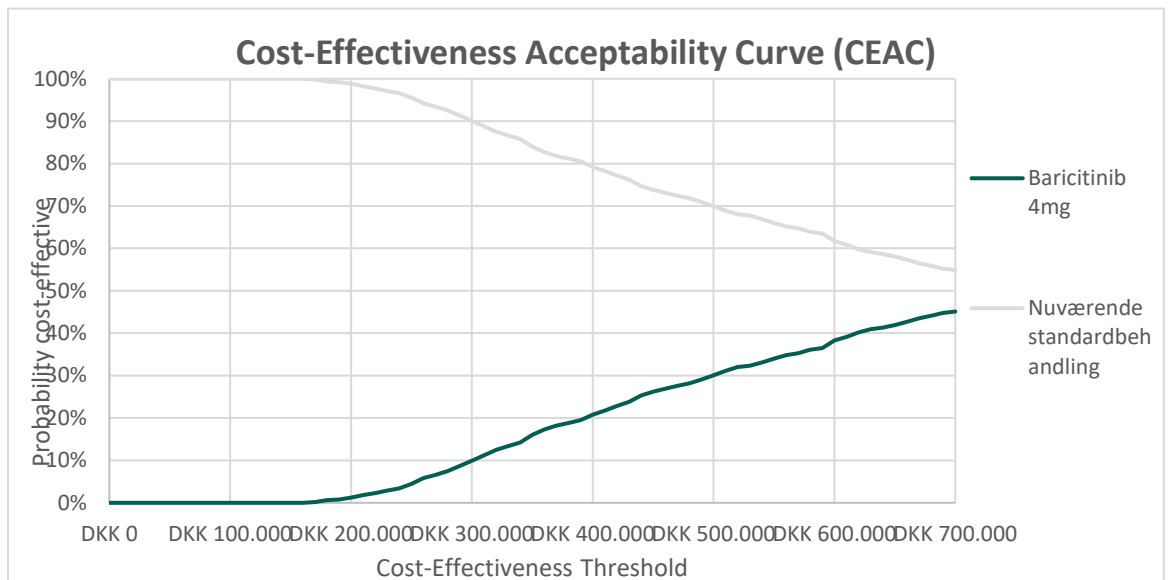
I Medicinrådets PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre for helbredsrelateret livskvalitet og transitionssandsynligheder benyttet i Markov-modellen. Der er benyttet en beta-distribution til alle rater og utility-værdier som indgår i modellen, da disse typisk vil spænde i værdi fra 0-1. Eli Lilly har antaget en *standard error* på 10 % i tilfælde hvor *standard error* ikke er tilgængelig, hvilket Medicinrådet anvender.

Resultaterne af PSA'en for Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 2. I den efterfølgende Figur 3 præsenteres sandsynligheden for, at baricitinib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 2.



Figur 2. Cost-effectiveness plane med resultater af den probabilistiske sensitivitetsanalyse

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheden om, hvorvidt inddelingen af patienter i mild og svær AA i Adelphi-DSP-studiet svarer til patienter, som henholdsvis responderer og ikke responderer i BRAVE-studierne, eller usikkerheden vedrørende brugen af engelske præferencevægte til modellering af nytteværdi.



Figur 3. Cost-effectiveness acceptability curve med sandsynligheder for, at baricitinib er omkostningseffektiv



Resultatet af Medicinrådets PSA viser, at der er stor usikkerhed forbundet med resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, selv når man stoler på de usikre antagelser, som indgår, og at denne usikkerhed vægter mod, at ICER'eren både kan stige og falde kraftigt. Den store usikkerhed viser sig blandt andet ved den relativt lave hældning på kurverne i Figur 3, som viser, at betalingsvilligheden skal være meget høj, for at man kan være sikker på, at Baricitinib er en omkostningseffektiv behandling sammenlignet med nuværende standardbehandling.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Jævnfør afsnit 1.2 er det ikke muligt at opgøre antallet af patienter med svær AA i Danmark, som vil være kandidater til systemisk behandling. Medicinrådet anvender derfor Eli Lillys estimater, selvom disse ikke direkte relaterer sig til danske forhold.

På baggrund af dette vurderer Medicinrådet, at der vil være ca. 420 patienter i år 1, og 510 patienter i år 5, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med baricitinib. Antagelsen om antal patienter bygger på prævalenstal fra tyske og engelske databaser [6]. På baggrund af dette estimeres det, at der i Danmark vil optræde 195 incidente patienter årligt, hvoraf ca. 37,5 % fortsætter behandling i efterfølgende år, jævnfør responsraten for patienter, som opnår \leq SALT20 i BRAVE-studierne. Patientantallet i år 1 vil være højere end i år 2, da patienter i år 1 også inkluderer patienter, som allerede har sygdommen, men ikke er i behandling. Sidst medregnes et 10 % årligt frafald af prævalente patienter, jævnfør andelen af patienter, som i BRAVE-studierne oplevede relaps efter at have responderet.

