

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende biologiske og
targeterede syntetiske
lægemidler til moderat til
svær atopisk eksem hos
patienter ≥ 12 år

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. april 2023
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	172433
-----------------------	--------

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

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet 7. juni 2023



Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år

Behandlingsvejledningen gælder patienter med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling samt mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin), som ikke allerede er i behandling med et biologisk eller targeteret syntetisk lægemiddel.

Patienter, som er i behandling med et biologisk eller targeteret syntetisk lægemiddel og har god effekt og ingen uacceptable bivirkninger, kan som udgangspunkt fortsætte behandlingen. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig forbundet med væsentlige besparelser.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "anvend" i Tabel 1-1 overordnet set kan ligestilles, når både effekt og bivirkninger tages i betragtning. Medicinrådet betragter således de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til patientpopulationen. Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend", da disse lægemidler indebærer en risiko for alvorlige bivirkninger og derfor ikke bør anvendes til alle patienter. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "overvej", hvis det ikke vurderes at være det bedste behandlingsvalg at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Medicinrådet vurderer, at lægemidlet angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med samme bivirkninger som lægemidlerne under "overvej", men er mindre effektivt end disse. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlet angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Tabel 1-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter på 12 år eller ældre med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til, men ikke allerede er i behandling med, disse lægemidler

Lægemiddel	
Anvend til 80 % af populationen*	Dupilumab 300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt.~
	Tralokinumab 300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt jf. indikationen.§



Lægemiddel	
Overvej	Abrocitinib [^] 200 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 100 mg 1 gang dagligt ved god effekt. Upadacitinib 15 mg 1 gang dagligt. Dosisøgning til 30 mg 1 gang dagligt ved behov.
Anvend ikke rutinemæssigt	Baricitinib [^] 4 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 2 mg 1 gang dagligt ved god effekt.
Anvend ikke	

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

~Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til administration hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet kan overvejes, hvis der er klinisk rationale herfor.

§Tralokinumab har jf. EMAs produktresumé indikation til administration hver anden uge, og eventuelt hver fjerde uge ved god effekt.

[^]Kun til patienter på 18 år eller ældre.

Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år. De biologiske lægemidler (dupilumab og tralokinumab) hæmmer et/flere interleukin(er) (IL) mens de targeterede syntetiske lægemidler (abrocitinib, baricitinib og upadacitinib) hæmmer et/flere Janus kinase (JAK) enzym(er).

Klinisk spørgsmål

Er der klinisk betydnende forskelle blandt biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin)?

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Vurderingen tager udgangspunkt i effekten efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler i kombination med lokalbehandling samt bivirkninger som beskrevet i de enkelte lægemidlers vurderingsrapport fra EMA. Desuden er effekten efter længere tids behandling inddraget i det omfang, det har været muligt.

De kritiske effektmål (eksemudbredelses- og sværhedsgrad, kløe og bivirkninger) er vægtet højest i sammenligningen mellem lægemidlerne. De vigtige effektmål (patientrapporteret eksemudbredelses- og sværhedsgrad samt livskvalitet) har understøttet vurderingen.



Effekt

Medicinerådet vurderer, at tre lægemidler i de anbefalede doser er lige gode på tværs af effektmål efter 16 ugers behandling: abrocitinib 200 mg dagligt, upadacitinib 15 mg dagligt samt dupilumab 300 mg hver 2. uge. Sammenlignet med disse tre lægemidler har baricitinib 4 mg dagligt lige så god effekt på kløe, men er mindre effektiv vurderet ud fra de øvrige effektmål. Ligeledes er der ikke klinisk betydende forskel på forbedringen af livskvalitet med abrocitinib 100 mg, baricitinib 2/4 mg og tralokinumab sammenlignet med dupilumab. I doseringen 30 mg er upadacitinib mere effektiv end de øvrige lægemidler, målt på andel patienter, som opnår en klinisk betydende forbedring af kløe. Ved uge 16 er den mindst effektive behandling på tværs effektmålene tralokinumab, som dog efter 26 ugers behandling ser ud til at være lige så effektiv til at reducere eksem udbredelse og sværhedsgrad som dupilumab og abrocitinib 200 mg. Der er ingen data for effekten af upadacitinib målt på livskvalitet samt patientrapporteret eksem udbredelse- og sværhedsgrad. Det er desuden usikkert, hvor stor en andel af patienterne, som vil have behov for henholdsvis 15 og 30 mg upadacitinib.

Datagrundlaget fra studier med længere tids opfølgning efter ubrudt randomisering er ikke fyldestgørende, og der er ikke foretaget sammenlignende analyser. Dog tyder det på, at andelen af patienter, som efter 26 uger har reduceret eksemudbredelses- og sværhedsgrad med mindst 75 % (EASI 75), er næsten lige så stor med tralokinumab (69 %) som abrocitinib 200 mg (73 %) og dupilumab (72 %). Det er ikke muligt at sammenligne effekten på kløe efter 26 ugers behandling. Efter 52 uger er dupilumab fortsat effektiv, idet 65 % har opnået EASI 75, mens den tilsvarende effekt ved baricitinib er 25-28 % for doseringerne på hhv. 4 og 2 mg. Der er ingen sammenlignelige data for effekten af upadacitinib på længere sigt, men data fra en blindet opfølgingsperiode på 52 uger (hvor randomiseringen var ubrudt i de første 16 uger) viser, at henholdsvis 51 % og 69 % opnår EASI 75 med upadacitinib 15 mg og 30 mg.

Data fra studier, hvor lægemidlerne gives som monoterapi, understøtter overordnet set vurderingen. Dog har baricitinib 4 mg lige så god effekt målt som andel, der opnår mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses- og sværhedsgrad, som abrocitinib 100/200 mg, upadacitinib 15 mg samt dupilumab 300 mg hver 2. uge. Målt på livskvalitet er begge doseringer af baricitinib (2 og 4 mg) lige så effektive behandlinger som dupilumab 300 mg hver 2. uge samt abrocitinib 100/200 mg. Den mindst effektive monoterapi på tværs af effektmålene er efter 16 ugers behandling tralokinumab. Der er ingen data for effekten af upadacitinib monoterapi målt på livskvalitet samt patientrapporteret eksem udbredelse- og sværhedsgrad.

Usikkerheder

Der er usikkerheder ved analyserne, som ligger til grund for vurderingen af effekt:

- I alle studierne, som lægger til grund for netværksanalyserne vedr. kombinationsbehandling, får patienterne i både interventions- og placebo-grupperne lokalbehandling. Lokalbehandlingen er ikke ensartet på tværs af studierne og kan også variere mellem interventions- og placebo-grupperne, da behovet vurderes individuelt ud fra forskellige regimer. Dette introducerer en usikkerhed ved analyserne og resultaterne bør tolkes med forbehold herfor.



- I studierne vedr. tralokinumab ligger placeboresponsen generelt højt. For dikotome effektmål (andel, der opnår respons) ligger placeboresponsen generelt lavt i studierne vedr. baricitinib, sammenlignet med studierne vedr. de øvrige lægemidler. En årsag kan være forskelle i den lokale behandling, som lægemidlet blev kombineret med i studierne. Dette kan henholdsvis underestimere resultaterne for tralokinumab og overestimere resultaterne for baricitinib.
- I ECZTRA 7, som måler effekten af tralokinumab vs. placebo (begge i kombination med lokalbehandling) efter 26 ugers behandling, er der kun inkluderet patienter med svær eksem, hvilket er sværere at behandle. Resultaterne for effekten af tralokinumab i uge 26 kan dermed være underestimerede i sammenligningen med abrocitinib 200 mg og dupilumab (begge i kombination med lokalbehandling) fra JADE DARE, hvor kun 40 % har svær eksem.

Bivirkninger

Medicinerådet vurderer, at der er forskellige bivirkningsprofiler for IL-hæmmere og JAK-hæmmere. For alle lægemidlerne kan de hyppigst forekommende ikke-alvorlige bivirkninger ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller dosisreduktion.

JAK-hæmmere giver øget tendens til infektioner, som kan være alvorlige. Desuden forekommer hyppigt gastrointestinale gener, hyperlipidæmi, hovedpine og akne.

EMA vurderer, at JAK-hæmmere øger risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet [1]. Dette er observeret ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere hos patienter med reumatoid arthritis (RA) og mindst en kardiovaskulær risikofaktor, men betragtes på nuværende tidspunkt som en klasseeffekt på tværs af alle godkendte indikationer for JAK-hæmmere inden for inflammatoriske og dermatologiske lidelser.

Abrocitinib, baricitinib og upadacitinib bør derfor ikke anvendes til patienter med kendte risikofaktorer, såfremt anden mulig behandling er tilgængelig. Risikofaktorerne er:

- Patienter i alderen 65 år og derover
- Patienter, der er nuværende eller tidligere mangeårige rygere
- Patienter med andre kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer.

JAK-hæmmere bør desuden anvendes med forsigtighed hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end de ovenfor anførte.

Risikoen for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere betyder, at den behandlende læge skal foretage en risikovurdering sammen med patienten inden eventuel opstart af abrocitinib, baricitinib eller upadacitinib. Såfremt JAK-hæmmere anvendes til patienter med øget risiko for VTE, kræft eller alvorlig kardiovaskulær sygdom, bør dosis reduceres.

For IL-hæmmerne er øjenrelaterede bivirkninger, f.eks. conjunktivitis, af størst betydning i klinisk praksis. Øjenrelaterede bivirkninger forekommer både ved behandling med dupilumab og tralokinumab, men hyppigst med dupilumab. Alvorlige bivirkninger



forekommer sjældent. Tralokinumab vurderes at være det lægemiddel med de mildeste bivirkninger blandt både JAK-hæmmerne og IL-hæmmerne.

Behandling med JAK-hæmmerne er kontraindiceret ved graviditet og amning. Der mangler viden om behandling med IL-hæmmerne under graviditet og amning.

Evidensens kvalitet

Evidensen er samlet set af moderat kvalitet. Kvaliteten af de kliniske studier var ensartet høj for alle lægemidlerne og der var samlet set ingen væsentlige problemer vedr. heterogenitet eller *incoherence* (uoverensstemmelser mellem direkte og indirekte sammenligninger). For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte da den lokalbehandling der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis eller de øvrige studier. Studierne vedr. baricitinib inkluderer relativt få patienter, hvilket øger usikkerheden for estimerne, der indeholder data fra disse studier. Usikkerhederne ved netværksmetaanalyserne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

Andre overvejelser

Valget af behandling af moderat til svær atopisk eksem beror på en individuel vurdering og foretages af patient og læge sammen, hvilket er afspejlet i efterlevelsesholdningen på 80 %. De forskellige lægemidler har forskellige fordele og ulemper, og derfor bør flere faktorer overvejes i forbindelse med behandlingsvalg. JAK-hæmmerne gives som tabletbehandling, mens IL-hæmmerne gives som subkutan injektion. Der vil være forskellige patientpræferencer for de to administrationsveje.

Overvejelser vedr. den kliniske rækkefølge

Dupilumab og tralokinumab vil som udgangspunkt kunne anvendes til alle patienter ud fra en sikkerhedsmæssig betragtning. Effekten af tralokinumab er ikke så god som effekten af dupilumab, selv om der ikke er klinisk betydende forskel på effekten på livskvalitet og at forskellen på andelen, som opnår EASI 75 efter 16 ugers behandling, ser ud til at blive udlignet over tid.

I nogle tilfælde vil tralokinumab være det bedste behandlingsvalg. Det gælder, hvis patienten har øget risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmerne og har eller tidligere har haft øjenrelaterede bivirkninger. Samtidig bør det være en overvejelse, at tralokinumab tilsyneladende har de mildeste bivirkninger, og såfremt det er mindre vigtigt, at effekten indsættes i løbet af de første 16 uger, ser det ud til at tralokinumab giver en lige så god effekt på lidt længere sigt.

Ved behov for effekt indenfor få uger kan dupilumab vælges fremfor tralokinumab, da dupilumab har en hurtigere indsættende effekt. Komorbiditet i form af svær astma eller svær kronisk bihulebetændelse med nasale polypper, vægter også for at vælge dupilumab i forhold til øvrige lægemidler inkluderet i behandlingsvejledningen, da dupilumab også har indikation til disse sygdomme. Dupilumab er sandsynligvis mindre effektivt til behandling af ansigtseksem, hvilket kan indgå i overvejelserne vedrørende behandlingsvalg.



Ved behov for effekt indenfor få dage kan en JAK-hæmmer være det bedste behandlingsvalg, under hensyntagen til risiko for alvorlige bivirkninger.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling

Lægemidlerne har indikation til moderat til svær eksem. I dansk klinisk praksis vurderes sværhedsgraden ved *Eczema Area and Severity Index* (EASI) i kombination med livskvalitet (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) og patientrapporterede gener (*Patient-Oriented Eczema Measure*, POEM). Sværhedsgraderne er ifølge EASI: ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72).

Før opstart bør patienten have sværhedsgrad svarende til en eller flere af følgende EASI > 16, BSA > 10 %, DLQI > 10 og POEM > 16, i mindst 3 perioder af en uges varighed i de seneste tre måneder [2].

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske behandling. 'Optimeret lokalbehandling' er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen reduceres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, eller hvis en patient ikke tåler de traditionelle behandlinger, afsluttes behandling med disse. Herefter kan et biologisk lægemiddel (en IL-hæmmer) eller et targeteret syntetisk lægemiddel (en JAK-hæmmer) afprøves, fortsat i kombination med lokalbehandling.

Inden opstart af JAK-hæmmer tages blodprøver (hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, leverenzymmer og lipidparametre) samt screenes for tuberkulose og hepatitis B og C. Der er ingen krav om blodprøver inden opstart af IL-hæmmere.

Monitorering af effekt

Effekten af behandlingerne vurderes efter de første 16 ugers behandling ud fra vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad (EASI), kløe (*Peak pruritus numeric rating scale*, PP-NRS), livskvalitet (DLQI), patientrapporterede gener (POEM), påvirket søvn (på en skala fra 0-10), samtale med patienten samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering. Effekten måles herefter løbende, afhængig af den pågående behandling. Ved utilstrækkelig effekt seponeres behandlingen.

Patienter som har opnået EASI 75 vurderes at have god effekt og fortsætter behandlingen. Patienter som har opnået EASI 50 (mindst 50 % reduktion af eksemudbredelses- og sværhedsgrad) og samtidigt fald i DLQI på mindst 4 point, vurderes at have delvist respons og fortsætter behandlingen, men vurderes igen efter 3 måneder. Patienten ses derefter ca. hver 3. måned. Ved alle kontrolbesøg registreres EASI, DLQI og POEM i den nationale database. Arbejdsproduktiviteten registreres ved et



spørgeskema (*Work Productivity and Activity Impairment: General Health, WPAI:GH*) en gang om året [2].

Ved behandling med JAK-hæmmere tages blodprøver (hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, leverenzymmer og lipidparametre) hver 3. måned jf. EMAs produktresuméer for lægemidlerne [3–5]. Der er ingen krav om blodprøver under behandling med IL-hæmmere.

Skift mellem præparater

Skift ved manglende effekt

Ved utilstrækkelig effekt kan behandlingen skiftes til et lægemiddel fra en anden lægemiddelklasse.

Skift ved bivirkninger

Hvis en patient oplever uacceptable bivirkninger, bør behandlingen skiftes til et andet lægemiddel.

Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, som er i behandling med et biologisk eller targeteret syntetisk lægemiddel, kan som udgangspunkt fortsætte denne behandling. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig forbundet med væsentlige besparelser.

Dosisreduktion og seponering

Da atopisk eksem er en kronisk sygdom, forventes langvarig behandling.

For patienter med god effekt vurderes mulighed for dosisreduktion efter 12 måneders behandling. Yderligere dosisreduktion eller seponering vurderes efter i alt 18 måneder og herefter hver 6. måned. For dupilumab og tralokinumab vil dosisreduktionen ske ved en forlængelse af intervallet mellem administrationerne, typisk med en uge ad gangen, først til tre ugers interval, dernæst til fire ugers interval, hvis der fortsat er tilstrækkelig effekt.

Ved svært recidiv af eksem kan behandlingen genoptages, medmindre der er opstået kontraindikationer.

Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode. Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 1-2.

Dupilumab og tralokinumab er ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af behov for effekt i løbet af uger, tidligere øjenrelaterede bivirkninger samt ansigtseksem. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe



højest udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 80 % af patienterne.

Medicinerådet vurderer, at ca. 700 patienter om året vil være kandidater til biologiske eller targeterede syntetiske lægemidler i Danmark. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 150 nye patienter om året, der opstartes i behandling med disse lægemidler i Danmark.

Medicinerådet vurderer, at kun meget få patienter stopper en igangsat behandling med dupilumab eller tralokinumab.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 24 måneders behandling, da dette tidsinterval indeholder en periode med forventet dosisreduktion for både dupilumab og tralokinumab. Behandlingen forventes at være langvarig, og for nogle patienter livslang.

Medicinerådet vurderer, at ca. 40 % af patienterne vil blive dosisreduceret i løbet af deres behandlingsforløb med henholdsvis dupilumab og tralokinumab. For dupilumab forventes dosisreduktionen fortrinsvist at ske efter 12 måneders behandling og for tralokinumab efter 18 måneders behandling, da effekten ved tralokinumab forventes at indsætte senere. Det kliniske sammenligningsgrundlag inkluderer de forventede gennemsnitlige dosisreduktioner og scenariet hvor 40 % af patienterne dosisreduceres er beregnet i Tabel 1-3.

Tabel 1-2. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af moderat til svær atopisk eksem, for én patient

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde	Antal sprøjter
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant hver 2. uge	24 måneder	15.900 mg	53
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant Dosisreduceret - hver 2. uge i 12 måneder og derefter hver 4. uge)	24 måneder	12.000 mg	40
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg) hver 2. uge	24 måneder	15.900 mg	106
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg) Dosisreduceret - hver 2. uge i 18 måneder og for 40 % af patienterne derefter hver 4. uge	24 måneder	13.950 mg	93



Tabel 1-3. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af moderat til svær atopisk eksem, beregnet ud fra et gennemsnit på 10 patienter i behandling med dupilumab, hvor 40 % dosisreduceres efter 12 måneder og 10 patienter i behandling med tralokinumab hvor 40 % dosisreduceres efter 18 måneder

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde	Antal sprøjter
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant, hvor 40 % dosisreduceres efter 12 måneder	14.340 mg	47,8*
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg), hvor 40 % dosisreduceres efter 18 måneder	15.120 mg	100,8*

* Beregningen er foretaget ved at beregne antal sprøjter for 10 patienter, hvor 6 modtager behandling hver 2 uge, og 4 modtager behandling hver 4. uge, og derefter er summen divideret med 10



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	14
2.	Baggrund	15
3.	Introduktion	15
3.1	Atopisk eksem	15
3.2	Behandling af atopisk eksem	16
3.2.1	Lokalbehandling	16
3.2.2	Systemisk behandling	17
3.2.3	Biologiske og targeterede syntetiske systemiske behandlinger	17
3.3	Lægemidlerne	18
4.	Metoder	21
4.1	Kliniske spørgsmål	21
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1	21
4.1.2	Effekt mål	22
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	23
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	23
4.4	Klinisk sammenligningsgrundlag	23
4.5	Udvælgelse af litteratur	23
4.5.1	Udvælgelse af litteratur	23
4.6	Dataekstraktion	24
4.7	Kvalitetsvurdering af evidensen	24
4.8	Databehandling og analyse	24
5.	Resultater	25
5.1.1	Identificeret litteratur	25
5.1.2	Studie- og populationskarakteristika	25
5.1.3	Evidensens kvalitet	27
5.1.4	Resultater pr. effekt mål	28
5.1.5	Resultater vedr. monoterapi	47
5.1.6	Resultater fra studier med opfølgningstid længere end 16 uger	47
5.1.7	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	50
5.1.8	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	50
6.	Øvrige forhold	51
6.1	Kriterier for opstart af behandling	51
6.2	Monitorering af effekt	52
6.3	Skift mellem præparater	52
6.4	Dosisreduktion og seponering	53



7.	Klinisk sammenligningsgrundlag	53
8.	Referencer	55
9.	Sammensætning af fagudvalg	58
10.	Versionslog	59
11.	Bilag	60
	Bilag 1. Liste over inkluderede datakilder	60
	Bilag 2. Liste over ekskluderede artikler efter fuldttekstscrening	63
	Bilag 3. Studiekarakteristika	68
	Bilag 4. Baselinekarakteristika	74
	Bilag 5. Analyseresultater	80
	Bilag 6. Risiko for bias	100
	Bilag 7. CIneMA (kvalitet af evidensen)	110



1. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CINeMA:	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IL-4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
JAK1:	Janus kinase 1 (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
MeSH:	Medical Subject Headings
NMA:	Netværksmetaanalyse
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS:	<i>Peak pruritus numeric rating scale</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)



2. Baggrund

Behandlingsvejledningen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem, fordi Medicinrådet ønsker at samle evidensen for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af atopisk eksem. Evidensen er belyst i forbindelse med Medicinrådets vurderinger af flere af disse lægemidler, men suppleres i behandlingsvejledningen med netværksmetaanalyser, hvor samtlige lægemidler til indikationen indgår. Analyserne ligger til grund for Medicinrådets beslutning om klinisk rækkefølge af lægemidler på området og det kliniske sammenligningsgrundlag, der vil danne udgangspunkt for en omkostningsanalyse.