Tabel 4-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Baricitinib	423	354	411	462	509
BSC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Baricitinib	0	0	0	0	0
BSC	423	354	411	462	509



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af baricitinib vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne 44,55 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Der er stor usikkerhed vedrørende estimeringen af antal patienter, da denne estimering bygger på en række antagelser, blandt andet om overførbare data fra tyske og engelske databaser til dansk klinisk praksis.

5. Diskussion

Baricitinib 4 mg giver en klinisk betydende reduktion af hårtab hos godt en tredjedel af patienter med svær AA. Ca. en femtedel opnår samme effekt ved baricitinib 2 mg. Det er ikke dokumenteret, om effekten vedvarer efter behandlingsophør, men Medicinerådet antager ikke, at det er tilfældet. Hyppige bivirkninger er bl.a. forhøjet kolesterol og infektioner i øvre luftveje. Baricitinib bør, ligesom de øvrige JAK-hæmmere, ikke anvendes til ældre og patienter i øget risiko for hjerte-kar-sygdom og malignitet. Dog kan JAK-hæmmere anvendes til disse patienter hvis der ikke er andre passende behandlingsalternativer, og i så fald i 2 mg dosering.

Effekten af baricitinib (2 mg og 4 mg) sammenlignet med placebo er dokumenteret i to randomiserede placebokontrollerede studier med i alt 1200 voksne med svær AA. De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget omhandler studiepopulationens psykiske velbefindende og livskvalitet. Der er en relativt høj forekomst af angst og depression blandt patienter med AA. Disse patienter er underrepræsenterede i studierne, hvilket formodes også at have betydning for vurderingen af livskvalitet. Det er væsentligt, da mange patienter med AA oplever stor psykisk belastning, måske særligt blandt unge, som er i gang med at etablere deres identitet og deres voksenliv.

Medicinerådet vurderer derfor, at data for livskvalitet ved baseline i BRAVE-studierne kan være overestimerede i forhold til forventet livskvalitet blandt patienter med svær AA, og at ændringen i livskvalitet formentlig ikke er repræsentativ for patienter i dansk klinisk praksis. Derfor har Medicinerådet til den sundhedsøkonomiske analyse anvendt tværsnitsdata fra et andet studie, hvor livskvalitet er målt hos patienter med hhv. mild,



moderat og svær AA. Data er anvendt til at anslå ændringen i livskvalitet hos de patienter, som responderer på behandling med baricitinib (svarende til forskellen fra svær til mild AA). Denne fremgangsmåde indebærer også usikkerhed, men Medicinrådet vurderer, at det er det bedste bud på et estimat for ændring af livskvalitet.

Medicinrådet vurderer, at effekten af baricitinib er på niveau med effekten af nuværende standardbehandling – lidt højere med 4 mg og lidt lavere med 2 mg. Nuværende standardbehandling er dog ikke en reel varig behandlingsmulighed, og derfor vil baricitinib være et bedre behandlingsalternativ til patienter med svær AA, under hensyn til risikoen for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse viser en QALY-gevinst på ca. 0,26 ved behandling med baricitinib, samt inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK, svarende til en ICER på ca. [REDACTED]. Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser og PSA viser dog, at resultatet af hovedanalysen er meget følsomt overfor den nytteværdi, som er forbundet med at have svær AA, og den nytteværdi, som er forbundet med at opnå et respons. Disse værdier er i modellen baseret på data fra et eksternt studie, og det er antaget, at dermatologers subjektive inddeling af patienter i mild og svær AA svarer til patienter i BRAVE-studierne, som henholdsvis opnår og ikke opnår respons målt ved SALT-score. Denne antagelse samt brug af eksterne data medfører stor strukturel usikkerhed i modellen, hvilket ikke kan belyses fuldt ud i Medicinrådets følsomhedsanalyser.

I den deterministiske følsomhedsanalyse nedsættes QALY-gevinsten, idet den højest mulige nytteværdi begrænses til den tilsvarende værdi for baggrundsbefolkningen. Dermed stiger ICER'eren med ca. 72 %.

Udover den usikkerhed der er undersøgt i Medicinrådets følsomhedsanalyser, er der usikkerhed forbundet med antagelsen i modellen om, at patienter, som ikke har effekt af deres behandling, fortsætter med at have samme lave nytteværdi gennem hele tidshorizonten. Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra klinisk praksis, at disse patienter potentielt med tiden kan opnå en højere livskvalitet grundet accept af sygdom og udseende. Hvis dette kunne indregnes i modellen, ville ICER'en blive endnu højere.

På baggrund af ovenstående diskussion og de deterministiske og probabilistiske følsomhedsanalyser er der altså enten mulighed for, at baricitinib ikke er en omkostningseffektiv behandling sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis, eller at det er en omkostningseffektiv behandling. Umiddelbart er der mest, som indikerer, at behandlingen ikke er omkostningseffektiv. Det nuværende datagrundlag giver dog ikke mulighed for en sikker konklusion.



Referencer

1. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol*. 2003;42(6):434–7.
2. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:397–403.
3. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):68–87.
4. Simonsen S, Stausholm KR, Pallesen K, Haderslev HI. Retningslinje for behandling af alopecia areata DDS nedsat udvalg bestående af følgende. 2023.
5. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2023.
6. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):257–65.
7. European Medicines Agency’s safety committee. Risk of serious adverse effects with Janus kinase inhibitors. *Drug Ther Bull*. 2023;61(3):35.
8. Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadiou N, Richard M-A, Dupuy A, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):403–10.
9. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):287–90.
10. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687–99.
11. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):440–7.
12. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):702–9.
13. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, et al. Development of the Scalp Hair Assessment PRO™ measure for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1065–72.
14. Region Nordjylland. Refusion af udgifter til hovedbeklædning. 2023.



15. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):561–71.
16. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(34):1–188.



6. Bilag

Tabel 7-1. Baselinekarakteristika for populationerne i BRAVE-AA1 og BRAVE-AA2

Karakteristika	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib 2 mg (N = 156)	Baricitinib 4 mg (N = 234)
Alder, år (gennemsnit ± SD)	37,4 ± 12,9	38,0 ± 12,8	36,3 ± 13,3	37,1 ± 12,4	39,0 ± 13,0	38,0 ± 12,7
Køn, n (%)	Mand	80 (42,3)	75 (40,8)	116 (41,3)	58 (37,2)	90 (38,5)
	Kvinde	109 (57,7)	109 (59,2)	165 (58,7)	98 (62,8)	144 (61,5)
Etnicitet, n/N (%) †	Hvid	83/188 (44,1)	93/183 (50,8)	123/280 (43,9)	85/156 (54,5)	144/234 (61,5)
	Asiatisk	78/188 (41,5)	76/183 (41,5)	114/280 (40,7)	51/156 (32,7)	67/234 (28,6)
	Sort	17/188 (9,0)	7/183 (3,8)	28/280 (10,9)	16/156 (10,3)	12/234 (7,7)
	Andre	10/188 (5,3)	7/183 (3,8)	15/280 (5,4)	4/156 (2,6)	3/234 (1,9)
Ingen tidligere behandling, n (%)	16 (8,5)	21 (11,4)	34 (12,1)	7 (4,5)	12 (7,7)	23 (9,8)



Karakteristika	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib 2 mg (N = 156)	Baricitinib 4 mg (N = 234)
Tidligere systemiske behandlinger (immunsupprimerende/ immunmodulerende), n (%)	101 (53,4)	84 (45,7)	138 (49,1)	97 (62,2)	89 (57,1)	124 (53,0)
Kortikosteroider, n (%)	68 (36,0)	51 (27,7)	103 (36,7)	77 (49,4)	77 (49,4)	102 (43,6)
JAK inhibitorer, n (%)	12 (6,3)	7 (3,8)	15 (5,3)	9 (5,8)	6 (3,8)	10 (4,3)
Andre, n (%)	57 (30,2)	55 (29,9)	88 (31,3)	54 (34,6)	32 (20,5)	52 (22,2)
Andre systemiske behandlinger (ikke- immunsupprimerende), n (%)	17 (9,0)	20 (10,9)	28 (10,0)	15 (9,6)	16 (10,3)	18 (7,7)
Intralæsional terapi, n (%)	101 (53,4)	92 (50,0)	152 (54,1)	88 (56,4)	82 (52,6)	104 (44,4)
Lokal behandling ekskl. Immunterapi, n (%)	108 (57,1)	102 (55,4)	173 (61,6)	98 (62,8)	97 (62,2)	148 (63,2)
Lokal immunterapi, n (%) #	45 (23,8)	57 (31,0)	84 (29,9)	41 (26,3)	31 (19,9)	63 (20,1)
Andre behandlingsmetoder, n (%)	30 (15,9)	41 (22,3)	65 (23,1)	35 (22,4)	31 (19,9)	47 (20,1)
Fototerapi, n (%)	23 (12,2)	34 (18,5)	54 (19,2)	28 (17,9)	24 (15,4)	37 (15,8)