3. Introduktion

3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslett og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [6].

Medicinrådet anerkender to definitioner af udbredelses- og sværhedsgrad 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. EASI kan vurderes objektivt, mens SCORAD tillige indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kroppsdel. Sværhedsgraden er ifølge EASI opdelt i ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72) [7] og ifølge SCORAD i mild (< 25), moderat (25-50) og svær (> 50).
- 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). POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem [8], mens DLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens oplevelse af helbredsrelateret livskvalitet [9,10]. Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Sværhedsgraden er især vigtig hos patienter, hvor eksem 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.



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 søvnmangel [11]. Sygdommen har ofte et fluktuerende forløb, hvor udbrud kan forekomme med varierende hyppighed [12]. Patienter, der lider af atopisk eksem, har generelt nedsat livskvalitet [11] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [13], angst og depression [14,15]. Derudover kan sygdommen også have negativ indflydelse på arbejdsevnen.

Patofysiologien for 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 [16]. De to cytokiner interleukin IL 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [17]. 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. Der findes fire forskellige JAK; JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2.

Der foreligger ingen opdaterede danske undersøgelser af prævalens og incidens af voksne patienter med atopisk eksem opdelt på sværhedsgrad.

3.2 Behandling af atopisk eksem

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende, infektioner 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 topikal 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 [6]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele [2].

3.2.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, binyrebarkhormoncreme) førstevalg til behandling af moderat til svær atopisk eksem. TCS findes i forskellige styrker (gruppe I: svagt virkende; II: middelstærkt virkende; III: stærkt virkende; IV: meget stærkt virkende). Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige anvendelse af TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter kan eventuelt vælges vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Hvis behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvis behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkninger, kan



lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også til sarte hudområder, samt som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. 'Optimeret lokalbehandling' er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Lysterapi kan desuden benyttes ved mild til moderat eksem [2].

3.2.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske terapi. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen nedjusteres eller seponeres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind. Derfor vil nogle patienter i praksis over tid få systemisk behandling som monoterapi.

Såfremt lokalbehandling har utilstrækkelig effekt, kan følgende længerevarende systemiske behandlinger benyttes til patienter med moderat til svær atopisk eksem: methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin. Af disse lægemidler har kun ciclosporin indikation til atopisk eksem. De øvrige lægemidler har dog 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 [18] og kan, jf. DDS-guideline, anvendes til svær akut og kronisk atopisk eksem hos børn og voksne [2].

Af de traditionelle 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 godt behandlingsalternativ. Ciclosporin har både effekt ved kronisk eksem og en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling ved akut svær opblussen. Dette gælder også for området omkring hoved og hals, hvor det ellers kan være svært at opnå respons. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kort tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år i hele patientens levetid [19].

3.2.3 Biologiske og targeterede syntetiske systemiske behandlinger

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, eller hvis en patient ikke tåler de traditionelle behandlinger, afsluttes behandling med disse. Herefter kan et biologisk lægemiddel (en IL-hæmmer) eller et targeteret syntetisk lægemiddel (en JAK-hæmmer) afprøves, fortsat i kombination med lokalbehandling.

Før opstart bør patienten have sværhedsgrad svarende til en eller flere af følgende EASI > 16 , BSA > 10 %, DLQI > 10 og POEM > 16 , i mindst 3 perioder af en uges varighed i de seneste tre måneder [2].

Hvorvidt effekten er tilstrækkelig, vurderes efter de første 16 ugers behandling ud fra eksemudbredelses- og sværhedsgrad (EASI), kløe (*Peak pruritus numeric rating scale*, PP-



NRS), livskvalitet (DLQI) patientrapporterede gener (POEM), påvirket søvn (på en skala fra 0-10), samtale med patienten samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering. Effekten måles herefter løbende, afhængig af den pågående behandling.

Patienter som har opnået EASI 75 vurderes at have god effekt og fortsætter behandlingen. Patienter som har opnået EASI 50 (mindst 50 % reduktion af eksemudbredelses- og sværhedsgrad) og samtidigt fald i DLQI på mindst 4 point, vurderes at have delvist respons og fortsætter behandlingen, men vurderes igen efter 3 måneder. Patienten ses derefter ca. hver 3. måned. Ved alle kontrolbesøg registreres EASI, DLQI og POEM i den nationale database. Arbejdsproduktivitet registreres ved et spørgeskema (*Work Productivity and Activity Impairment: General Health, WPAI:GH*) en gang om året [2].

Da atopisk eksem er en kronisk sygdom forventes langvarig behandling. Ifølge DDS' retningslinje for atopisk eksem bør behandling med IL-hæmmere forsøges seponeret hos patienter med god effekt, det vil sige stabil minimal sygdomsaktivitet gennem 12 måneder. Ved svært recidiv af eksemet kan behandlingen genoptages, medmindre der er kontraindikation herfor [2]. I praksis forsøges behandlingsreduktion ved øgning af intervallerne mellem administration samt dosisreduktion. For patienter med god effekt vurderes mulighed for dosisreduktion efter 12 måneders behandling. Yderligere dosisreduktion eller seponering vurderes efter i alt 18 måneder og herefter hver 6. måned.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3-1. Der indgår kun biologiske lægemidler, som hæmmer et/flere interleukin(er) (IL) og targeterede syntetiske lægemidler, som hæmmer et/flere Janus kinase (JAK) enzym(er).

For alle lægemidlerne er den relevante population i Danmark patienter, som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin) uden tilstrækkelig effekt eller med intolérable bivirkninger.

Medicinerådet anslår, at der i Danmark er opstartet ca. 630 patienter med atopisk eksem i behandling med dupilumab og ca. 160 i behandling med baricitinib siden Medicinerådets anbefalinger af disse lægemidler i henholdsvis 2018 og 2021. Fagudvalget anslår, at ca. 150 nye patienter om året vil være kandidater til behandling med en IL-hæmmer eller en JAK-hæmmer.



Tabel 3-1. Lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration	Dosering	Virkningsmekanisme	Anbefalet af Medicinrådet (årstal)
D11AH08	Abrocitinib (Cibinqo) [3]	Moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	200 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 100 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1.	Voksne (2023)
L04AA37	Baricitinib (Olumiant) [4]	Moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	4 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 2 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 og JAK2.	Voksne (2021)
D11AH05	Dupilumab (Dupixent) [20]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år) samt svær eksem hos børn (≥ 6 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Selvadministreres som subkutane injektioner.	Initial dosis på 600 mg efterfulgt af 300 mg hver 2. uge. Dosering hver fjerde uge bør overvejes ved god effekt.~	Humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som hæmmer aktiviteten af IL4 og IL13.	Voksne (2018) Unge 12-17 år (2020) Børn 6-11 år (2021)*



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration	Dosering	Virkningsmekanisme	Anbefalet af Medicinrådet (årstal)
D11AH07	Tralokinumab (Adtralza) [21]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Selvadministreres som subkutane injektioner.	Initial dosis på 600 mg efterfulgt af 300 mg hver 2. uge. Dosering hver fjerde uge bør overvejes ved god effekt jf. indikationen§.	Humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som hæmmer aktiviteten af IL-13.	Unge og voksne ≥ 12 år (2023)
L04AA44	Upadacitinib (Rinvoq) [5]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	15 mg 1 gang dagligt. Dosisøgning til 30 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 eller JAK1/3.	Unge og voksne ≥ 12 år (2023)

JAK, Janus kinase enzym; IL, Interleukin.

~Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til administration hver anden uge. Forlængelse af dosisintervallet kan overvejes, hvis der er klinisk rationale herfor.

*Indikationen for dupilumab til børn på 6-11 år indgår ikke i behandlingsvejledningen

§Tralokinumab har jf. EMAs produktresumé indikation til administration hver anden uge, og eventuelt hver fjerde uge ved god effekt.



4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 29. marts 2023.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang til besvarelse af det kliniske spørgsmål (afsnit 4.1) tager udgangspunkt i de studier, som er indgået i Medicinrådets vurderinger af de enkelte lægemidler. Derudover har lægemiddelvirksomheder med markedsføringstilladelse til de relevante lægemidler indsendt relevant litteratur/data.

Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.6, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.8. Resultaterne for det kliniske spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidler. Medicinrådet har desuden vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.7).

4.1 Kliniske spørgsmål

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle blandt biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst et af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin)?

Population

Patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin).

Interventioner

Abrocitinib, baricitinib, dupilumab, tralokinumab, upadacitinib. Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3-1, afsnit 3.3.

Lægemidlerne gives i kombination med lokalbehandling, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

For at give et fyldestgørende sammenligningsgrundlag vil effekten af lægemidlerne som monoterapi desuden blive belyst.



Den kliniske rækkefølge omfatter udelukkende de behandlinger, som man vil opstarte i dansk klinisk praksis og omfatter dermed ikke monoterapi.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

4.1.2 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 4-1. Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. Effektmålene er beskrevet nærmere i protokollen.

Tabel 4-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, uge 16	Kritisk	EASI 75: andel, der opnår mindst 75 % reduktion	10 %-point
		EASI: gennemsnitlig ændring fra baseline	6,6 point [7]
Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, uge 16	Vigtigt	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point [7]
Kløe, uge 16	Kritisk	PP-NRS ≥ 4 : andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline	10 %-point
		PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point [22]
Livskvalitet, uge 16	Vigtigt	DLQI ≥ 4 : andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline	10 %-point
		DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	4 point [17]
Bivirkninger (længst mulig opfølgningstid)	Kritisk	Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger med udgangspunkt i EMAs vurderingsrapporter (EPAR) for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.	

EASI, Eczema Area and Severity Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.



4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. Disse faktorer vil blive belyst i afsnit 5.1.5 ved hjælp af fagudvalgets kliniske erfaring samt data fra kliniske databaser. Medicinrådet har ikke foretaget separate systematiske litteratursøgninger i forbindelse hermed.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende behandlingen af moderat til svær atopisk eksem, som skal indgå i behandlingsvejledningen. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis vedrørende monitorering af effekt samt kriterier for opstart, skift og seponering (afsnit 6). Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning separat for disse øvrige forhold. Fagudvalget inddrager i stedet klinisk viden og erfaringer i beskrivelsen af de øvrige forhold.

4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag (afsnit 7).

4.5 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet har ikke søgt efter litteratur til denne behandlingsvejledning, fordi litteraturen, som er indsendt af virksomhederne i forbindelse med vurderinger af de enkelte lægemidler samt i forbindelse med udarbejdelse af denne behandlingsvejledning, er fyldestgørende.

Ud over data indsendt af virksomhederne, er rækkefølgen af lægemidlerne baseret på EMAs vurderingsrapporter (EPAR) for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.

4.5.1 Udvalgelse af litteratur

Publikationer indsendt af lægemiddelvirksomheder blev screenet ved følgende inklusionskriterier:

- Randomiserede studier.
- Relevant population, jf. de enkelte lægemidlers EMA-indikation. Studier blev ikke ekskluderet, selvom dele af populationen var uden for aldersindikationen.
- Relevant intervention.
- Mindst et relevant effektmål.



En person screenede den indsendte litteratur. Ved tvivl om egnethed blev fagudvalget adspurgt. Blandt den indsendte litteratur var også systematiske reviews inkl. netværksmetaanalyser. En person krydstjekkede referencer herfra for at sikre, at al relevant litteratur var identificeret.

4.6 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af en person og uafhængigt verificeret af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.1.

Der er desuden indhentet data fra clinicaltrials.gov i de tilfælde, hvor relevante effektmål eller opfølgningstidspunkter ikke var rapporteret i de identificerede artikler.

Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er gældende for de øvrige forhold.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

Medicinerådet har anvendt den metodiske fremgangsmåde beskrevet ved CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) til at vurdere den samlede evidenskvalitet af netværksmetaanalyserne [23].

Risk of bias for alle inkluderede studier er vurderet ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Vurderingerne er foretaget af to personer uafhængigt af hinanden og efterfølgende konsensus. Ved uoverensstemmelse blev yderligere en person konsulteret.

4.8 Databehandling og analyse

Tabel 4-2. Oversigt over analysemetoder for de enkelte effektmål

Analysemetode	Argumentation
Effektmål	
Netværksmetaanalyse	
EASI75	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne, men studierne kan forbindes i netværk. Derfor er der, hvor der var muligt, lavet netværksmetaanalyser på de effektmål, som blev defineret i protokollen. Hovedparten af disse data er indsamlet ved uge 16, og en mindre andel ved uge 12.
EASI cfb (%)	
POEM cfb	Alle analyser er foretaget med en random effects frekventistisk netværksmetaanalyse. Et af resultaterne herfra er P-scores, som kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler [24].
PP-NRS ≥ 4	
PP-NRS cfb (%)	
DLQI ≥ 4	
DLQI cfb	
(Opfølgningstid 16 uger)	



Analysemetode	Argumentation
Effektmål	
Kvalitativ sammenligning EASI75 PP-NRS ≥ 4 DLQI cfb (Opfølgningstid 26/52 uger)	Der er ikke direkte sammenlignende effektdata for opfølgningstid længere end 16 uger. Studierne med længere opfølgningstid har forskelligt design og kan ikke sammenlignes i en indirekte analyse. Derfor er lægemidlernes effekt og sikkerhed på længere sigt vurderet i en kvalitativ sammenligning.
Kvalitativ sammenligning Bivirkninger (Længst mulig opfølgningstid)	Vurdering af sikkerhed er baseret på EMAs EPAR for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.

EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI 75, andel, der opnår mindst 75 % reduktion; cfb, *change from baseline* (ændring fra baseline); PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PP-NRS ≥ 4 , andel, der opnår mindst 4 points reduktion af kløe; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; DLQI ≥ 4 , andel, der opnår mindst 4 points forbedring af livskvalitet.

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

5.1.1 Identificeret litteratur

I alt blev 61 referencer indsendt af fem virksomheder. Heraf blev 28 randomiserede studier inkluderet til netværksmetaanalyser (10 vedr. kombinationsbehandling og 18 vedr. monoterapi) og 5 referencer anvendt til kvalitativ sammenligning af effekt ved opfølgningstid over 16 uger eller andre overvejelser.

Størstedelen af de kliniske studier havde Investigator's Global Assessment (IGA) som primært effektmål. IGA indgår ikke i vurderingen, da det er mindre følsomt end EASI og ikke anvendes som standard i dansk praksis. Næsthøypigste primære effektmål var EASI.

Oversigt over identificeret litteratur fremgår af Bilag 1. Ekskluderet litteratur fremgår af Bilag 2.

5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Studiekarakteristika fremgår af bilag 3. Populationskarakteristika ved patienternes indtræden i studiet (baselinekarakteristika) fremgår af bilag 4.



Data anvendt i netværksmetaanalyserne er fra studiepopulationer, hvor patienterne er enten 12 år eller ældre eller 18 år eller ældre. Alle patienterne har moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og er kandidater til systemisk behandling. EMA vurderer, at der ikke er forskel i effekt og bivirkninger for aldersgrupperne.

Det er den samme patientgruppe, som lægemidlerne vil skulle anvendes til i dansk praksis, dog med den indsnævring, at patienterne skal have afprøvet mindst én af de traditionelle systemiske behandlinger eller ikke tåler disse.

Overordnet set er studiepopulationen sammenlignelig med patienter i dansk klinisk praksis. Følgende forhold gør sig gældende:

- I den danske kliniske database over systemisk behandling til atopisk eksem (*Severe and Chronic Atopic dermatitis Treatment CoHort, SCRATCH*) fremgår, at medianalderen for voksne er 43 år [25]. Hertil kommer aldersgruppen mellem 12 og 18, dermed er den samlede gennemsnitsalder lavere og dermed formentlig ikke væsentligt forskellig fra studiepopulationen, hvor den gennemsnitlige alder i de fleste studier er mellem 35 og 40 år, dog omkring 15 år for studierne som kun inkluderer unge patienter.
- Der er flere asiater i studiepopulationen sammenlignet med dansk praksis. Asiater kan have et lidt andet eksem-mønster. Behandlingsresponsen afviger dog ikke væsentligt fra andre etniske grupper. Derfor fremgår etnicitet ikke af baselinekarakteristika i bilag 4.
- Studiepopulationen har generelt højere eksemudbredelses- og sværhedsgrad (gennemsnitlig EASI-score omkring 30 point i næste alle studier) sammenlignet med patienter i dansk praksis, hvor den mediane EASI-score for voksne ifølge SCRATCH databasen er på ca. 19 [25]. Svær eksem kan være sværere at behandle. Derfor kan resultaterne potentielt være underestimerede i forhold til effekten i dansk praksis.
- Generelt har patienterne i studierne moderat til svær eksem. Dog har patienterne i tralokinumab-studiet ECZTRA 7 alle svær eksem, hvilket kan være sværere at behandle. Derfor kan resultaterne fra dette studie potentielt være underestimerede i forhold til effekten i dansk praksis.
- I dansk klinisk praksis skal patienterne have afprøvet mindst én systemisk behandling eller ikke tåle systemisk behandling, før behandling med en IL-hæmmer eller JAK-hæmmer igangsættes. Dermed vil størstedelen af patienter i praksis tidligere have fået systemisk behandling. For de studier, hvor dette er rapporteret, har knap halvdelen af studiepopulationen afprøvet systemisk behandling. 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. Derfor kan resultaterne være overestimerede i forhold til effekten i dansk praksis.



Medicinrådet vurderer, at disse forskelle reducerer overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis, men at datagrundlaget er tilstrækkeligt til at vurdere effektforskelle mellem lægemidlerne.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt CINEMA til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen for netværksmetaanalyserne vedrørende kombinationsbehandling (bilag 7). I CINEMA vurderes seks domæner, som kan påvirke tiltroen til resultaterne fra netværksmetaanalyser:

- (a) *Within-study bias* (risiko for bias i de enkelte studier). Kvaliteten af de kliniske studier var ensartet høj for alle lægemidlerne (se bilag 6). Dermed vurderes risikoen for bias som lav for dette domæne for alle netværksmetaanalyserne.
- (b) *Reporting bias* (risiko for, at de inkluderede studier ikke repræsenterer den samlede mængde af indsamlede data på området). Lægemiddelvirksomhederne har indsendt den anvendte litteratur, og sekretariatet har krydstjekket med andre systematiske reviews. For nogle lægemidler er der ikke offentliggjort data for alle effektmål, hvilket kunne indikere *reporting bias*. Da der imidlertid er data for de kritiske effektmål for alle lægemidler, vurderes det at have mindre betydning. Derfor vurderes, at der overordnet set ikke er tegn på *reporting bias*.
- (c) *Indirectness* (indirekte evidens, fx på grund af forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis eller ved indirekte analyser). For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis eller de øvrige studier. Lokalbehandlingen gives i både interventions- og komparatorgruppen og formodes at forårsage det relativt høje placeborespons i disse studier. Derfor vurderes, at der for sammenligninger hvor disse studier indgår, er tale om høj grad af indirekte evidens, hvilket medfører en lav grad af tiltro til de resultater, hvor data fra tralokinumab-studierne indgår.
- (d) *Imprecision* (unøjagtighed af estimatet, der kan føre til forskellige konklusioner. Dvs. hvorvidt konfidensintervallet indeholder estimerer både til fordel for intervention og komparator eller indeholder estimerer, der er til fordel for enten intervention eller komparator og indeholder estimatet for den mindste klinisk relevante forskel). For nogle sammenligninger var estimatet unøjagtigt, hvilket indebærer, at konfidensintervallet indeholder estimerer, som kan føre til forskellige konklusioner. Dette var primært en usikkerhed ved studierne vedr. baricitinib, hvor relativt få patienter var inkluderet. Derfor er tiltroen til evidensen nedgraderet for de resultater, hvor data fra baricitinib-studierne indgår. Derudover var der ingen væsentlige problemer med *imprecision*.
- (e) *Heterogeneity* (uoverensstemmelse mellem konfidensinterval og prædiktionsinterval, dvs. om konfidensinterval og prædiktionsinterval giver samme konklusion i forhold til mindste klinisk relevante forskel). Dette domæne hænger til dels sammen med *imprecision* og var derfor problematisk for nogle af de samme studier. Det blev imidlertid vurderet, at der ikke var grund til at nedgradere tiltroen til evidensen yderligere.



- (f) *Incoherence* (uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens). Det er kun nogle af sammenligningerne, hvor der er både direkte og indirekte evidens. For de øvrige kan dette domæne derfor ikke vurderes. Der var samlet set ingen væsentlige problemer med *incoherence*.

Usikkerhederne ved netværksmetaanalyserne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Evidensen vurderes samlet set at være af moderat kvalitet.

5.1.4 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Netværksgrafer samt absolutte forskelle mellem samtlige lægemidler og doseringer fremgår af bilag 5.

For effektmålene EASI 75, EASI cfb (%) og PP-NRS ≥ 4 indeholder datagrundlaget estimater for samtlige lægemidler og doseringer angivet i Tabel 3-1. For de øvrige effektmål mangler der data for et eller flere lægemidler/doseringer, da det ikke er opgjort i studierne og/eller rapporteret. Det fremgår under hvert effektmål, hvilke lægemidler/doseringer der indgår i analysen.

Usikkerheder

Der er usikkerheder ved analyserne, som ligger til grund for vurderingen af effekt:

- I alle studierne, som lægger til grund for netværksanalyserne vedr. kombinationsbehandling, får patienterne i både interventions- og placebogrupperne lokalbehandling. Lokalbehandlingen er ikke ensartet på tværs af studierne og kan også variere mellem interventions- og placebogrupperne, da behovet vurderes individuelt ud fra forskellige regimer. Dette introducerer en usikkerhed ved analyserne og resultaterne bør tolkes med forbehold herfor.
- Placeboresponset for dikotome effektmål (andel, der opnår respons) ligger generelt højt i studierne vedr. tralokinumab og generelt lavt i studierne vedr. baricitinib, sammenlignet med studierne vedr. de øvrige lægemidler. En årsag kan være forskelle i den lokalbehandling, som lægemidlet blev kombineret med i studierne. Dette kan henholdsvis underestimere resultaterne for tralokinumab og overestimere resultaterne for baricitinib.
- ECZTRA 7, som måler effekten af tralokinumab vs. placebo (begge i kombination med lokalbehandling) efter 26 ugers behandling, er der kun inkluderet patienter med svær eksem, hvilket er sværere at behandle. Resultaterne for effekten af tralokinumab i uge 26 kan dermed være underestimerede i sammenligningen med abrocitinib 200 mg og dupilumab (begge i kombination med lokalbehandling) fra JADE DARE, hvor kun 40 % har svær eksem.



Eksemudbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)

Effekt målet opgøres ved *Eczema Area and Severity Index* (EASI), hvor den samlede score ligger i intervallet 0-72, og hvor en høj score indikerer en høj sværhedsgrad [11].

Der er foretaget netværksmetaanalyser for både EASI 75 (andelen af patienter, der opnår mindst 75 % forbedring af EASI-scoren fra baseline) og den gennemsnitlige ændring af scoren fra baseline, angivet i procent (EASI cfb (%)). Begge opgørelser er foretaget efter 16 ugers behandling.

EASI 75

Den relative forskel og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab er vist i Tabel 5-1. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Upadacitinib 30 mg har den højeste P-score og tralokinumab den laveste.

Figur 1 viser den relative forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af upadacitinib 15/30 mg, abrocitinib 100 mg og baricitinib 4 mg. Abrocitinib 200 mg er statistisk signifikant bedre end dupilumab, men den absolutte forskel på 8 %-point er ikke klinisk betydende (mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen defineret som 10 %-point).

Baricitinib 2 mg og tralokinumab er statistisk signifikant mindre effektive behandlinger end de øvrige lægemidler og de absolutte forskelle på henholdsvis 20 og 29 %-point er klinisk betydende.

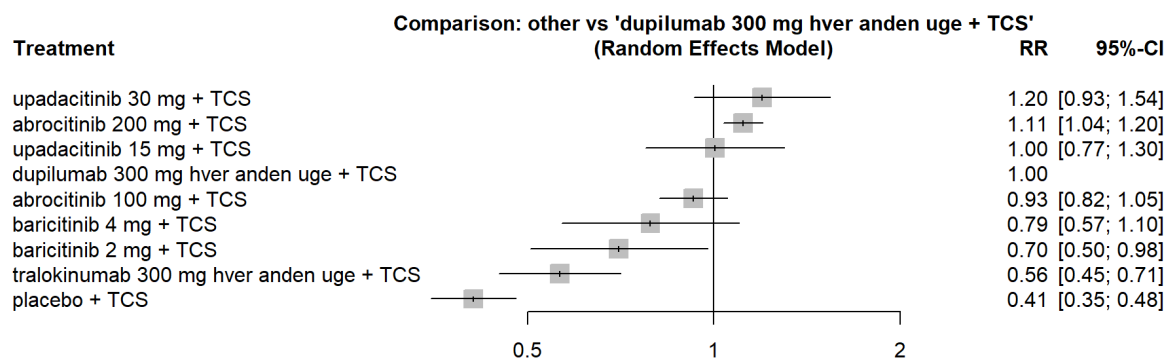
Tabel 5-1. Netværks-metaanalyse.

Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med dupilumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår EASI 75 med dupilumab

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
upadacitinib 30 mg + TCS	1,20 (0,93; 1,54)	0,95	13,14 (-4,71; 33,34)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,11 (1,04; 1,20) (*)	0,88	7,59 (2,37; 13,22)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,67	0,00 (0,00; 0,00)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,00 (0,77; 1,30)	0,67	0,26 (-15,02; 20,07)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,93 (0,82; 1,05)	0,53	-4,92 (-12,33; 3,50)



Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
baricitinib 4 mg + TCS	0,79 (0,57; 1,10)	0,40	-14,04 (-28,84; 6,55)
baricitinib 2 mg + TCS	0,70 (0,50; 0,98) (*)	0,27	-19,86 (-33,01; -1,58)
tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,56 (0,45; 0,71) (*)	0,14	-29,09 (-36,69; -19,57)
Placebo + TCS	0,41 (0,35; 0,48) (*)	0,00	-39,42 (-43,40; -34,78)



Figur 1. Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge

EASI cfb (%)

Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelse- og sværhedsgrad for de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab er vist i



Tabel 5-2. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Upadacitinib 30 mg har den højeste P-score og baricitinib 2 mg den laveste.

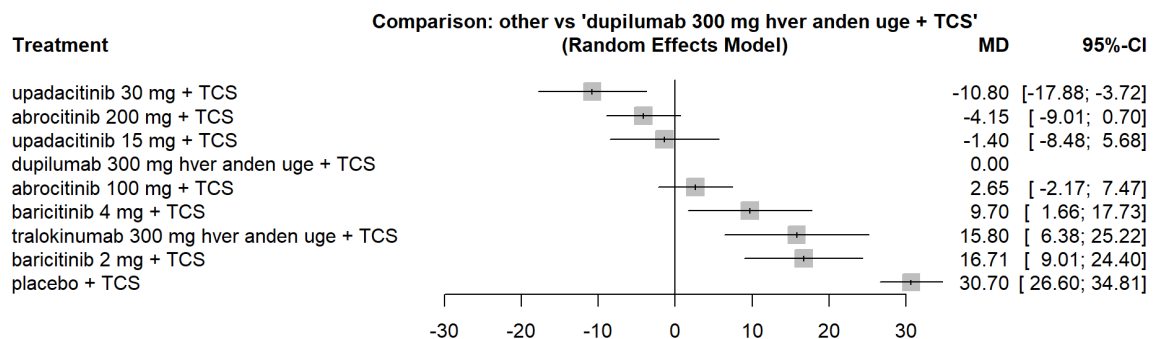
Figur 2 viser den gennemsnitlige forskel mellem de enkelte lægemidler og dupilumab. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af abrocitinib 100/200 mg og upadacitinib 15 mg. I doseringen 30 mg er upadacitinib statistisk signifikant bedre end dupilumab, og den absolutte forskel på 10,8 point er klinisk betydende (mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen defineret som 6,6 point).

Baricitinib 2/4 mg og tralokinumab er statistisk signifikant mindre effektive behandlinger end dupilumab, og de absolutte forskelle på henholdsvis 16,7 point, 9,7 point og 15,8 point er klinisk betydende.



Tabel 5-2. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler

Alternativ	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
upadacitinib 30 mg + TCS	0,99	-10,80 (-17,88; -3,72) (*)
abrocitinib 200 mg + TCS	0,84	-4,15 (-9,01; 0,70)
upadacitinib 15 mg + TCS	0,72	-1,40 (-8,48; 5,68)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,66	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 100 mg + TCS	0,53	2,65 (-2,17; 7,47)
baricitinib 4 mg + TCS	0,37	9,70 (1,66; 17,73) (*)
tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,21	15,80 (6,38; 25,22) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,18	16,71 (9,01; 24,40) (*)
placebo + TCS	0	30,70 (26,60; 34,81) (*)



Figur 2. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

Vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad

Resultaterne for henholdsvis EASI 75 og procentvise ændring fra baseline i EASI adskiller sig lidt, idet de største forskelle mellem lægemidlerne viser sig i opgørelsen af den gennemsnitlige ændring fra baseline.

- Medicinrådet vurderer overordnet, at tre lægemidler i de anbefalede doser er lige effektive til at reducere eksemudbredelses- og sværhedsgrad efter 16 ugers behandling: abrocitinib 100/200 mg, upadacitinib 15 mg samt dupilumab.



- Sammenlignet med disse tre er upadacitinib i doseringen 30 mg lige så effektiv eller bedre, mens baricitinib 2/4 mg og tralokinumab er mindre effektive efter 16 ugers behandling.

Kløe (kritisk)

Effekt målet opgøres ved *Peak Pruritus* numerisk rangskala (PP-NRS), hvor patienten angiver kløe på en skala fra 0-10, hvor 10 indikerer den værste tænkelige kløe.

Der er udført netværksmetaanalyser for både PP-NRS ≥ 4 (andelen af patienter, der har en forbedring på mindst 4 på skalaen fra 0-10, sammenlignet med baseline) og den gennemsnitlige ændring af score fra baseline angivet i procent (PP-NRS cfb (%)). Begge opgørelser er foretaget efter 16 ugers behandling.

PP-NRS ≥ 4

Den relative forskel og absolutte forskel i andel, som opnår mindst 4 points forbedring af kløe for de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab er vist i



Tabel 5-3. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Upadacitinib 30 mg har den højeste P-score og tralokinumab den laveste.

Figur 3 viser den relative forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af upadacitinib 15 mg, abrocitinib 200 mg og baricitinib 4 mg. Effekten af baricitinib 2 mg er heller ikke statistisk signifikant forskellig fra disse lægemidler, men der er stor usikkerhed på estimatet.

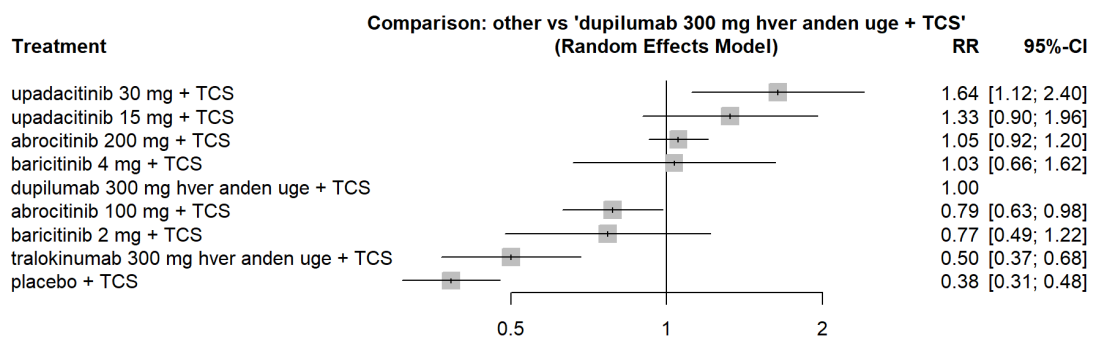
Upadacitinib 30 mg er statistisk signifikant bedre end dupilumab, og den absolutte forskel på 37 %-point er klinisk betydende (mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen defineret som 10 %-point).

Abrocitinib 100 mg og tralokinumab er statistisk signifikant mindre effektive end dupilumab, og de absolutte forskelle på henholdsvis 12 og 29 %-point er klinisk betydende.



Tabel 5-3. Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med dupilumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår PP-NRS ≥ 4 med dupilumab

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
upadacitinib 30 mg + TCS	1,64 (1,12; 2,40) (*)	0,99	36,98 (6,79; 42,04)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,33 (0,90; 1,96)	0,83	18,88 (-5,89; 42,04)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,05 (0,92; 1,20)	0,67	3,07 (-4,50; 11,70)
baricitinib 4 mg + TCS	1,03 (0,66; 1,62)	0,63	1,93 (-19,79; 36,01)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,58	0,00 (0,00; 0,00)
baricitinib 2 mg + TCS	0,77 (0,49; 1,22)	0,34	-13,37 (-29,73; 12,49)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,79 (0,63; 0,98) (*)	0,34	-12,41 (-21,53; -1,01)
tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,50 (0,37; 0,68) (*)	0,13	-28,93 (-36,69; -18,36)
Placebo + TCS	0,38 (0,31; 0,48) (*)	0,00	-35,73 (-40,06; -30,36)



Figur 3. Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

PP-NRS cfb (%)

Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af kløe for de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab, er vist i Tabel 5-4 (her er kun angivet de lægemidler og doseringer, hvorfra der findes data for dette effektmål). Lægemidlerne er

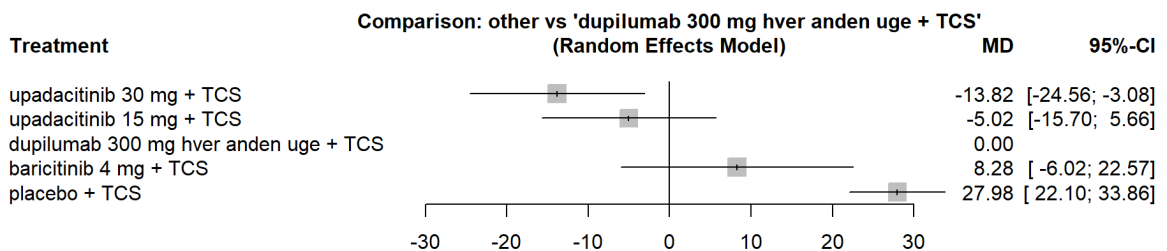


rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Upadacitinib 30 mg har den højeste P-score og baricitinib 4 mg den laveste.

Figur 4 viser den gennemsnitlige forskel mellem hvert enkelt lægemiddel sammenlignet med dupilumab. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af upadacitinib 15 mg og baricitinib 4 mg. I doseringen 30 mg er upadacitinib statistisk signifikant bedre end dupilumab og den absolutte forskel på 13,8 point er klinisk betydende (mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen defineret som 6,6 point).

Tabel 5-4. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler

Alternativ	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
upadacitinib 30 mg + TCS	0,99	-13,82 (-24,56; -3,08) (*)
upadacitinib 15 mg + TCS	0,7	-5,02 (-15,70; 5,66)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,51	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
baricitinib 4 mg + TCS	0,29	8,28 (-6,02; 22,57)
placebo + TCS	0	27,98 (22,10; 33,86) (*)



Figur 4. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

Vurdering af kløe

Der er ikke det samme datagrundlag for henholdsvis PP-NRS ≥ 4 og procentvis ændring fra baseline i PP-NRS. Der mangler data for abrocitinib og tralokinumab i analysen for PP-NRS cfb (%), da dette ikke er opgjort i studierne. Resultaterne peger imidlertid i samme retning.



- Medicinrådet vurderer overordnet, at fire lægemidler i de anbefalede doser er lige effektive til at reducere kløe efter 16 ugers behandling: abrocitinib 200 mg, upadacitinib 15 mg, baricitinib 4 mg samt dupilumab. Baricitinib 2 mg er muligvis lige så effektiv.
- Sammenlignet med ovennævnte lægemidler er upadacitinib i doseringen 30 mg mere effektiv efter 16 ugers behandling, mens abrocitinib 100 mg og tralokinumab er mindre effektive.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret (vigtigt)

Effektmålet opgøres ved spørgeskemaet *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), hvor patienten angiver sine gener i løbet af den seneste uge. POEM scores fra 0 til 28, hvor en høj score indikerer en høj grad af gener.

Der er udført netværksmetaanalyser for den gennemsnitlige ændring af score fra baseline (POEM cfb). Opgørelsen er foretaget efter 16 ugers behandling.

POEM cfb

Den gennemsnitlige forskel (MD) i ændringen af den patientrapporterede eksemudbredelse for de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab er vist i



Tabel 5-5 (her er kun angivet de lægemidler og doseringer, hvorfra der findes data for dette effektmål). Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Abrocitinib 200 mg har den højeste P-score og baricitinib 2 mg den laveste.

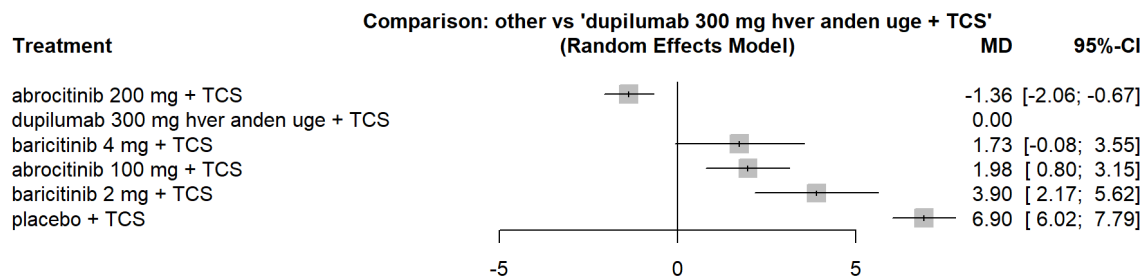
Figur 2 viser den gennemsnitlige forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af baricitinib 4 mg. Effekten af abrocitinib 100 mg er statistisk signifikant forskellig fra effekten af dupilumab, men forskellen på 1,98 er ikke klinisk relevant (mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen defineret som 3 point). I doseringen 200 mg er abrocitinib statistisk signifikant bedre end dupilumab, men den absolutte forskel på 1,36 point er ikke klinisk betydende.

Effekten af baricitinib 2 mg er statistisk signifikant dårligere end effekten af dupilumab, og forskellen på 3,9 point er klinisk relevant.



Tabel 5-5. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i ændring fra baseline af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Alternativ	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	1	-1,36 (-2,06; -0,67) (*)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,79	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
baricitinib 4 mg + TCS	0,52	1,73 (-0,08; 3,55)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,48	1,98 (0,80; 3,15) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,21	3,90 (2,17; 5,62) (*)
placebo + TCS	0	6,90 (6,02; 7,79) (*)



Figur 5. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

Vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Datagrundlaget for POEM er mangelfuldt, idet ikke alle lægemidler og doseringer er indeholdt i analysen.

- Medicinrådet vurderer overordnet, at tre lægemidler i de anbefalede doser formentlig er lige effektive til at reducere patientrapporterede gener ved atopisk eksem efter 16 ugers behandling: abrocitinib 100 mg, baricitinib 4 mg samt dupilumab.
- Sammenlignet med ovennævnte er abrocitinib i doseringen 200 mg mere effektiv efter 16 ugers behandling, mens baricitinib 2 mg er mindre effektiv.



Livskvalitet (vigtigt)

Effekt målet opgøres ved hjælp af spørgeskemaet *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), hvor patienten besvarer 10 spørgsmål relateret til livskvalitet. Den maksimale score er 30, som indikerer dårligst helbredsrelateret livskvalitet.

Der er udført netværksmetaanalyser for både DLQI ≥ 4 (andelen af patienter, der har en forbedring på mindst 4, sammenlignet med baseline) og den gennemsnitlige ændring af score fra baseline (DLQI cfb). Begge opgørelser er foretaget efter 16 ugers behandling.

DLQI ≥ 4

Den relative forskel og absolutte forskel i livskvalitet målt ved DLQI mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab er vist i Tabel 5-6 (her er kun angivet de lægemidler og doseringer, hvorfra der findes data for dette effektmål). Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Dupilumab 300 mg hver 2. uge har den højeste P-score og baricitinib 2 mg den laveste.

Figur 6 viser den relative forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. Her fremgår det, at effekten af dupilumab ikke er statistisk signifikant forskellig fra effekten af abrocitinib 200 mg. Effekten af abrocitinib 100 mg og baricitinib 4 mg er heller ikke statistisk signifikant forskellig fra dupilumab, men der er usikkerhed på estimatet.

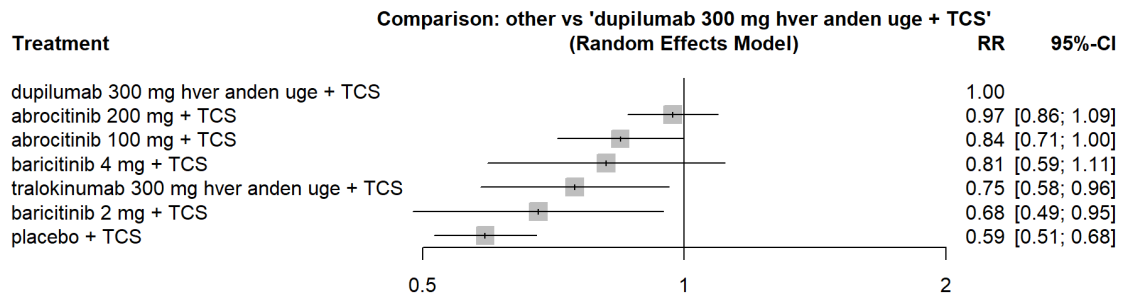
Tralokinumab og baricitinib 2 mg er statistisk signifikant mindre effektive behandlinger i forhold til at forbedre livskvaliteten end dupilumab, og de absolutte forskelle på henholdsvis 21 og 27 %-point er klinisk betydnende.

Tabel 5-6. Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af livskvalitet målt ved DLQI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med dupilumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår DLQI ≥ 4 med dupilumab.

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,92	0,00 (0,00; 0,00)
abrocitinib 200 mg + TCS	0,97 (0,86; 1,09)	0,84	-2,52 (-11,67; 7,80)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,84 (0,71; 1,00) (*)	0,56	-13,08 (-23,97; -0,19)
baricitinib 4 mg + TCS	0,81 (0,59; 1,11)	0,54	-15,71 (-34,10; 9,47)
tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,75 (0,58; 0,96) (*)	0,37	-21,15 (-35,00; -3,35)



Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
baricitinib 2 mg + TCS	0,68 (0,49; 0,95) (*)	0,23	-26,91 (-42,98; -4,51)
Placebo + TCS	0,59 (0,51; 0,68) (*)	0,03	-34,37 (-40,66; -27,15)



Figur 6. Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af livskvalitet målt ved DLQI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

DLQI cfb

Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af livskvalitet for de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab er vist i



Tabel 5-7 (her er kun angivet de lægemidler og doseringer, hvorfra der findes data for dette effektmål). Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score, som måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Abrocitinib 200 mg har den højeste P-score og baricitinib 2 mg den laveste.

Figur 2 viser den gennemsnitlige forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med dupilumab. Her fremgår det, at effekten af dupilumab er statistisk signifikant forskellig fra de øvrige lægemidler.

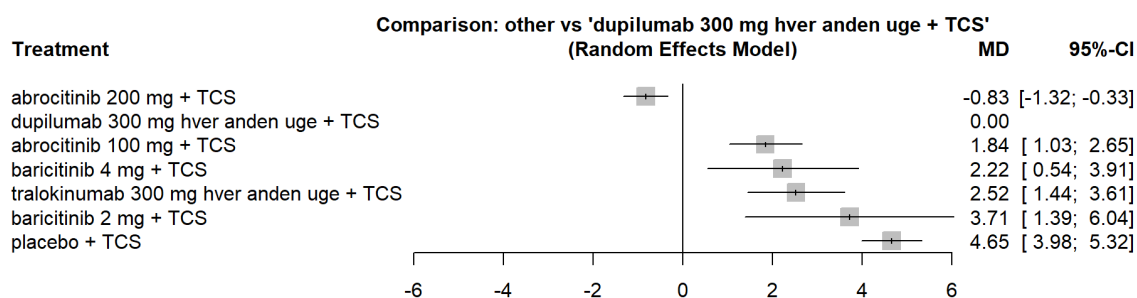
I doseringen 200 mg er abrocitinib statistisk signifikant bedre end dupilumab, men den absolutte forskel på 0,8 point er ikke klinisk betydende, da den mindste klinisk relevante forskel i protokollen blev defineret som 4 point.

Abrocitinib 100 mg, baricitinib 4 mg, tralokinumab og baricitinib 2 mg er statistisk signifikant mindre effektive end dupilumab, men de absolutte forskelle på henholdsvis 1,8 point, 2,2 point, 2,5 point og 3,7 point er ikke klinisk betydende. For baricitinib 2 mg er estimatet usikkert.



Tabel 5-7. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af livskvalitet fra baseline, målt ved DLQI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Alternativ	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	1	-0,83 (-1,32; -0,33) (*)
dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,83	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 100 mg + TCS	0,58	1,84 (1,03; 2,65) (*)
baricitinib 4 mg + TCS	0,48	2,22 (0,54; 3,91) (*)
tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	0,39	2,52 (1,44; 3,61) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,19	3,71 (1,39; 6,04) (*)
placebo + TCS	0,03	4,65 (3,98; 5,32) (*)



Figur 7. Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af livskvalitet målt ved DLQI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge

Vurdering af livskvalitet

Det er ikke muligt at vurdere, hvordan behandling med upadacitinib påvirker patienternes livskvalitet, da dette effektmål ikke er opgjort/rapporteret.

For de øvrige lægemidler er resultaterne for livskvalitet lidt forskellige, afhængigt af måden det er opgjort på.

- Medicinrådet vurderer overordnet, at abrocitinib 200 mg og dupilumab er lige effektive til at øge livskvaliteten.
- Tralokinumab, abrocitinib 100 mg baricitinib 4 mg er muligvis lige så effektive.
- Baricitinib 2 mg er sandsynligvis ikke lige så effektiv.



Bivirkninger (kritisk)

Gennemgangen af bivirkninger tager udgangspunkt i EMAs vurderingsrapporter for de respektive lægemidler [3–5,20,21] og EMAs vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

JAK-hæmmere

EMA vurderer, at JAK-hæmmere øger risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet [1]. Dette er observeret ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF α -hæmmere hos patienter med reumatoid arthritis (RA) og mindst en kardiovaskulær risikofaktor, men betragtes som en klasseeffekt på tværs af alle godkendte indikationer for JAK-hæmmere inden for inflammatoriske og dermatologiske lidelser.

Abrocitinib, baricitinib og upadacitinib bør derfor ikke anvendes til patienter med kendte risikofaktorer, såfremt anden mulig behandling er tilgængelig. Risikofaktorerne er alder på 65 år og derover, nuværende eller tidligere mangeårig ryger, andre kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte.

Såfremt JAK-hæmmere anvendes til patienter med øget risiko for VTE, kræft eller alvorlig kardiovaskulær sygdom, bør dosis reduceres.

Fælles for JAK-hæmmerne er også en øget forekomst af infektioner, som vist i Tabel 5-8. For baricitinib er raten opgjort samlet for alle doseringer, og niveauet er nogenlunde svarende til abrocitinib uanset dosering. Upadacitinib har en lidt højere rate for alvorlige infektioner og højest for doseringen på 30 mg.

Tabel 5-8. Rater for alvorlige infektioner ved JAK-hæmmere [26]

	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg	Baricitinib	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg
Raten for alvorlige infektioner i alle studier (inkl. ikke randomiserede opfølgingsstudier), pr. 100 patientår	2,2	2,1	2,1	2,3	2,8

Abrocitinib

Data for sikkerhed er baseret på i alt 3.128 patienter, som indgik i studier med klinisk afprøvning af abrocitinib. Heraf blev 994 patienter behandlet i mindst 48 uger. Fra randomiserede studier indgik 1.825 patienter (703 fik 100 mg abrocitinib, 684 fik 200 mg abrocitinib, og 438 fik placebo), som blev behandlet i op til 16 uger. De observerede uønskede hændelser hos unge er sammenlignelige med uønskede hændelser hos voksne.



De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved brug af abrocitinib er kvalme (15,1 %), hovedpine (7,9 %), akne (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), øget kreatinkinase i blodet (3,8 %), opkast (3,5 %), svimmelhed (3,4 %) og smerte i øvre abdomen (2,2 %).

De hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelser ved brug af abrocitinib er infektioner (0,3 %), hvoraf de fleste er tilfælde af herpes simplex, herpes zoster og lungebetændelse. Behandling med abrocitinib må ikke igangsættes, hvis patienten har aktiv, alvorlig systemisk infektion, og det bør overvejes, hvorvidt patienten har øget risiko for infektioner inden opstart af behandling.

Baricitinib

I alt indgår 1.568 patienter med moderat-svær atopisk eksem i tre randomiserede studier, som danner grundlag for vurderingen af sikkerhed ved baricitinib.

De hyppigst forekommende uønskede reaktioner ved baricitinib er øget LDL-kolesterol (26 %), infektioner i øvre luftveje (16,9 %), hovedpine (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) og urinvejsinfektion (2,9 %). Alvorlig lungebetændelse og alvorlig herpes zoster forekom sjældent blandt patienter med reumatoid arthritis.

Upadacitinib

I alt indgår 2.584 patienter med moderat til svær atopisk eksem (heraf 344 i alderen 12-17 år) i tre randomiserede studier, som danner grundlag for vurderingen af sikkerhed ved upadacitinib.

I de placebokontrollerede studier, som undersøgte effekten af upadacitinib 15 mg eller 30 mg på atopisk eksem, var de hyppigst forekommende uønskede hændelser (≥ 2 % af patienterne), infektion i øvre luftveje (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), hovedpine (6,3 %), forhøjet kreatinkinase i blodet (5,5 %), hoste (3,2 %), hårsækbetændelse (3,2 %), mavesmerter (2,9 %), kvalme (2,7 %), neutropeni (2,3 %), feber (2,1 %) og influenza (2,1 %).

Den hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelse ved brug af upadacitinib er alvorlige infektioner, hvoraf de fleste er tilfælde af lungebetændelse og infektion i under huden. Der er rapporteret tilfælde af bakteriel meningitis, tuberkulose, herpes zoster, candida i mund og spiserør samt svampeinfektion (cryptokokkose).

Behandling med upadacitinib må ikke igangsættes, hvis patienten har aktiv, alvorlig infektion, og det bør overvejes, hvorvidt patienten har øget risiko for infektioner inden opstart af behandling.

Dupilumab

Data for sikkerhed er baseret på i alt 4.206 patienter, som fik dupilumab, og 2.326 patienter, som fik placebo. Data stammer fra 12 randomiserede studier med forskellige patientpopulationer, herunder atopisk eksem, astma og kronisk rhinosinuitis. Der ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.



De mest almindelige uønskede hændelser ved dupilumab ($\geq 1/10$) er hovedpine, conjunktivitis, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, ledsmerter, eosinofili samt hudirritation ved injektionsstedet (erytem, ødem, hævelse, kløe, smerte). Øjenrelaterede bivirkninger, som opstår under behandling med dupilumab, vil som regel ikke føre til behandlingsskift, mens ledsmerter i de fleste tilfælde vil medføre behandlingsskift.

Sjældne tilfælde af serumsyge, anafylaktisk reaktion og ulcerativ hornhindebetændelse er rapporteret.

I CHRONOS studiet, som varer et år, er der 14 % af patienterne, som får 300 mg dupilumab hver anden uge + TCS, der oplever mindst et tilfælde af conjunktivitis, mens det er 8 % blandt patienter, som får placebo + TCS.

I CAFE-studiet, som varer 16 uger, er der 15 % af patienterne, som får 300 mg dupilumab hver 2. uge + TCS, der oplever mindst et tilfælde af conjunktivitis, mens det er 6,5 % blandt patienter, som får placebo + TCS.

Tralokinumab

Data for sikkerhed er baseret på i alt 1.991 patienter, som fik tralokinumab enten med eller uden samtidig TCS. Data stammer fra fem randomiserede studier med patienter med moderat til svær atopisk eksem (ECZTRA 1, 2, 3, 5 og et doseringsstudie). I alt 807 patienter blev behandlet med tralokinumab i mindst et år.

De mest almindelige uønskede reaktioner ved tralokinumab er infektioner i øvre luftveje (23,4 %, hovedsageligt rapporteret som almindelig forkølelse), injektionsrelaterede reaktioner (7,2 %), conjunktivitis (5,4 %) og allergisk conjunktivitis (2 %).

Der er kun rapporteret få alvorlige bivirkninger ved tralokinumab.

Sikkerhed ved tralokinumab over en længere periode blev undersøgt i to monoterapi studier med en varighed på op til 52 uger og i kombination med TCS i et studie med en varighed på 32 uger. Sikkerhedsprofilen i disse studier var konsistente med data fra 16 ugers behandling.

Vurdering af bivirkninger

Medicinerådet vurderer, at der er forskellige bivirkningsprofiler for IL-hæmmere og JAK-hæmmere. Risikoen for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere betyder, at den behandlende læge skal foretage en risikovurdering sammen med patienten inden eventuel opstart af abrocitinib, baricitinib eller upadacitinib.

For IL-hæmmerne er conjunktivitis den bivirkning, som er af størst betydning i klinisk praksis. Den forekommer både ved behandling med dupilumab og tralokinumab, men hyppigst ved dupilumab. Tralokinumab vurderes således at være det lægemiddel med de mildeste bivirkninger blandt både JAK-hæmmerne og IL-hæmmerne.

For alle lægemidlerne kan de hyppigst forekommende ikke-alvorlige bivirkninger ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller dosisreduktion.



5.1.5 Resultater vedr. monoterapi

Resultaterne for lægemidlerne givet som monoterapi vil ikke blive gennemgået, men for de kritiske effektmål fremgår resultaterne af bilag 5.

Overordnet set understøtter resultaterne vurderingen af lægemidlerne givet i kombination med TCS.

5.1.6 Resultater fra studier med opfølgningstid længere end 16 uger

Fire studier vurderer effekten af et lægemiddel med ubrudt randomisering i en periode længere end 16 uger, henholdsvis 26 uger og 52 uger. I disse studier er effekten af lægemidlerne abrocitinib, baricitinib, dupilumab og tralokinumab undersøgt. Studierne og resultaterne herfra fremgår af Tabel 5-9.



Table 5-9. Studier med opfølgningstid på henholdsvis 26 og 52 uger, samt resultater herfra

Studie	Lægemiddel	Opfølgningstid	Andel, der opnår EASI 75	Andel, der opnår PP-NRS > 4	Andel, der opnår DLQI > 4	EASI cfb (%)	PP-NRS cfb (%)	DLQI cfb (point)	POEM cfb (point)
JADE DARE [NCT04345367] Reich 2022	abrocitinib 200 mg + TCS (n = 348)	26 uger	73 %	68 %	77 %			-10	-14
	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 361)		72 %	63 %	81 %			-10	-13
ECZTRA 7* [NCT03761537] Gutermuth 2020	tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 138)	26 uger	69 %	47 %				-12	
	Placebo + TCS (n = 137)		55 %	40 %				-10	
BREEZE-AD 4 [NCT03428100] Bieber 2022	baricitinib 4 mg + TCS (n = 92)	52 uger	25 %					-33 %	
	baricitinib 2 mg + TCS (n = 185)		28 %					-30 %	
	placebo + TCS (n = 93)		17 %						-15 %
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986] Blauvelt 2017	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS (n = 89)	52 uger	65 %	51 %		-85		-11	
	placebo + TCS (n = 264)		22 %	13 %		-61		-7	

*Patienter med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af/ikke kan tåle ciclosporin.

Cfb, change from baseline.



26 uger

Med henholdsvis 73, 72 og 69 %, der opnår EASI 75, tyder det på, at abrocitinib 200 mg, dupilumab og tralokinumab har næsten samme effekt efter 26 ugers behandling. Placeboresponset i tralokinumab-studiet (ECZTRA 7) er på 55 %. Det er 14 %-point lavere end med tralokinumab, som dermed er klinisk relevant bedre end placebo.

Den gennemsnitlige forbedring af livskvalitet målt med DLQI er 12 point for tralokinumab og 10 point for placebo, hvilket ikke vurderes at være en klinisk relevant forskel. Både abrocitinib og dupilumab giver en forbedring af livskvalitet på 10 point, men i JADE DARE er der ikke nogen placebo gruppe til sammenligning.

For effektmålet kløe, målt ved PP-NRS, er der 47 %, der opnår mindst 4 points forbedring med tralokinumab mod 40 % i placebo gruppen, hvilket ikke vurderes at være en klinisk relevant forskel. Til sammenligning er det henholdsvis 68 % og 63 % med abrocitinib og dupilumab.

Sammenligningen mellem JADE DARE og ECZTRA 7 er usikker, idet der er forskel på TCS-regimerne i de to studier. Ligeledes er forbruget af TCS opgjort forskelligt. Desuden inkluderer ECZTRA 7 kun patienter med svær atopisk eksem, mens JADE DARE inkluderer moderat og svær eksem (40 % med svær eksem, vurderet ved *Investigator's Global Assessment*, IGA score på 4).

I ECZTRA 7 var TCS (uanset potens) tilladt, men ikke påkrævet. Der blev uddelt mometason furoae 0,1 % hver 2. uge, hvilket er en potent steroidbehandling (gruppe III) til brug ved aktive hudlæsioner. Til mere følsom hud blev anvendt TCS af lavere potens. Placeboresponset er relativt højt i ECZTRA 7, hvilket må tilskrives det TCS-regime, som blev givet i kombination med henholdsvis tralokinumab og placebo i studiet, men hvor det faktiske forbrug af TCS var ca. 30 % højere for placebo gruppen sammenlignet med tralokinumab gruppen.

I JADE DARE var det påkrævet at bruge TCS (lav eller medium potens). Igennem de 26 uger var der i gennemsnit 51 TCS-frie dage med abrocitinib og 33 med dupilumab.

Medicinerådet vurderer samlet set, at der efter 26 uger formentlig er sammenlignelig effekt af abrocitinib 200 mg, dupilumab og tralokinumab, målt på livskvalitet samt andelen, der opnår 75 % reduktion af eksemets udbredelse og sværhedsgrad. Abrocitinib 200 mg og dupilumab har sammenlignelig effekt på kløe, hvor tralokinumab formentlig ikke er lige så effektiv.

52 uger

Med henholdsvis 65 og 25-28 %, der opnår EASI 75, er dupilumab mere effektiv end baricitinib 4/2 mg efter 52 uger. Placeboresponset er med 22 % lidt højere i dupilumab-studiet (CHRONOS) mod 17 % i baricitinib-studiet (BREEZE-AD 4). De øvrige effektmål er opgjort på forskellige måder, så det er ikke muligt at sammenligne.



Upadacitinib 52 uger

Da der ikke er et upadacitinib-studie, hvor randomiseringen er ubrudt i en periode længere end 16 uger, inddrages resultater fra den blindede opfølgingsperiode efter Ad-Up-studiet til sammenligning med de øvrige lægemidler (se Tabel 5-10).

Ved uge 16 i Ad-Up blev patienterne, som havde fået placebo + TCS, rerandomiseret 1:1 til upadacitinib 15 eller 30 mg + TCS. Patienter, som havde fået upadacitinib 15 eller 30 mg + TCS i de første 16 uger, fortsatte deres behandling.

Tabel 5-10. Resultater fra Ad-Up, blindet opfølgingsperiode efter rerandomisering ved uge 16

Studie	Lægemiddel	Opfølgningstid	EASI 75	PP-NRS > 4	EASI cfb (%)	PP-NRS cfb (%)
Ad-Up [NCT03568318]	Upadacitinib 15 mg + TCS	52 uger	51 %	61 %	-68 %	-39 %
Silverberg 2021	Upadacitinib 30 mg + TCS		69 %	68 %	-77 %	-54 %

5.1.7 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Valget af behandling af moderat til svær atopisk eksem beror på en individuel vurdering og foretages af patient og læge sammen. De forskellige lægemidler har forskellige fordele og ulemper, og derfor bør flere faktorer overvejes i forbindelse med behandlingsvalg. JAK-hæmmere gives som tabletbehandling, mens IL-hæmmere gives som subkutan injektion. Der vil være forskellige patientpræferencer for de to administrationsveje, som hos nogle patienter kan have betydning for behandlingsvalget.

5.1.8 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Dupilumab og tralokinumab vil som udgangspunkt kunne anvendes til alle patienter ud fra en sikkerhedsmæssig betragtning. Effekten af tralokinumab er ikke så god som effekten af dupilumab, selv om der ikke er klinisk betydende forskel på effekten på livskvalitet og forskellen på andelen, som opnår EASI 75 ved uge 16, ser ud til at blive udlignet over tid. Derfor vurderer Medicinrådet, at dupilumab og tralokinumab kan ligestilles ud fra en klinisk betragtning. Ligestillingen gælder 80 % af patienterne.

I nogle tilfælde vil tralokinumab være det bedste behandlingsvalg. Det gælder, hvis patienten har øget risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere og har eller tidligere har haft øjenrelaterede bivirkninger. Samtidig bør det være en overvejelse, at tralokinumab tilsyneladende har de mildeste bivirkninger, og såfremt det er mindre



vigtigt, at effekten indsætter i løbet af de første 16 uger, vil tralokinumab muligvis give en lige så god effekt på sigt.

Ved behov for effekt indenfor få uger kan dupilumab vælges fremfor tralokinumab, da dupilumab har en hurtigere indsættende effekt. Komorbiditet i form af svær astma eller svær kronisk bihulebetændelse med nasale polypper, vægter for at behandle med dupilumab i forhold til øvrige lægemidler inkluderet i behandlingsvejledningen, da dupilumab også har indikation til disse sygdomme. Dupilumab er sandsynligvis mindre effektivt til behandling af ansigtseksem [27], hvilket kan indgå i overvejelserne vedrørende behandlingsvalg.

For alle JAK-hæmmere er der en risiko for alvorlige bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for abrocitinib, baricitinib og upadacitinib er sammenlignelig, mens effekten adskiller sig, idet abrocitinib og upadacitinib er mere effektive. Derfor vurderer Medicinrådet at disse to lægemidler kan overvejes mens baricitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt.

Ved behov for effekt indenfor få dage kan en JAK-hæmmer være det bedste behandlingsvalg, under hensyntagen til risiko for alvorlige bivirkninger.

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Lægemidlerne har indikation til moderat til svær eksem. I dansk klinisk praksis vurderes sværhedsgraden ved *Eczema Area and Severity Index* (EASI) i kombination med livskvalitet (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) og patientrapporterede gener (*Patient-Oriented Eczema Measure*, POEM). Sværhedsgraderne er ifølge EASI: ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72).

Før opstart bør patienten have sværhedsgrad svarende til en eller flere af følgende EASI > 16, BSA > 10 %, DLQI > 10 og POEM > 16, i mindst 3 perioder af en uges varighed i de seneste tre måneder [2].

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske behandling. 'Optimeret lokalbehandling' er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen reduceres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, eller hvis en patient ikke tåler de traditionelle behandlinger, afsluttes behandling med disse. Herefter kan et biologisk lægemiddel (en IL-hæmmer) eller et targeteret syntetisk lægemiddel (en JAK-hæmmer) afprøves, fortsat i kombination med lokalbehandling.



Inden opstart af JAK-hæmmer tages blodprøver (hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, leverenzymmer og lipidparametre) samt screenes for tuberkulose og hepatitis B og C. Der er ingen krav om blodprøver inden opstart af IL-hæmmere.

6.2 Monitorering af effekt

Effekten af behandlingerne vurderes efter de første 16 ugers behandling ud fra vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad (EASI), kløe (*Peak pruritus numeric rating scale*, PP-NRS), livskvalitet (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) og patientrapporterede gener (*Patient-Oriented Eczema Measure*, POEM), samtale med patienten samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering. Effekten måles herefter løbende, afhængig af den pågående behandling. Ved utilstrækkelig effekt seponeres behandlingen.

Patienter som har opnået EASI 75 vurderes at have god effekt og fortsætter behandlingen. Patienter som har opnået EASI 50 (mindst 50 % reduktion af eksemudbredelses- og sværhedsgrad) og samtidigt fald i DLQI på mindst 4 point, vurderes at have delvist respons og fortsætter behandlingen, men vurderes igen efter 3 måneder. Patienten ses derefter ca. hver 3. måned. Ved alle kontrolbesøg registreres EASI, DLQI og POEM i den nationale database. Arbejdsproduktivitet registreres ved et spørgeskema (*Work Productivity and Activity Impairment: General Health*, WPAI:GH) en gang om året [2].

Ved behandling med JAK-hæmmere tages blodprøver (hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, leverenzymmer og lipidparametre) hver 3. måned. Der er ingen krav om blodprøver under behandling med IL-hæmmere.

6.3 Skift mellem præparater

Skift ved utilstrækkelig effekt

Ved utilstrækkelig effekt kan behandlingen skiftes til et andet lægemiddel fra en anden eller samme lægemiddelklasse.

Skift ved uacceptable bivirkninger

Hvis en patient oplever uacceptable bivirkninger, bør behandlingen skiftes til et andet lægemiddel fra en anden eller samme lægemiddelklasse.

Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, som er i behandling med et biologisk eller targeteret syntetisk lægemiddel, kan som udgangspunkt fortsætte denne behandling. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig forbundet med væsentlige besparelser.



6.4 Dosisreduktion og seponering

Da atopisk eksem er en kronisk sygdom, forventes langvarig behandling.

For patienter med god effekt vurderes mulighed for dosisreduktion efter 12 måneders behandling. Yderligere dosisreduktion eller seponering vurderes efter i alt 18 måneder og herefter hver 6. måned. For dupilumab og tralokinumab vil dosisreduktionen ske ved en forlængelse af intervallet mellem administrationerne, typisk med en uge ad gangen, først til tre ugers interval, dernæst til fire ugers interval, hvis der fortsat er tilstrækkelig effekt.

Ved svært recidiv af eksemet kan behandlingen genoptages, medmindre der er opstået kontraindikationer [2].

7. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode. Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 7-1.

Dupilumab og tralokinumab er ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af behov for effekt i løbet af uger, tidligere øjenrelaterede bivirkninger samt ansigtseksem. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 80 % af patienterne.

Medicinrådet vurderer, at ca. 700 patienter om året vil være kandidater til biologiske eller targeterede syntetiske lægemidler i Danmark. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 150 nye patienter om året, der opstartes i behandling med disse lægemidler i Danmark.

Medicinrådet vurderer, at meget få patienter stopper med behandling med dupilumab eller tralokinumab pr. år i Danmark.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 24 måneders behandling, da dette tidsinterval indeholder en periode med forventet dosisreduktion for både dupilumab og tralokinumab. Behandlingen forventes at være langvarig, og for nogle patienter livslang.

Medicinrådet vurderer, at ca. 40 % af patienterne vil blive dosisreduceret i løbet af deres behandlingsforløb med henholdsvis dupilumab og tralokinumab. For dupilumab forventes dosisreduktionen fortrinsvist at ske efter 12 måneders behandling og for tralokinumab efter 18 måneders behandling, da effekten ved tralokinumab forventes at



indsætte senere. Det kliniske sammenligningsgrundlag inkluderer de forventede gennemsnitlige dosisreduktioner og scenariet, hvor 40 % af patienterne dosisreduceres er beregnet i Tabel 1-3.

Tabel 7-1. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af moderat til svær atopisk eksem, for én patient

Lægemiddel	Sammenlignings-dosis	Sammenligningsperiode	Mængde	Antal sprøjter
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant hver 2. uge	24 måneder	15.900 mg	53
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant Dosisreduceret - hver 2. uge i 12 måneder og derefter hver 4. uge)	24 måneder	12.000 mg	40
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg) hver 2. uge	24 måneder	15.900 mg	106
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg) Dosisreduceret - hver 2. uge i 18 måneder og for 40 % af patienterne derefter hver 4. uge	24 måneder	13.950 mg	93

Tabel 7-2. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af moderat til svær atopisk eksem, beregnet ud fra et gennemsnit på 10 patienter i behandling med dupilumab, hvor 40 % dosisreduceres efter 12 måneder og 10 patienter i behandling med tralokinumab hvor 40 % dosisreduceres efter 18 måneder

Lægemiddel	Sammenlignings-dosis	Mængde	Antal sprøjter
Dupilumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant, hvor 40 % dosisreduceres efter 12 måneder	14.340 mg	47,8*
Tralokinumab	Initialdosis 600 mg, herefter 300 mg subkutant (2 x 150 mg), hvor 40 % dosisreduceres efter 18 måneder	15.120 mg	100,8*

* Beregningen er foretaget ved at beregne antal sprøjter for 10 patienter, hvor 6 modtager behandling hver 2 uge, og 4 modtager behandling hver 4. uge, og derefter er summen divideret med 10



8. Referencer

1. Risk of serious adverse effects with Janus kinase inhibitors. *Drug Ther Bull.* 2023;61(3):35.
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
3. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Cibirgo (Abrocitinib) [internet]. 2021 dec. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibirgo-epar-product-information_da.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Olumiant (Baricitinib) [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <https://brill.com/view/book/9789004219991/B9789004219991-s012.xml>
5. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Rinvoq (Upadacitinib). 2022.
6. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem. *Rationel Farmakoterapi* [internet]. 2010;(8). Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2010/Rationel-farmakoterapi-8-2010/Behandling-af-atopisk-eksem>
7. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;67(1):99–106.
8. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure. *Arch Dermatol.* 2004;140(12).
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–6.
10. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 2004;9(2):169–80.
11. 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.
12. 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).



13. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, 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.
14. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy.* 2017;72(5):783–91.
15. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(1):117–30.
16. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(6):1344–54.
17. 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.
18. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
19. Dansk Dermatologisk Selskab. Ciclosporin DDS vejledning [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2020/12/DDS_instruks_ciclosporin_Version1_2020.pdf
20. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupixent (Dupilumab) [internet]. 2017 okt. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_da.pdf
21. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Adtralza (Tralokinumab). 2021;1–22. Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
22. 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.
23. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003082.



24. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* [internet]. 2015;15:58. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227148>
25. Larsen HHP, Vittrup I, Ruge IF, Elberling J, Skov L, Ibler K, et al. Severe and Chronic Atopic dermatitis Treatment CoHort (SCRATCH): A Danish Real-world Evidence Atopic Dermatitis Treatment Registry. *Acta Derm Venereol* [internet]. 2022;102:adv00760. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35670330>
26. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Cibinqo (Abrocitinib) [internet]. 2021 dec. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_da.pdf
27. Vittrup I, Krogh NS, Larsen HHP, Elberling J, Skov L, Ibler KS, et al. A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis: Ineffectiveness in head-and-neck dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [internet]. 2023; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36606551>
28. 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. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(5):1083–101.
29. 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. *The Lancet*. 2017;389(10086):2287–303.
30. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial*. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(3):450–63.



9. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinerådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
Tove Agner <i>Professor emeritus</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
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Majbrit Høite <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Medlemmer, som har taget del i arbejdet, men er udtrådt af fagudvalget	Udpeget af
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	7. juni 2023	Fejl rettet i det kliniske sammenligningsgrundlag: Initialdosis på 600 mg er tilføjet, dvs. 300 mg mere for hver mængdeangivelse samt antal sprøjter i tabel 1-2, 1-3, 7-1 og 7-2.
1.0	26. april 2023	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1. Liste over inkluderede datakilder

Tabel 11-1. Kliniske studier samt datakilder inkluderet i netværksanalyserne for henholdsvis kombination med TCS og monoterapi. Opfølgningstid 12 eller 16 uger

Studie	Kilde	lægemiddel
Kombination med TCS		
JADE COMPARE [NCT03720470]	Bieber 2021	abrocitinib
JADE COMPARE [NCT03720470]	Thyssen 2022	abrocitinib
JADE DARE [NCT04345367]	Reich 2022	abrocitinib
[NCT02576938]	Guttman-Yassky 2019	baricitinib
BREEZE-AD 4 [NCT03428100]	Bieber 2022	baricitinib
BREEZE-AD 7 [NCT03733301]	Reich 2020	baricitinib
BREEZE-AD 7 [NCT03733301]	Wollenberg 2021	baricitinib
LIBERTY AD CAFÈ [NCT02755649]	de Bruin-Weller 2018	dupilumab
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986]	Blauvelt 2017	dupilumab
ECZTRA 3 [NCT03363854]	Silverberg 2021	tralokinumab
ECZTRA 7 [NCT03761537]	Reich 2020	tralokinumab
Ad-Up [NCT03568318]	Reich 2021	upadacitinib
Monoterapi		
[NCT02780167]	Gooderham 2019	abrocitinib
JADE MONO 1 [NCT03349060]	Simpson 2020	abrocitinib
JADE MONO 2 [NCT03575871]	Silverberg 2020	abrocitinib
BREEZE-AD 1 [NCT03334396]	Simpson 2020	baricitinib



Studie	Kilde	lægemiddel
BREEZE-AD 1 [NCT03334396]	Reich 2022	baricitinib
BREEZE-AD 2 [NCT03334422]	Simpson 2020	baricitinib
BREEZE-AD 2 [NCT03334422]	Reich 2022	baricitinib
BREEZE-AD 5 [NCT03435081]	Simpson 2021	baricitinib
[NCT01859988]	Simpson 2016	dupilumab
LIBERTY AD-ADOL [NCT03054428]	Simpson 2020	dupilumab
NCT01859988	Thaçi 2016	dupilumab
SOLO 1 [NCT02277743]	Simpson 2016	dupilumab
SOLO 2 [NCT02277769]	Simpson 2016	dupilumab
ECZTRA 1 [NCT03131648]	Wollenberg 2021	tralokinumab
ECZTRA 2 [NCT03160885]	Wollenberg 2021	tralokinumab
ECZTRA 5 [NCT03562377]	clinicaltrials.gov	tralokinumab
ECZTRA 6 [NCT03526861]	Paller (upubliceret)	tralokinumab
[NCT02925117]	Guttman-Yassky 2020	upadacitinib
Heads-Up [NCT03738397]	Blauvelt 2021	upadacitinib
Measure-Up 1 [NCT03738397]	Guttman-Yassky 2021	upadacitinib
Measure-Up 2 [NCT03607422]	Guttman-Yassky 2021	upadacitinib



Tabel 11-2. Kliniske studier inkluderet i vurderingen af effekt over længere tid

Studie	Kilde	lægemiddel	Opfølgningstid
Kombination med TCS			
JADE DARE [NCT04345367]	Reich 2022	abrocitinib	26 uger
BREEZE-AD 4 [NCT03428100]	Bieber 2022	baricitinib	24 uger
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986]	Blauvelt 2022	dupilumab	52 uger
ECZTRA 7 [NCT03761537]	Reich 2020	tralokinumab	26 uger
Ad-Up [NCT03568318]	Silverberg 2021	upadacitinib	52 uger



Bilag 2. Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscreening

Tabel 11-3. Ekskluderede artikler

Artikler	Eksklusionsårsag
Indsendt af Eli Lilly (markedsfører baricitinib)	
Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Werfel T, Cardillo TE, Colvin S, Pierce E, Chen YF, Chen S, Eichenfield L. Long-term efficacy (up to 68 weeks) of Baricitinib in combination with topical corticosteroids in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of treatment responders, partial responders and nonresponders originating from study BREEZE-AD7. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Dec 14. doi: 10.1111/jdv.18816. Epub ahead of print. PMID: 36514996.	Ekskluderet, da det er en analyse af data 16 uger efter re-randomisering af deltagere i BREEZE-AD7.
Thyssen JP, Buhl T, Fernández-Peñas P, Kabashima K, Chen S, Lu N, DeLozier AM, Casillas M, Ständer S. Baricitinib Rapidly Improves Skin Pain Resulting in Improved Quality of Life for Patients with Atopic Dermatitis: Analyses from BREEZE-AD1, 2, and 7. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Oct;11(5):1599-1611. doi: 10.1007/s13555-021-00577-x. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34275122; PMCID: PMC8484387.	ekskluderet da det er en analyse af 3 RCT, som allerede er inkluderet, på et effektmål, som vi ikke har defineret i protokollen (skin pain).
Bieber T, Katoh N, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Thaçi D, Torrelo A, Sontag A, Grond S, Issa M, Lu X, Cardillo T, Holzwarth K, Thyssen JP. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. J Dermatolog Treat. 2023 Dec;34(1):2161812. doi: 10.1080/09546634.2022.2161812. PMID: 36546346.	Ekskluderet da det er en analyse af studier, som allerede er inkluderet, eller som er ekskluderet.
Indsendt af Pfizer (markedsfører Cibingo, abrocitinib)	
<i>Abstract:</i> Ardern-Jones M, Ameen M, de Bruin-Weller M, Simpson E, Chiu WS, Zhang F, Chan G, Koulias C and Weidinger S. P81: Efficacy of abrocitinib vs. dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis who had an inadequate response or intolerance to nonsteroidal immunosuppressants: results from JADE DARE. British Journal of Dermatology. 2022;187(S1):71-2.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse af en subgruppe, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen
Alexis A, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Soong W, Barbarot S, Ionita I, et al. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. Dermatology and therapy. 2022;12(3):771-85.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen



Artikler	Eksklusionsårsag
Reich K, Lio PA, Bissonnette R, Alexis AF, Lebwohl MG, Pink AE, et al. Magnitude and Time Course of Response to Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2022;10(12):3228-37.e2.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen
Ständer S, Kwatra SG, Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Yosipovitch G, et al. Early Itch Response with Abrocitinib Is Associated with Later Efficacy Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Subgroup Analysis of the Randomized Phase III JADE COMPARE Trial. Am J Clin Dermatol. 2023;24(1):97-107.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen
Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). Journal of the American Academy of Dermatology. 2022;87(2):351-8.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen (single-arm analyse af effekten af abrocitinib efter effektiv behandling med dupilumab).
Reich K SJ, Papp K, Deleuran M, Katoh N, Strober B, Beck LA, de Bruin-Weller M, Werfel T, Zhang F, Biswas P, DiBonaventura M, Chan GL, Farooqui SA, Kerkmann U and Clibborn C. Abstract 523: Revolutionizing Atopic Dermatitis, 13 June 2021. The British journal of dermatology.185(3):e109-e46.	Ekskluderet, da det er en post hoc analyse, som ikke er nødvendig for behandlingsvejledningen (single-arm analyse af effekten af abrocitinib efter effektiv behandling med dupilumab)
Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from the JADE REGIMEN phase 3 trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021.	Ekskluderet, da det er en analyse af vedligeholdelsesbehandling af patienter, som tidligere har responderet på ublindet behandling med abrocitinib.
Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. Am J Clin Dermatol. 2021;22(5):693-707.	Ekskluderet da det er en analyse af studier, som allerede er inkluderet, eller som er ekskluderet.



Indsendt af Sanofi (markedsfører Dupixent, dupilumab)

Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(12):3149-55. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.013.

C LR, Namazy J. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(1):187-97. doi: 10.1016/j.iac.2022.07.001.

Lobo Y, Lee RC, Spelman L. Atopic Dermatitis Treated Safely with Dupilumab during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dermatology.* 2021;13(2):248-56. doi: 10.1159/000515246.

Akuffo-Addo E, Nicholas MN, Lansang P. Reported Pregnancy Outcomes in Women With Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2023:12034754231152223. doi: 10.1177/12034754231152223.

Hamann CR, Egeberg A, Wollenberg A, Gislason G, Skov L, Thyssen JP. Pregnancy complications, treatment characteristics and birth outcomes in women with atopic dermatitis in Denmark. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):577-87. doi: 10.1111/jdv.15256.

Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu JH, Bragazzi NL. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(17):5448-51. doi: 10.26355/eurrev_202109_26652.

Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, Flohr C, Trzeciak M, von Kobyletzki L, Seneschal J, Paul C, Bieber T, Werfel T, Fölster-Holst R, Darsow U, Gieler U, Svensson Å, Cork M, Stalder JF, De Raeve L, Kunz B, Simon D, Chernyshov P, Hijnen D, Gelmetti C, Ring J, Taieb A, de Bruin-Weller M, Thyssen JP. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1644-59. doi: 10.1111/jdv.15709.

Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, Hong CH, Jack CS, Jain V, Lansang P, Lynde CW, Papp KA, Prajapati VH, Turchin I, Yeung J. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023. doi: 10.1111/jdv.18922. Forfattere, titel, tidsskrift, årstal, volume, sidetal. Link til abstract

Ekskluderet, da spørgsmålet vedr. behandling af gravide ikke behandles dybdegående i behandlingsvejledningen. JAK-hæmmere er kontraindicerede under graviditet mens IL-hæmmere bør undgås (tralokinumab) eller kun bør anvendes efter afvejning af potentiel effekt og risiko (dupilumab).

Ekskluderet, da det er en ekspertkonsensusrapport



<p>Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Hide M, Sher L, Hussain I, Chen Z, Khokhar FA, Beazley B, Ruddy M, Patel N, Graham NMH, Ardeleanu M, Shumel B. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>Am J Clin Dermatol</i>. 2020 Aug;21(4):567-577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x. PMID: 32557382; PMCID: PMC7371647.</p>	<p>Ekskluderet, da det ikke er et randomiseret studie.</p>
<p>Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B, Boklage S, Guillemin I, Kosloski MP, Kamal MA, O'Malley JT, Patel N, Graham NMH, Bansal A. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. <i>Br J Dermatol</i>. 2021 May;184(5):857-870. doi: 10.1111/bjd.19460. Epub 2020 Oct 9. PMID: 32969489; PMCID: PMC8247037.</p>	<p>Ekskluderet, da det er udenfor den aldersgruppe, som behandlingsvejledningen omfatter</p>
<p>Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med</i>. 2017 Mar 16;376(11):1090. doi: 10.1056/NEJMc1700366. PMID: 28301105.</p>	<p>Ekskluderet, da det er en kommentar på de kliniske studier LIBERTY AD SOLO 1 & 2</p>
<p>Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Chen Z, Zhang A, Shumel B. Dupilumab with Topical Corticosteroids Provides Rapid and Sustained Improvement in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Across Anatomic Regions Over 52 Weeks. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i>. 2022 Jan;12(1):223-231. doi: 10.1007/s13555-021-00638-1. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34806137; PMCID: PMC8776906.</p>	<p>Ekskluderet, da det er en post hoc analyse af LIBERTY AD CHRONOS studiet</p>
Indsendt af LeoPharma (markedsfører Adtralza, tralokinumab)	
<p><i>Konference poster:</i> Simpson (RAD 2022): Tralokinumab provides progressive and sustained efficacy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post-hoc analysis of the ECZTRA 6 trial.</p>	<p>Alle er konferencepræsentationer med post-hoc analyser af data fra tidspunkter, hvor den oprindelige randomisering var blevet brudt.</p>
<p><i>Konference poster:</i> Blauvelt (AAD 2022): Long-term Safety and Efficacy of Tralokinumab in More Than 1400 Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Treated for up to 42 Months: an Interim Analysis of ECZTEND.</p>	
<p><i>Konference poster:</i> Langley (RAD 2022): Long-term improvements in disease severity, itch, and quality of life after 3 years of tralokinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.</p>	



Konference poster: Warren (EADV 2022): 3 years of tralokinumab treatment provides long-term disease control as demonstrated by clinically meaningful outcomes in moderate-to-severe atopic dermatitis.

Konference præsentation: Reich 2022 (EADV Oral presentation): Tralokinumab demonstrated a consistent safety profile with up to 42 months of treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: including adverse events of special interest.

Paller. Tralokinumab in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-week, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Phase 3 Trial (ECZTRA 6).

Ekskluderet, da det er en analyse af vedligeholdelsesbehandling (reduceret dosis) til respondenter versus fuld dosis til ikke-respondenter, fra et randomiseret 16-ugers klinisk studie

Indsendt af Abbvie (markedsfører Rinvoq, upadacitinib)

Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35703351/>

Ekskluderet da der kun er inkluderet 3 af de 5 relevante lægemidler

Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years Acres rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36754548/>

Ekskluderet, da EMAs EPAR anvendes til sammenligning af sikkerhed



Bilag 3. Studiekarakteristika

Tabel 11-4. Oversigt over studiekarakteristika for studier inkluderet i netværksmetaanalyserne vedr. lægemidlerne i kombination med TCS (opfølgningstid 12-16 uger)

Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
Kombination med TCS							
JADE COMPARE [NCT03720470] Bieber 2021 Thyssen 2022	abrocitinib 100 mg + TCS; abrocitinib 200 mg + TCS; dupilumab + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N=838	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI eller behov for systemisk behandling for at opnå kontrol	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS, TCI, and topical phosphodiesterase 4 inhibitors</i>	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring EASI 75	EASI 75 PP-NRS ≥ 4 DLQI cfb POEM cfb Brug af TCS	12/16 uger
JADE DARE [NCT04345367] Reich 2022	abrocitinib 100 mg + TCS; abrocitinib 200 mg + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3B, multicenter N=727	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS and non-medicated topical therapy</i>	PP-NRS ≥4 EASI 90	EASI 75 DLQI ≥ 4 DLQI cfb POEM cfb Brug af TCS	26 uger (uge 16-data er anvendt til analyserne)
[NCT02576938] Guttman-Yassky 2019	baricitinib 4 mg + TCS; baricitinib 2 mg + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 2 N=124	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	Tilladt: <i>medium potency TCS</i>	EASI 50	EASI cfb DLQI cfb PP-NRS cfb	16 uger
BREEZE-AD 4 [NCT03428100] Bieber 2022	baricitinib 4 mg + TCS; baricitinib 2 mg + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N=463	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS og utilstrækkelig effekt, kontraindikation eller intolerance for ciclosporin	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS. Rescue therapy with high or ultrahigh-potency TCS or phototherapy</i>	EASI 75	EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb Brug af TCS	16 uger



Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
BREEZE-AD 7 [NCT03733301] Reich 2020 Wollenberg 2021	baricitinib 4 mg + TCS; baricitinib 2 mg + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N=329	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS or TCI. Rescue therapy with high- or ultrahigh-potency TCSS or systemic therapies</i>	IGA 0/1 eller ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb Brug af TCS	16 uger
LIBERTY AD CAFÈ [NCT02755649] de Bruin-Weller 2018	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N=325	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS og utilstrækkelig effekt, kontraindikation eller intolerance for ciclosporin	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS. Rescue therapy (potent or very potent TCS, topical calcineurin inhibitors)</i>	EASI 75	EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb Brug af TCS	16 uger
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986] Blauvelt 2017	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 740	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI OG/ELLER tidligere systemisk behandling	Tilladt: <i>low- or medium-potency TCS/TCI. Rescue treatment (topical or systemic medications or phototherapy)</i>	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb Brug af rescue therapy	52 uger (uge 16- data er anvendt til analyserne)
ECZTRA 3 [NCT03363854] Silverberg 2021	tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 794	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI ELLER tidligere systemisk behandling	Tilladt: <i>Potent TCS as needed</i>	IGA 0/1 EASI 75	EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI ≥ 4 DLQI cfb	16 uger



Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
ECZTRA 7 [NCT03761537] Reich 2020	tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 277	Patienter på 18 år eller derover, med svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI ELLER tidligere systemisk behandling	Tilladt: Potent TCS as needed Rescue treatment (topical or systemic medications). Patients could resume trial treatment after rescue treatment, if deemed appropriate by the investigator.	EASI 75	PP-NRS ≥ 4 DLQI cfb	26 uger (uge 16-data er anvendt til analyserne)
Ad-Up [NCT03568318] Reich 2021	upadacitinib 15 mg + TCS; upadacitinib 30 mg + TCS; placebo + TCS	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 968	Patienter på 12-75 år, med minimum kropsvægt på 40 kg og moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI ELLER tidligere systemisk behandling	Tilladt: low- or medium-potency TCS/TCI	EASI 75 vIGA 0/1 og ≥ 2 points	EASI cfb PP-NRS ≥4 PP-NRS cfb	16 uger

TCS; topical corticosteroids,TCI; topical calcineurin inhibitors, vIGA; validated Investigator Global Assessment Medium potency TCS; eg. triamcinolone acetonide 0.1 % cream or fluocinolonone acetonide 0.025 % ointment. Low potency TCS; eg. hydrocortison 1 % cream
Tilladt samtidig behandling er enten påkrævet eller efter behov. Ikke tilladt er samtidig behandling, som fører til eksklusion af det kliniske forsøg.
*Her er kun vist sekundære effekt mål, som også er angivet i protokollen for behandlingsvejledningen.

Table 11-5. Oversigt over studie karakteristika for studier inkluderet i netværksmetaanalyserne vedr. monoterapi (opfølgningstid 12-16 uger)

Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
Monoterapi							
[NCT02780167] Gooderham 2019	abrocitinib 100 mg; abrocitinib 200 mg; placebo	RCT, blindet, fase 2, multicenter N=269	Patienter på 18-75 år med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI eller behov for systemisk behandling for at opnå kontrol	Tilladt: oral antihistamines, topical non-medicated emollients. Ikke tilladt: topical therapies (TCS, TCI, tars, antibiotic creams, and topical antihistamines), herbal medicine.	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI cfb PP-NRS ≥4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb	12 uger



Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
JADE MONO-1 [NCT03349060] Simpson 2020	abrocitinib 100 mg; abrocitinib 200 mg; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 387	Patienter på 12 år eller derover, med minimum kropsvægt på 40 kg og moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI eller behov for systemisk behandling for at opnå kontrol	Tilladt: <i>oral antihistamines, topical non-medicated emollients.</i> Ikke tilladt: <i>topical therapies (TCS, TCI, tars, antibiotic creams, and topical antihistamines), rescue medication.</i>	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring EASI75	EASI75 EASI cfb PP-NRS ≥4 DLQI≥4 (C)DLQI cfb POEM cfb	12 uger
JADE MONO-2 [NCT03575871] Silverberg 2020		RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 391				EASI75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4	
BREEZE-AD 1 [NCT03334396] Simpson 2020 Reich 2020	baricitinib 4 mg; baricitinib 2 mg; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 660	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS	Tilladt: <i>emollients. Rescue treatment (topical medications). Rescue treatment (systemic medications) (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb POEM cfb DLQI cfb	16 uger
BREEZE-AD 2 [NCT03334422] Simpson 2020 Reich 2020		RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 615					
BREEZE-AD 5 [NCT03435081] Simpson 2021	baricitinib 2 mg; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 440	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS	Tilladt; <i>intet angivet Rescue treatment (topical and systemic) (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb	16 uger
[NCT01859988] Simpson 2016 Thaçi 2016	dupilumab 300 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 2, multicenter N = 380	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI	Tilladt: <i>emollients Rescue treatment (topical and systemic) (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	EASI 75	PP-NRS cfb POEM cfb	16 uger



Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
LIBERTY AD-ADOL [NCT03054428] Simpson 2020	dupilumab 300 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 251	Patienter på 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/ intolerance for TCS/TCI	Tilladt: <i>emollients</i> <i>Rescue treatment (systemic)</i> (<i>men fører til kategorisering som</i> <i>'non-responder'</i>)	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb CDLQI cfb POEM cfb	16 uger
SOLO 1 [NCT02277743] Simpson 2016	dupilumab 300 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 671	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	<i>Rescue treatment (topical)</i> (<i>men</i> <i>fører til kategorisering som</i> <i>'non-responder'</i>)	IGA 0/1 og ≥ 2 points forbedring	EASI 75 EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb POEM cfb	16 uger
SOLO 2 [NCT02277769] Simpson 2016		RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 708					
ECZTRA 1 [NCT03131648] Wollenberg 2021	tralokinumab 300 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 802	Patienter på 18 år eller derover, med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	<i>Rescue treatment</i> (<i>men fører til</i> <i>kategorisering som</i> <i>'non-responder'</i>)	IGA 0/1 EASI 75	EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI ≥ 4 DLQI cfb	16 uger
ECZTRA 2 [NCT03160885] Wollenberg 2021		RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 794					
ECZTRA 5 [NCT03562377] clinicaltrials.gov	tralokinumab 300 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 2, multicenter N = 215	Patienter på 18-54 år med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/ intolerance for TCS/TCI	Tilladt: <i>emollients</i> <i>Rescue treatment</i> (<i>men fører til</i> <i>kategorisering som</i> <i>'non-responder'</i>)	Positive anti- tetanus & anti- meningococcal response	EASI 75	16 uger



Studie NCT-nummer Kilder	Studiearme (kun relevante doseringer)	Studiedesign	Studiepopulation	Samtidig behandling	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære*	
ECZTRA 6 [NCT03526861] Paller (upubliceret)	tralokinumab 300 mg hver 2. uge; tralokinumab 150 mg hver 2. uge; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 301	Patienter på 12-17 år, med minimum kropsvægt på 30 kg og moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af TCS/TCI	<i>Rescue treatment (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	IGA 0/1 EASI 75	EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb CDLQI cfb POEM cfb	16 uger
[NCT02925117] Guttman-Yassky 2020	upadacitinib 15 mg; upadacitinib 30 mg; placebo	RCT, blindet, fase 2b, multicenter N = 167	Patienter på 18-75 år med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI	Tilladt: <i>emollients</i>	EASI cfb	EASI 75 PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI cfb	16 uger
Heads-Up [NCT03738397] Blauvelt 2021	dupilumab 300 mg hver 2. uge; upadacitinib 30 mg	RCT, blindet, fase 3b, multicenter N = 692	Patienter på 18-75 år med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI ELLER tidligere afprøvet systemisk behandling	<i>Rescue treatment (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	EASI 75	PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb	16 uger
Measure-Up 1 [NCT03738397] Guttman-Yassky 2021	upadacitinib 15 mg; upadacitinib 30 mg; placebo	RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 692	Patienter på 12-17 år (minimum kropsvægt på 40 kg) eller patienter på 18-75 år. Alle med moderat til svær atopisk eksem samt utilstrækkelig effekt af/intolerance for TCS/TCI ELLER tidligere afprøvet systemisk behandling	Tilladt: <i>emollients</i> <i>Rescue treatment (men fører til kategorisering som 'non-responder')</i>	EASI 75	PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb	16 uger
Measure-Up 2 [NCT03607422] Guttman-Yassky 2021		RCT, blindet, fase 3, multicenter N = 912				EASI cfb PP-NRS ≥ 4 PP-NRS cfb DLQI ≥ 4	

TCS; topical corticosteroids,TCI; topical calcineurin inhibitors, vIGA; validated Investigator Global Assessment
Medium potency TCS; eg. triamcinolone acetonide 0.1 % cream or fluocinolonone acetonide 0.025 % ointment. Low potency TCS; eg. hydrocortisone 1 % cream
Tilladt samtidig behandling er enten påkrævet eller efter behov. Ikke tilladt er samtidig behandling, som fører til eksklusion af det kliniske forsøg.

*Her er kun vist sekundære effektmål, som også er angivet i protokollen for behandlingsvejledningen.



Bilag 4. Baselinekarakteristika

Tabel 11-6 Oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for inkluderede studier vedr. abrocitinib

Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade, % Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
JADE COMPARE [NCT03720470] Bieber 2021	Abrocitinib 100 mg + TCS	37,3 (14,8)	50	22,7 (16,3)	30,3 (13,5)	48,1 (23,1)	Ikke-biologisk: 96 (40,3) Biologisk: 3 (1,3)
	Abrocitinib 200 mg + TCS	38,8 (14,5)	46	23,4 (15,6)	32,1 (13,1)	50,8 (23,0)	Ikke-biologisk: 96 (42,5) Biologisk: 7 (3,1)
	Dupilumab + TCS	37,1 (14,6)	45	22,8 (14,8)	30,4 (12,0)	46,5 (22,1)	Ikke-biologisk: 108 (44,6) Biologisk: 4 (1,7)
	Placebo + TCS	37,4 (15,2)	59	22,7 (15,4)	30,9 (12,8)	48,5 (23,1)	Ikke-biologisk: 43 (32,8) Biologisk: 5 (3,8)
JADE MONO-1 [NCT03349060] Simpson 2020	Abrocitinib 100 mg	32,6 (15,4)	58	24,9 (16,1)	31,3 (13,6)	50,8 (23,4)	78 (50)*
	Abrocitinib 200 mg	33,0 (17,4)	53	22,7 (14,5)	30,6 (14,1)	49,9 (24,4)	68 (44)*
	Placebo	31,5 (14,4)	64	22,5 (14,4)	28,7 (12,5)	47,4 (22,7)	41 (53)*
JADE MONO-2 [NCT03575871] Silverberg 2020	Abrocitinib 100 mg	37,4 (15,8)	60	21,1 (14,8)	28,4 (11,2)	48,7 (21,4)	70 (44,3) ^
	Abrocitinib 200 mg	33,5 (14,7)	57	20,5 (14,8)	29,0 (12,4)	47,7 (22,3)	60 (38,7) ^
	Placebo	33,4 (13,8)	60	21,7 (14,3)	28,0 (10,2)	48,2 (20,8)	32 (41,0) ^
[NCT02780167] Gooderham 2019	Abrocitinib 100 mg	41,1 (15,6)	55	23,8 (1,1-66,7)~	26,7 (11,8)	41,9 (22,3)	NR
	Abrocitinib 200 mg	38,7 (17,6)	51	19,6 (1,9-68,8)~	24,6 (13,5)	38,0 (23,3)	NR
	Placebo	42,6 (15,1)	38	25,6 (1,1-67,1)~	25,4 (12,9)	40,1 (22,3)	NR
JADE DARE [NCT04345367] Reich 2022	Abrocitinib 200 mg	36,6 (14,6)	53	NR	28,1 (11,5)	42,5 (19,9)	NR
	Dupilumab 300 mg	35,5 (13,3)	56	NR	28,1 (11,9)	42,6 (21,3)	NR

*Ikke-biologiske og biologiske lægemidler.

^ Disse tal inkluderer kortikosteroider, cyclosporiner, ikke-biologiske, biologiske lægemidler og/eller topikale lægemidler.

~ Median (IQR).



Overblik over udvalgte baselinekarakteristika for inkluderede studier vedr. baricitinib

Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade %, Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
[NCT02576938] Guttman-Yassky 2019	baricitinib 4 mg + TCS	36,4 (14,5)	58	22,0 (6,4-30,7)*	19,5 (13,7-25,9)*	NR	NR
	baricitinib 2 mg + TCS	40,0 (14,4)	59	26,4 (18,3-40,5)*	22,1 (16,8-32,3)*	NR	NR
	Placebo + TCS	37,3 (13,5)	49	17,7 (7,3-29,5)*	22,1 (15,3-28,0)*	NR	NR
BREEZE-AD 4 [NCT03428100] Bieber 2022	baricitinib 4 mg + TCS	38,7 (13,3)	62	27,5 (16,2)	32,7 (13,7)	53,9 (23,8)	Ciclosporin: 60 (65)
	baricitinib 2 mg + TCS	37,3 (13,6)	72	25,3 (13,7)	30,6 (12,4)	50,1 (22,2)	Ciclosporin: 58 (62)
	Placebo + TCS	38,7 (13,6)	49	27,2 (15,6)	30,9 (11,6)	48,4 (21,3)	Ciclosporin: 129 (70)
BREEZE-AD 7 [NCT03733301] Reich 2020 Wollenberg 2021	baricitinib 4 mg + TCS	33,9 (11,4)	69	25,5 (13,2)	30,9 (12,6)	52,1 (23,3)	NR
	baricitinib 2 mg + TCS	33,8 (12,8)	64	24,6 (14,8)	29,3 (11,9)	50,6 (21,6)	NR
	Placebo + TCS	33,7 (13,2)	65	22,0 (12,2)	28,5 (12,3)	48,1 (24,4)	NR
BREEZE-AD 1 [NCT03334396] Simpson 2020	baricitinib 4 mg	37 (12,9)	66	25 (14,9)	32 (12,7)	52 (21,8)	NR
	baricitinib 2 mg	35 (13,7)	67	25 (14,6)	31 (11,7)	50 (22,1)	NR
	Placebo	35 (12,6)	59	26 (15,5)	32 (13,0)	53 (23,1)	NR
BREEZE-AD 2 [NCT03334422] Simpson 2020	baricitinib 4 mg	34 (14,1)	67	23 (14,8)	33 (12,7)	54 (21,5)	NR
	baricitinib 2 mg	36 (13,2)	53	24 (13,8)	35 (16,0)	55 (26,1)	NR
	Placebo	35 (13,0)	63	25 (13,9)	33 (12,8)	52 (21,7)	NR
BREEZE-AD 5 [NCT03435081] Simpson 2021	baricitinib 2 mg	40 (15)	47	24 (16)	26,6 (11)	39,7 (22)	NR
	Placebo	39 (17)	54	23 (17)	27,0 (11)	41,5 (23)	NR

*median (IQR)



Overblik over udvalgte baselinekarakteristika for inkluderede studier vedr. dupilumab

Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade, % Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
LIBERTY AD CAFÈ [NCT02755649] de Bruin-Weller 2018	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	37,5 (12,89)	61	29,0 (19,0-43,0)~	33,3 (9,93)	56,1 (17,83)	Immunsupprimerende: 84 (78,5)
	Placebo + TCS	38,9 (13,35)	63	28,5 (19,5-40,0)~	32,9 (10,80)	55,0 (20,51)	Immunsupprimerende: 84 (77,8)
LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986] Blauvelt 2017	dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS	39,6 (13,98)	59	28,0 (20,0-44,0)~	33,6 (13,30)	59,5 (20,84)	NR
	Placebo + TCS	36,6 (13,01)	61	26,0 (17,0-38,0)~	32,6 (12,93)	56,9 (21,69)	NR
LIBERTY AD ADOL [NCT03054428] Simpson 2020	dupilumab 300 mg hver 2. uge ¹	14,5 (1,7)	52	12,5 (3,0)	35,3 (13,8)	56,0 (21,4)	Steroid: 21 (25.6) Immunsupprimerende: 20 (24.4)
	Placebo	14,5 (1,8)	62	12,3 (3,4)	35,5 (14,0)	56,4 (24,1)	Steroid: 21 (24.7) Immunsupprimerende: 17 (20.0)
LIBERTY AD SOLO 1 [NCT02277743] Simpson 2016	dupilumab 300 mg hver 2. uge	39,8 (14,68)	58	26,0 (17,0-40,0)~	33 (13,57)	54,7 (23,19)	Steroid: 77 (34) Immunsupprimerende: 60 (26)
	Placebo	39,5 (13,91)	53	28,0 (19,0-40,0)~	34,5 (14,47)	57,5 (23,38)	Steroid: 78 (35) Immunsupprimerende: 52 (23)
LIBERTY AD SOLO 2 [NCT02277769] Simpson 2016	dupilumab 300 mg hver 2. uge	36,9 (13,96)	59	24,5 (18,0-36,0)~	31,8 (13,08)	52,7 (21,23)	Steroid: 80 (34) Immunsupprimerende: 77 (33)
	Placebo	37,4 (14,09)	56	26,0 (18,0-39,0)~	33,9 (14,31)	54,3 (23,06)	Steroid: 82 (35) Immunsupprimerende 70 (30)
[NCT01859988]	dupilumab 300 mg hver 2. uge	39,4 (12,1)	64	30,5 (15,8)	33,8 (14,5)	53,2 (24,8)	NR
	Placebo	37,2 (13,1)	66	29,8 (13,5)	32,9 (13,8)	51,1 (23,5)	NR

~median (IQR)

¹ Unge, som vejer under 40 kg fik 200 mg dupilumab hver 2. uge



Overblik over udvalgte baselinekarakteristika for inkluderede studier vedr. tralokinumab

Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade, % Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
ECZTRA 3 [NCT03363854] Silverberg 2021	tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	39,8 (15,3)	49	28,0 (16,5)	28,81 (11,97)	47,6 (23,3)	Steroid: 148 (58,5) Immunsupprimerende: (2,8-29,6) ¹
	Placebo + TCS	37,7 (14,8)	66	28,7 (15,0)	30,42 (12,78)	49,0 (25,9)	Steroid: 86 (67,7) Immunsupprimerende: (3,9-33,9) ¹
ECZTRA 7 [NCT03761537] Reich 2020	tralokinumab 300 mg hver 2. uge + TCS	33,0 (25,5-47,0)~	59	26,0 (18,0-35,0)~	28,6 (22,4-38,0)*	52,0 (36,5-70,0)*	Steroid: 98 (70,0) Immunsupprimerende: (2,1-16,4) ² Biologiske: 9 (6,4)
	Placebo + TCS	34,0 (26,0-45,0)~	61	25,0 (17,0-34,0)~	29,1 (22,8-40,2)*	52,0 (35,0-70,0)*	Steroid: 91 (66,4) Immunsupprimerende: (3,6-19,0) ² Biologiske: 12 (8,8)
ECZTRA 1 [NCT03131648] Wollenberg 2021	tralokinumab 300 mg hver 2. uge	38,6 (13,7)	58	27,9 (14,5)	32,2 (13,7)	52,7 (24,1)	Steroider: 357 (59,2) Immunsupprimerende: (4,5-37,6) ¹
	Placebo	39,4 (15,2)	62	29,6 (15,1)	32,9 (13,9)	54,2 (25,6)	Steroider: 119 (59,8) Immunsupprimerende: (3,5-32,7) ¹
ECZTRA 2 [NCT03160885] Wollenberg 2021	tralokinumab 300 mg hver 2. uge	37,2 (14,7)	61	28,3 (15,9)	32,1 (14,3)	52,6 (25,6)	Steroider: 410 (69,1) Immunsupprimerende: (6,2-34,4) ¹
	Placebo	35,1 (14,0)	58	27,5 (14,7)	32,6 (13,9)	53,0 (25,0)	Steroider: 125 (62,2) Immunsupprimerende: (7,0-32,3) ¹
ECZTRA 6 [NCT03526861] Paller (upubliceret)	tralokinumab 300 mg hver 2. uge	14,6 (1,8)	49	12,1 (3,7)	31,90 (13,74)	49,8 (23,0)	Steroider: 33 (34,0) Immunsupprimerende: 19 (19,6) Biologiske: 2 (2,1)
	Placebo	14,4 (1,6)	54	12,0 (3,4)	31,25 (14,19)	50,9 (23,5)	Steroider: 49 (52,1) Immunsupprimerende: 20 (21,3) Biologiske: 3 (3,2)

~Median (IQR)

¹ Interval for andele, som har været i behandling med lægemidlerne mycophenolat, ciclosporin, methotrexat og azathioprin.

² Interval for andele, som har været i behandling med lægemidlerne mycophenolat, methotrexat og azathioprin.



Overblik over udvalgte baselinekarakteristika for inkluderede studier vedr. upadacitinib

Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade, % Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
Ad-Up Adults [NCT03568318] Reich 2021	upadacitinib 15 mg + TCS	35,0 (13,29)	60	24,51 (14,04)	29,03 (11,93)		171 (57) ¹
	upadacitinib 30 mg + TCS	38,3 (14,82)	64	24,62 (16,61)	29,68 (11,99)		172 (58) ¹
	Placebo + TCS	37,2 (14,08)	62	25,99 (15,57)	30,06 (12,86)	48,5 (23,1) ¹ 46,7 (21,6) ¹ 48,6 (23,1) ¹	157 (52) 157 (52) ¹
Ad-Up Adolescents [NCT03568318] Reich 2021	upadacitinib 15 mg + TCS	15,4 (1,65)	55	11,37 (5,07)	29,59 (11,68)		-
	upadacitinib 30 mg + TCS	15,3 (1,86)	58	12,24 (3,93)	28,68 (10,14)		-- -
	Placebo + TCS	15,1 (1,85)	43	12,32 (4,28)	30,25 (12,11)		- -
Measure-Up 1 Adults [NCT03569293] Guttman-Yassky 2021	upadacitinib 15 mg	37,3 (14,80)	57	22,01 (16,67)	30,34 (12,65)	48,5 (22,2) ¹ 47,0 (22,0) ¹ 45,7 (21,6) ¹	120 (43) ¹
	upadacitinib 30 mg	36,7 (15,12)	55	21,66 (15,05)	29,06 (11,27)		129 (45) ¹
	Placebo	37,6 (14,44)	53	22,71 (15,94)	28,39 (12,08)		144 (51) ¹
Measure-Up 1 Adolescents [NCT03569293] Guttman-Yassky 2021	upadacitinib 15 mg	15,5 (1,99)	47	12,03 (4,50)	30,70 (12,82)		
	upadacitinib 30 mg	15,7 (1,63)	44	12,44 (4,45)	27,77 (10,63)		
	Placebo	15,1 (1,70)	46	11,39 (5,10)	29,65 (14,05)		
Measure-Up 2 Adults [NCT03607422] Guttman-Yassky 2021	upadacitinib 15 mg	35,7 (15,15)	58	19,80 (13,81)	28,65 (11,63)		155 (56) ¹
	upadacitinib 30 mg	36,7 (15,36)	58	21,91 (14,84)	29,61 (12,03)		145 (51) ¹
	Placebo	36,0 (14,08)	57	22,26 (14,08)	28,74 (11,87)	45,1 (22,4) ¹ 47,0 (23,2) ¹ 47,6 (22,7) ¹	156 (56) ¹
Measure-Up 2 Adolescents	upadacitinib 15 mg	15,2 (1,79)	35	11,18 (4,55)	28,01 (12,22)		
	upadacitinib 30 mg	15,8 (1,70)	58	12,13 (4,64)	31,15 (14,00)		



Studie	Studiearme	Alder, år Gennemsnit (SD)	Køn Mænd, %	Sygdomsvarighed, år Gennemsnit (SD)	EASI score Gennemsnit (SD)	Påvirket kropsoverflade, % Gennemsnit (SD)	Tidligere systemisk behandling: n (%)
[NCT03607422] Guttman-Yassky 2021	Placebo	15,5 (1,67)	41	12,17 (4,71)	30,12 (13,26)		
[NCT02925117] Guttman-Yassky 2020	upadacitinib 15 mg	38,5 (15,2)	71	22,6 (15,8)	31,4 (12,3)	50,6 (21,5)	NR
	upadacitinib 30 mg	39,9 (15,3)	52	24,2 (13,6)	28,2 (11,6)	42,1 (20,4)	NR
	Placebo	39,9 (17,5)	59	26,8 (18,8)	32,6 (14,5)	45,7 (22,8)	NR
Heads-Up [NCT03738397]	dupilumab 300 mg hver 2. uge	36,9 (14,09)	56	25,0 (14,8)	28,8 (11,5)	44,4 (22,8)	NR
	upadacitinib 30 mg	36,6 (14,61)	53	23,5 (14,7)	30,8 (12,5)	48,2 (24,0)	NR

¹ Disse tal inkluderer påvirket kropsoverflade for både voksne (adults) og unge (adolescents).

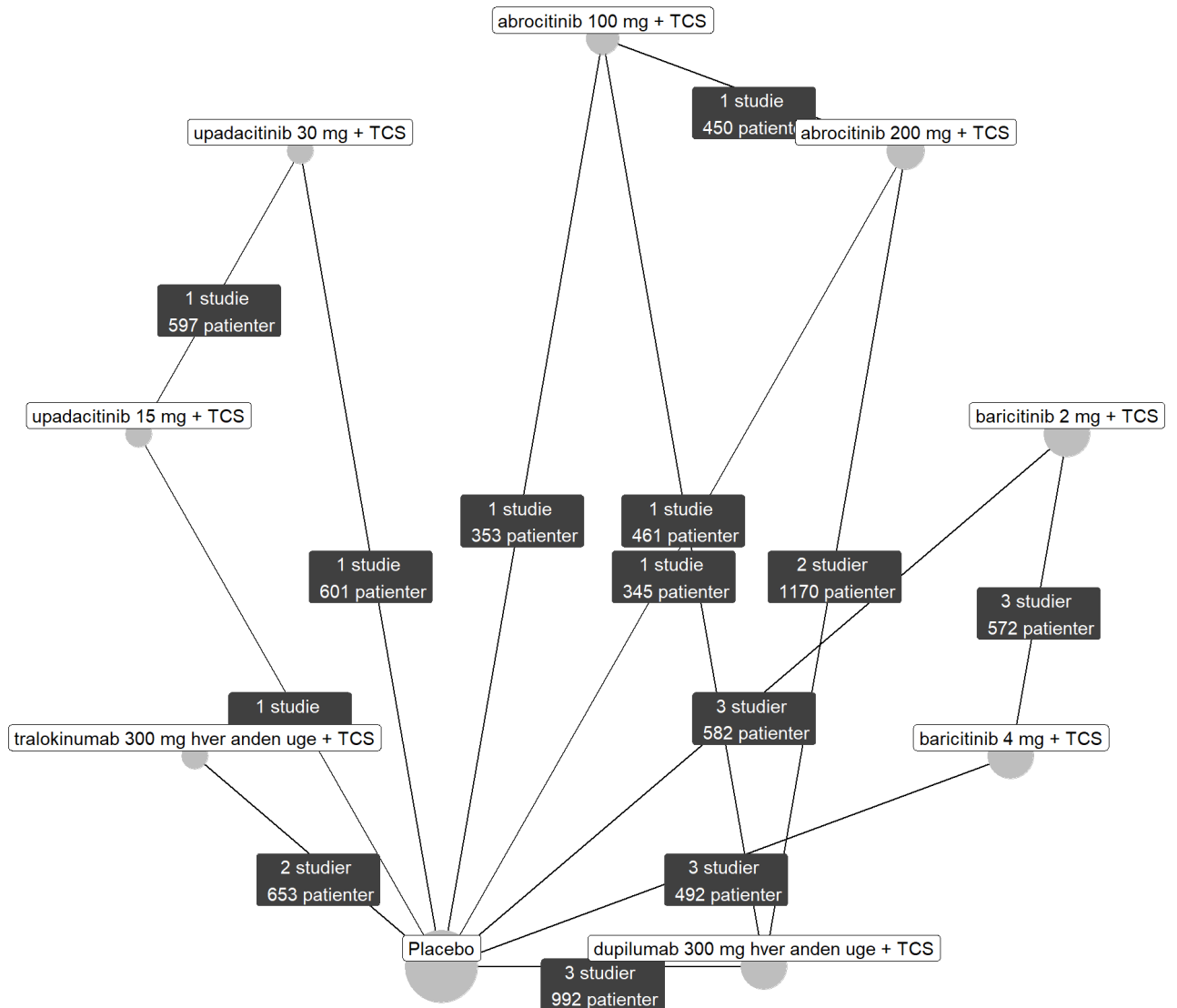


Bilag 5. Analyseresultater

Kombinationsterapi

EASI 75

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.





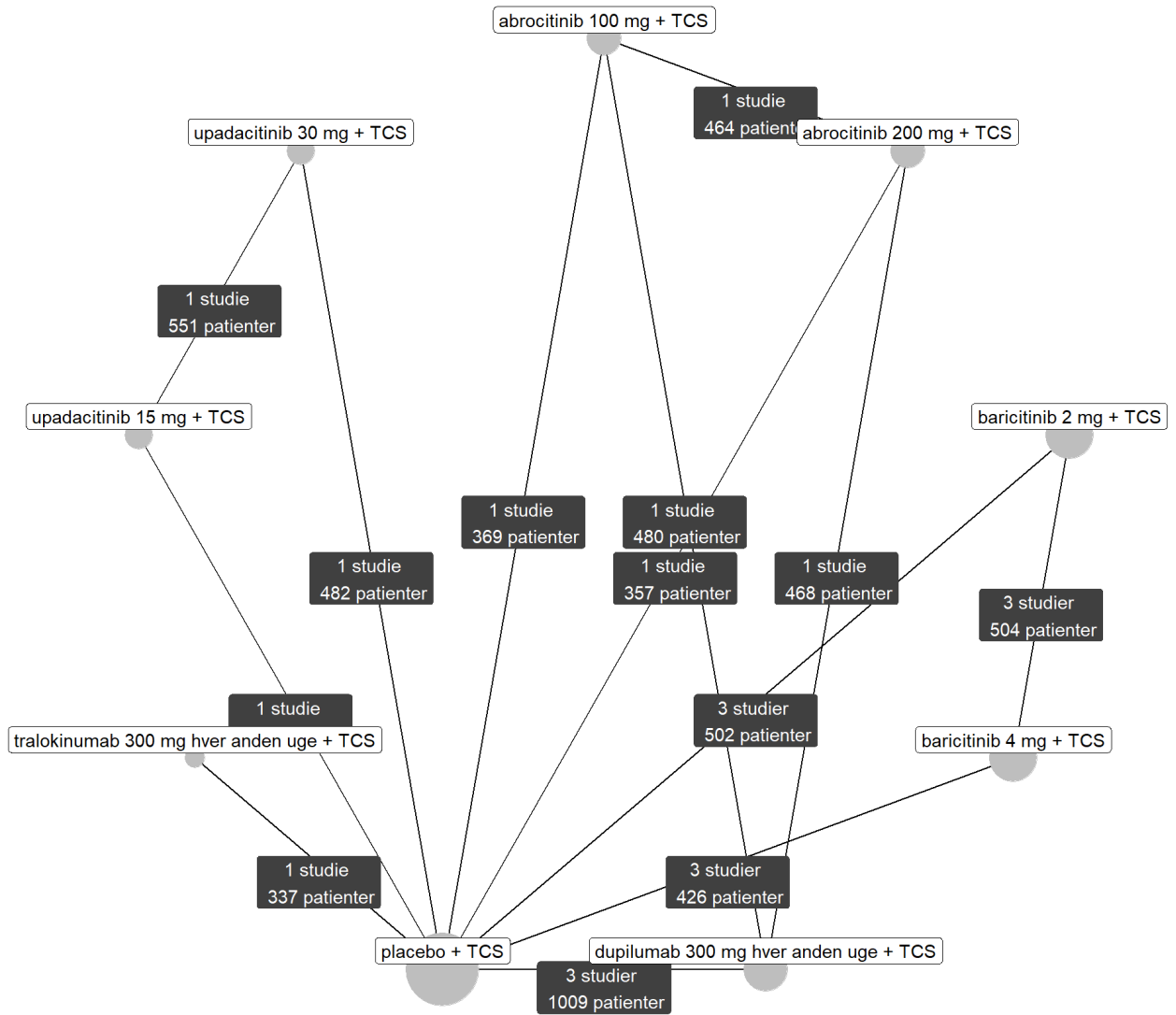
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme, beregnet ud fra de relative forskelle fra netværksmetaanalysen. ACR: antaget komparator rate for placebo udregnet som medianen på tværs af studier.

Intervention	abrocitinib 100 mg + TCS (ACR= 59.66 %)	abrocitinib 200 mg + TCS (ACR= 71.75 %)	baricitinib 2 mg + TCS (ACR= 45.22 %)	baricitinib 4 mg + TCS (ACR= 50.85 %)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 64.41 %)	Placebo (ACR= 26.32 %)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 36.30 %)	upadacitinib 15 mg + TCS (ACR= 64.67 %)	upadacitinib 30 mg + TCS (ACR= 77.10 %)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,00 (0,00; 0,00)	-12,09 (-19,18; -4,05)	14,44 (-3,12; 39,31)	8,81 (-8,76; 33,72)	-4,75 (-11,91; 3,38)	33,34 (22,83; 46,09)	23,36 (10,05; 40,48)	-5,01 (-19,70; 14,48)	-17,45 (-31,88; 1,60)
abrocitinib 200 mg + TCS	12,09 (3,57; 21,77)	0,00 (0,00; 0,00)	26,53 (6,11; 54,78)	20,90 (0,46; 40,15)	7,34 (2,29; 12,77)	45,43 (34,34; 58,56)	35,45 (20,52; 54,79)	7,08 (-9,66; 28,92)	-5,55 (-21,76; 15,92)
baricitinib 2 mg + TCS	-14,44 (-27,74; 4,42)	-26,53 (-39,40; -8,54)	0,00 (0,00; 0,00)	-5,63 (-14,47; 5,37)	-19,19 (-31,89; -1,32)	18,90 (7,53; 34,10)	8,92 (-5,85; 26,71)	-19,45 (-32,97; -0,15)	-31,88 (-45,27; -12,87)
baricitinib 4 mg + TCS	-8,81 (-23,79; 12,42)	-20,90 (-35,39; -0,66)	5,63 (-4,32; 17,99)	0,00 (0,00; 0,00)	-13,57 (-27,87; 6,33)	24,53 (11,72; 41,65)	14,54 (0,17; 34,58)	-13,82 (-29,04; 7,91)	-26,26 (-41,32; -4,85)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	4,75 (-2,98; 13,54)	-7,34 (-11,87; -2,46)	19,19 (1,10; 44,36)	13,57 (-4,55; 38,77)	0,00 (0,00; 0,00)	38,10 (28,70; 49,09)	28,11 (15,09; 44,43)	-0,26 (-14,97; 18,81)	-12,69 (-27,10; 5,86)
Placebo	-33,34 (-37,98; -27,72)	-45,43 (-49,50; -40,62)	-18,90 (-25,52; -10,06)	-24,53 (-31,16; -15,67)	-38,10 (-41,93; -33,60)	0,00 (0,00; 0,00)	-9,99 (-13,92; -5,39)	-38,35 (-43,25; -32,54)	-50,79 (-55,52; -45,02)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	-23,36 (-31,45; -12,92)	-35,45 (-43,00; -25,91)	-8,92 (-19,17; 5,36)	-14,54 (-24,81; -0,24)	-28,11 (-35,45; -18,91)	9,99 (4,56; 16,36)	0,00 (0,00; 0,00)	-28,37 (-36,73; -17,50)	-40,80 (-48,99; -30,23)
upadacitinib 15 mg + TCS	5,01 (-10,91; 26,14)	-7,08 (-22,17; 12,60)	19,45 (0,10; 47,04)	13,82 (-5,54; 41,46)	0,26 (-14,51; 19,39)	38,35 (26,32; 53,13)	28,37 (13,47; 47,72)	0,00 (0,00; 0,00)	-12,44 (-18,83; -5,34)
upadacitinib 30 mg + TCS	17,45 (-1,21; 40,34)	5,55 (-12,28; 28,22)	31,88 (9,06; 54,78)	26,26 (3,42; 49,15)	12,69 (-4,55; 34,90)	50,79 (36,94; 67,68)	40,80 (23,41; 63,27)	12,44 (4,81; 20,90)	0,00 (0,00; 0,00)



EASI cfb (%)

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling, dog for abrocitinib 12 uger.





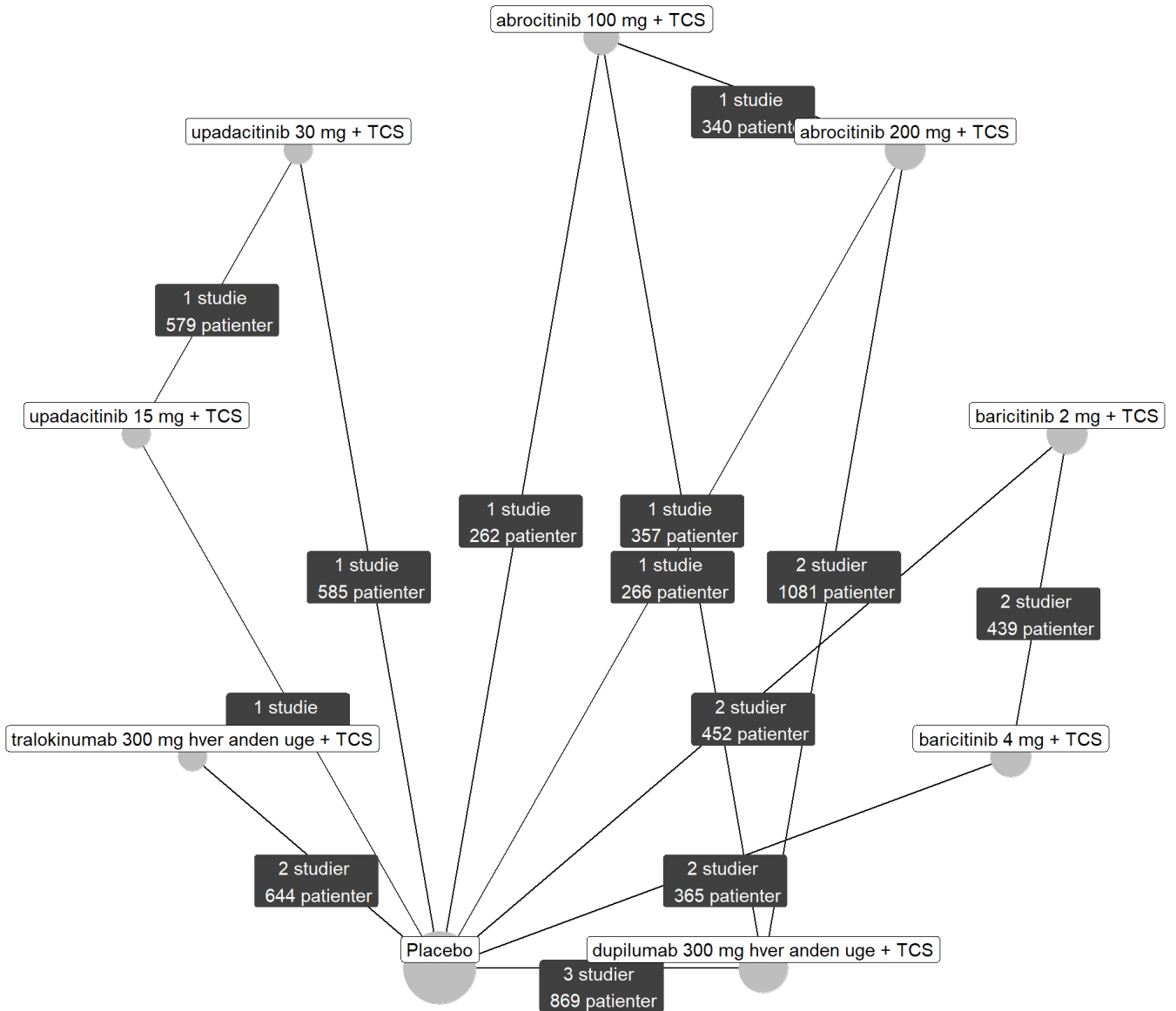
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	abrocitinib		baricitinib		dupilumab	placebo +	tralokinumab		upadacitinib	
	100 mg + TCS	200 mg + TCS	2 mg + TCS	4 mg + TCS	300 mg hver anden uge + TCS	TCS	300 mg hver anden uge + TCS	15 mg + TCS	30 mg + TCS	
abrocitinib 100 mg + TCS	abrocitinib 100 mg + TCS	6,80 (1,67; 11,93) (*)	-14,06 (-22,47; -5,65) (*)	-7,05 (-15,77; 1,67)	2,65 (-2,17; 7,47)	-28,05 (-33,38; -22,73) (*)	-13,15 (-23,16; -3,15) (*)	4,05 (-3,80; 11,89)	13,45 (5,60; 21,29) (*)	
abrocitinib 200 mg + TCS	-6,80 (-11,93; -1,67) (*)	abrocitinib 200 mg + TCS	-20,86 (-29,29; -12,43) (*)	-13,85 (-22,59; -5,11) (*)	-4,15 (-9,01; 0,70)	-34,85 (-40,21; -29,50) (*)	-19,95 (-29,98; -9,93) (*)	-2,75 (-10,63; 5,12)	6,65 (-1,23; 14,52)	
baricitinib 2 mg + TCS	14,06 (5,65; 22,47) (*)	20,86 (12,43; 29,29) (*)	baricitinib 2 mg + TCS	7,01 (0,60; 13,42) (*)	16,71 (9,01; 24,40) (*)	-13,99 (-20,50; -7,49) (*)	0,91 (-9,78; 11,59)	18,11 (9,41; 26,80) (*)	27,51 (18,81; 36,20) (*)	
baricitinib 4 mg + TCS	7,05 (-1,67; 15,77)	13,85 (5,11; 22,59) (*)	-7,01 (-13,42; -0,60) (*)	baricitinib 4 mg + TCS	9,70 (1,66; 17,73) (*)	-21,01 (-27,92; -14,10) (*)	-6,11 (-17,04; 4,83)	11,09 (2,09; 20,09) (*)	20,49 (11,49; 29,49) (*)	
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-2,65 (-7,47; 2,17)	4,15 (-0,70; 9,01)	-16,71 (-24,40; -9,01) (*)	-9,70 (-17,73; -1,66) (*)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-30,70 (-34,81; -26,60) (*)	-15,80 (-25,22; -6,38) (*)	1,40 (-5,68; 6,48)	10,80 (3,72; 17,88) (*)	
placebo + TCS	28,05 (22,73; 33,38) (*)	34,85 (29,50; 40,21) (*)	13,99 (7,49; 20,50) (*)	21,01 (14,10; 27,92) (*)	30,70 (26,60; 34,81) (*)	placebo + TCS	14,90 (6,43; 23,37) (*)	32,10 (26,33; 37,87) (*)	41,50 (35,73; 47,27) (*)	
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	13,15 (3,15; 23,16) (*)	19,95 (9,93; 29,98) (*)	-0,91 (-11,59; 9,78)	6,11 (-4,83; 17,04)	15,80 (6,38; 25,22) (*)	-14,90 (-23,37; -6,43) (*)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	17,20 (6,95; 27,45) (*)	26,60 (16,35; 36,85) (*)	
upadacitinib 15 mg + TCS	-4,05 (-11,89; 3,80)	2,75 (-5,12; 10,63)	-18,11 (-26,80; -9,41) (*)	-11,09 (-20,09; -2,09) (*)	-1,40 (-8,48; 5,68)	-32,10 (-37,87; -26,33) (*)	-17,20 (-27,45; -6,95) (*)	upadacitinib 15 mg + TCS	9,40 (3,88; 14,92) (*)	
upadacitinib 30 mg + TCS	-13,45 (-21,29; -5,60) (*)	-6,65 (-14,52; 1,23)	-27,51 (-36,20; -18,81) (*)	-20,49 (-29,49; -11,49) (*)	-10,80 (-17,88; -3,72) (*)	-41,50 (-47,27; -35,73) (*)	-26,60 (-36,85; -16,35) (*)	-9,40 (-14,92; -3,88) (*)	upadacitinib 30 mg + TCS	



PP-NRS ≥ 4

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.





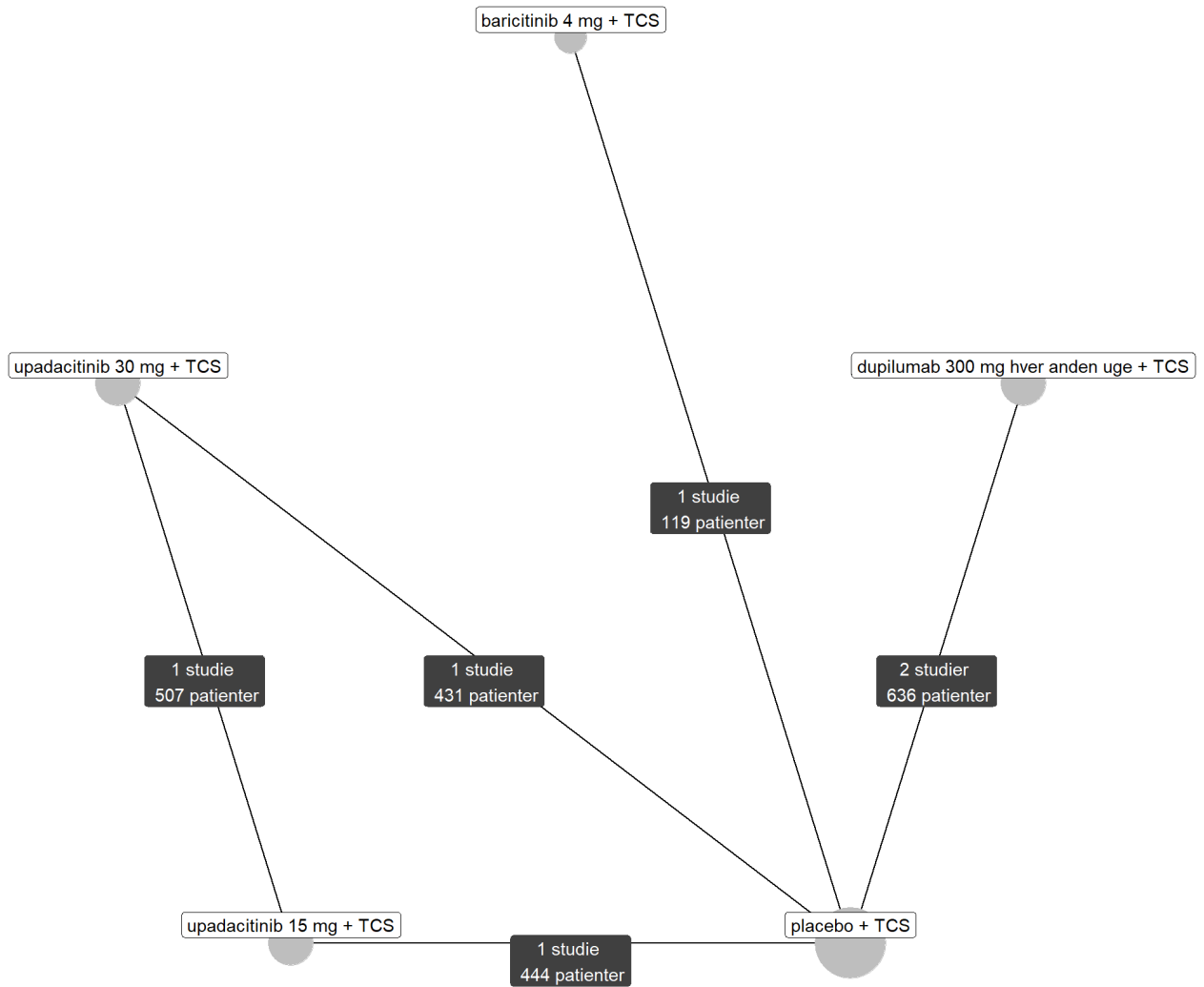
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme, beregnet ud fra de relative forskelle fra netværksmetaanalysen. ACR: antaget komparator rate for placebo udregnet som medianen på tværs af studier.

Intervention	abrocitinib 100 mg + TCS (ACR= 40.91 %)	abrocitinib 200 mg + TCS (ACR= 54.80 %)	baricitinib 2 mg + TCS (ACR= 40.05 %)	baricitinib 4 mg + TCS (ACR= 53.79 %)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 52.05 %)	Placebo (ACR= 19.96 %)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 26.07 %)	upadacitinib 15 mg + TCS (ACR= 69.01 %)	upadacitinib 30 mg + TCS (ACR= 85.26 %)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,00 (0,00; 0,00)	-13,90 (-22,11; -3,62)	0,86 (-15,16; 27,18)	-12,88 (-28,74; 13,02)	-11,14 (-19,33; -0,91)	20,94 (10,62; 34,75)	14,84 (2,29; 32,94)	-28,10 (-42,53; -5,81)	-44,35 (-58,62; -22,42)
abrocitinib 200 mg + TCS	13,90 (2,90; 27,66)	0,00 (0,00; 0,00)	14,76 (-5,75; 47,52)	1,02 (-19,26; 33,20)	2,75 (-4,04; 10,51)	34,84 (23,16; 49,68)	28,74 (13,44; 49,96)	-14,20 (-32,37; 12,96)	-30,45 (-48,38; -3,80)
baricitinib 2 mg + TCS	-0,86 (-16,54; 24,91)	-14,76 (-29,74; 9,19)	0,00 (0,00; 0,00)	-13,74 (-23,38; -1,08)	-12,00 (-26,70; 11,21)	20,09 (6,81; 39,95)	13,98 (-0,80; 37,40)	-28,96 (-45,12; -1,87)	-45,21 (-61,25; -18,45)
baricitinib 4 mg + TCS	12,88 (-7,97; 46,94)	-1,02 (-20,92; 30,57)	13,74 (0,82; 30,74)	0,00 (0,00; 0,00)	1,74 (-17,77; 32,34)	33,83 (16,27; 59,88)	27,72 (8,11; 58,59)	-15,22 (-36,73; 20,62)	-31,47 (-52,82; 3,93)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	11,14 (0,72; 24,17)	-2,75 (-9,21; 4,61)	12,00 (-7,10; 42,18)	-1,74 (-20,61; 27,88)	0,00 (0,00; 0,00)	32,09 (21,96; 44,66)	25,98 (12,08; 44,95)	-16,96 (-33,74; 7,81)	-33,20 (-49,76; -8,93)
Placebo	-20,94 (-25,98; -14,21)	-34,84 (-39,10; -29,44)	-20,09 (-26,71; -10,19)	-33,83 (-40,34; -24,16)	-32,09 (-35,97; -27,27)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,11 (-10,10; -1,12)	-49,05 (-54,56; -41,42)	-65,29 (-70,70; -57,88)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	-14,84 (-22,84; -3,30)	-28,74 (-36,01; -18,64)	-13,98 (-23,60; 1,26)	-27,72 (-37,23; -12,76)	-25,98 (-32,95; -16,48)	6,11 (0,90; 12,62)	0,00 (0,00; 0,00)	-42,94 (-51,41; -30,39)	-59,19 (-67,54; -46,89)
upadacitinib 15 mg + TCS	28,10 (3,76; 59,09)	14,20 (-8,67; 45,20)	28,96 (1,12; 59,95)	15,22 (-12,37; 46,21)	16,96 (-5,29; 47,95)	49,05 (29,97; 75,40)	42,94 (20,52; 73,93)	0,00 (0,00; 0,00)	-16,25 (-28,45; -1,43)
upadacitinib 30 mg + TCS	44,35 (14,60; 59,09)	30,45 (2,55; 45,20)	45,21 (11,06; 59,95)	31,47 (-2,37; 46,21)	33,20 (6,09; 47,95)	65,29 (42,21; 80,04)	59,19 (31,86; 73,93)	16,25 (1,17; 30,99)	0,00 (0,00; 0,00)



PP-NRS cfb (%)

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.



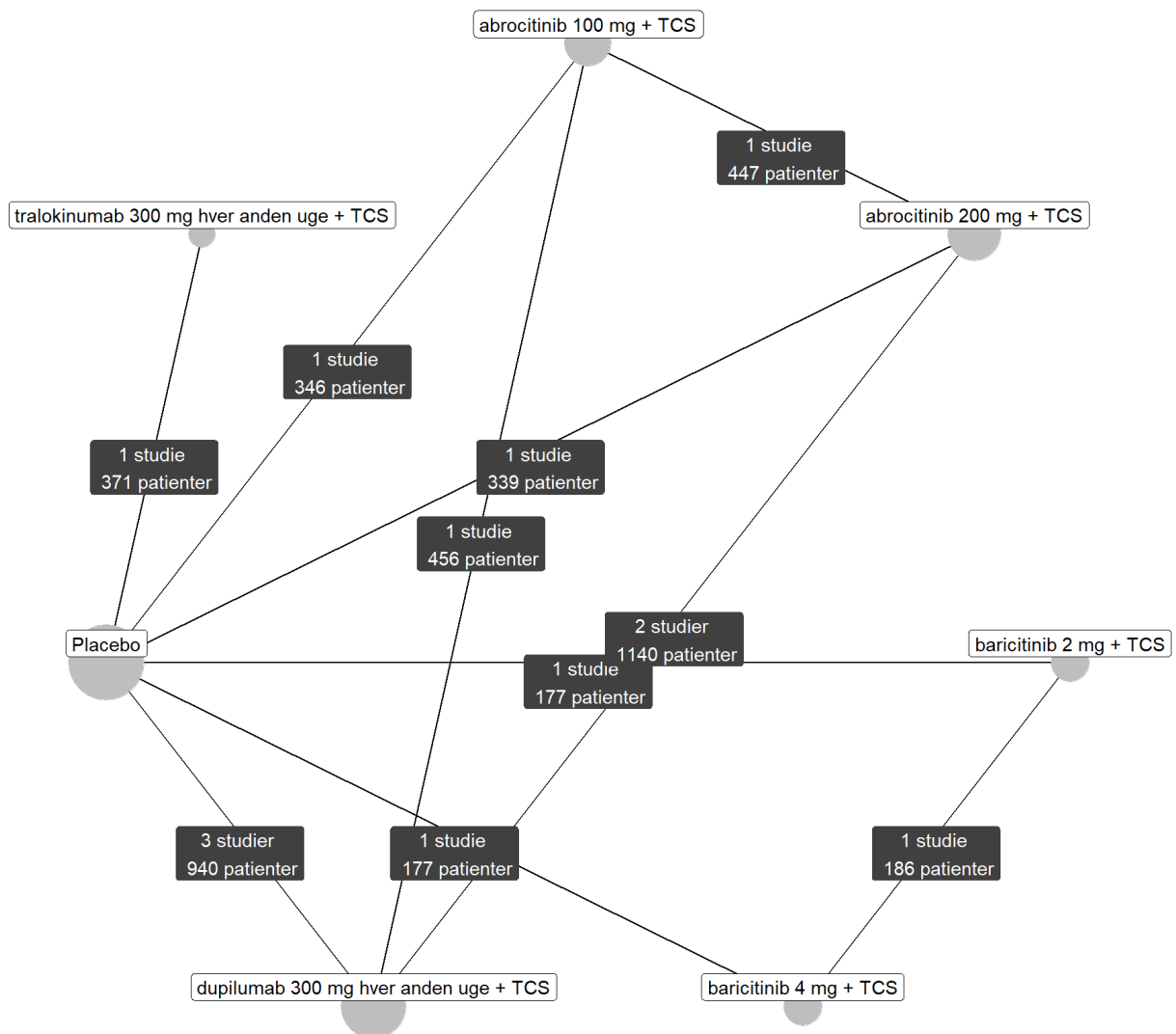


Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	baricitinib 4 mg + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	placebo + TCS	upadacitinib 15 mg + TCS	upadacitinib 30 mg + TCS
baricitinib 4 mg + TCS	baricitinib 4 mg + TCS	8,28 (-6,02; 22,57)	-19,70 (-32,73; -6,67) (*)	13,30 (-2,49; 29,09)	22,10 (6,27; 37,93) (*)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-8,28 (-22,57; 6,02)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-27,98 (-33,86; -22,10) (*)	5,02 (-5,66; 15,70)	13,82 (3,08; 24,56) (*)
placebo + TCS	19,70 (6,67; 32,73) (*)	27,98 (22,10; 33,86) (*)	placebo + TCS	33,00 (24,08; 41,92) (*)	41,80 (32,82; 50,78) (*)
upadacitinib 15 mg + TCS	-13,30 (-29,09; 2,49)	-5,02 (-15,70; 5,66)	-33,00 (-41,92; -24,08) (*)	upadacitinib 15 mg + TCS	8,80 (0,17; 17,43) (*)
upadacitinib 30 mg + TCS	-22,10 (-37,93; -6,27) (*)	-13,82 (-24,56; -3,08) (*)	-41,80 (-50,78; -32,82) (*)	-8,80 (-17,43; 0,17) (*)	upadacitinib 30 mg + TCS

DLQI ≥ 4

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.