Karakteristika		BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
		Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib 2 mg (N = 156)	Baricitinib 4 mg (N = 234)
Tid siden start af pletvis hårtab, år ± SD		12,6 ± 11,2	12,1 ± 9,8	11,8 ± 11,1	11,8 ± 10,2	13,1 ± 11,8	11,9 ± 11,1
Varighed af nuværende episode af pletvis hårtab, år ± SD	Gennemsnit	3,5 ± 3,7	3,9 ± 4,7	3,5 ± 3,4	4,7 ± 5,5	4,4 ± 6,1	3,9 ± 3,4
	Under 4 år	134 (70,9)	127 (69,0)	189 (67,3)	94 (60,3)	103 (66,0)	140 (59,8)
	Over 4 år	55 (29,1)	57 (31,0)	92 (32,7)	62 (39,7)	53 (34,0)	94 (40,2)
Alopecia universalis, n (%)		74 (39,2)	83 (45,1)	127 (45,2)	66 (42,3)	70 (44,9)	111 (47,4)
Kendt med atopisk eksem, n (%) ¶		73 (38,6)	67 (36,4)	97 (34,5)	67 (42,9)	63 (40,4)	87 (37,2)
SALT-score gennemsnit, år ± SD. *		84,7 ± 17,8	86,8 ± 18,0	85,3 ± 18,2	85,0 ± 17,8	85,6 ± 18,1	84,8 ± 18,1
Meget svær pletvis hårtab, n/N (%) †		97/189 (51,3)	107/184 (58,2)	148/281 (52,7)	81/155 (52,3)	86/156 (55,1)	119/234 (50,9)
Clin RO. øjenbrynshårtabscore på 2 eller 3, n/N (%) **		124/187 (66,3)	136/184 (73,9)	188/278 (67,6)	112/153 (73,2)	104/156 (66,7)	161/234 (69,1)
Clin RO. mål for øjenvippehårtabscore på 2 eller 3, n/N (%) **		96/187 (51,3)	111/184 (60,3)	167/278 (60,1)	90/153 (58,8)	89/156 (57,1)	140/233 (60,1)



Karakteristika	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib 2 mg (N = 184)	Baricitinib 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib 2 mg (N = 156)	Baricitinib 4 mg (N = 234)
Scalp Hair Assessment PRO score på 3 eller 4, n/N (%) ^{††}	181/189 (95,8)	175/184 (95,1)	275/280 (98,2)	151/156 (96,8)	149/156 (95,5)	215/234 (91,9)
PRO mål for øjenbrynhårtabscore på 2 eller 3, n/N (%) ^{**}	130/188 (69,1)	141/184 (76,6)	184/279 (65,9)	107/154 (69,5)	108/156 (69,2)	165/234 (70,5)
PRO mål for øjenvippehårtabscore på 2 eller 3, n/N (%) ^{**}	100/188 (53,2)	112/184 (60,9)	161/279 (57,7)	89/154 (57,8)	90/156 (57,7)	133/234 (56,8)
HADS-A, gennemsnit ± SD ^{§§}	6,7 ± 3,9	6,2 ± 3,7	6,1 ± 3,8	5,9 ± 4,0	6,2 ± 3,9	6,4 ± 3,6
HADS-D, gennemsnit ± SD ^{§§}	4,0 ± 3,2	4,2 ± 3,7	4,0 ± 3,4	3,7 ± 3,5	3,8 ± 3,3	3,8 ± 3,5

[†] etnicitet blev rapporteret af patienten. "Andre" inkluderer amerikanske indianere eller Alaska natives, indfødte hawaiianere eller andre stillehavsøboere eller flere racer eller etniske grupper.

[#] Behandlingsmetoder inkluderer cryoterapi, mikronålebehandling og blodpladerig plasma-terapi (PRP).

[¶] Defineret som tidligere eller aktuel atopisk dermatitis, allergisk rhinitis, allergisk konjunktivitis eller allergisk astma.

^{*} SALT-score varierer fra 0 til 100, hvor 0 repræsenterer ingen hårtab i hovedbunden og 100 komplet hårtab i hovedbunden.

[‡] Meget alvorlig alopecia areata blev defineret som en SALT-score på 95 til 100.

^{**} Clin RO og patient-rapporteret resultat (PRO)-scores på 2 indikerer betydelige huller i øjenbryn eller øjenvipper, og scores på 3 indikerer ingen synlige øjenbryn/øjenvipper.

^{††} En score på 3 indikerer, at 50 til 94 % af hovedbunden mangler hår, og en score på 4 indikerer, at 95 til 100 % af hovedbunden mangler hår.

^{§§} Værdierne for Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety Total Score (HADS-A) og Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression Total Score (HADS-D) varierer fra 0 til 21, hvor højere scores indikerer større angst eller depression.



7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

*Medlemmet har ikke deltaget i vurderingen af baricitinib til alopecia areata

Medicinerådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinerådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Stine Maria Andersen* <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz* (næstformand) <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinerådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Udpegning i gang</i>	Danske Patienter
Kirsten Rønholt Stausholm <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk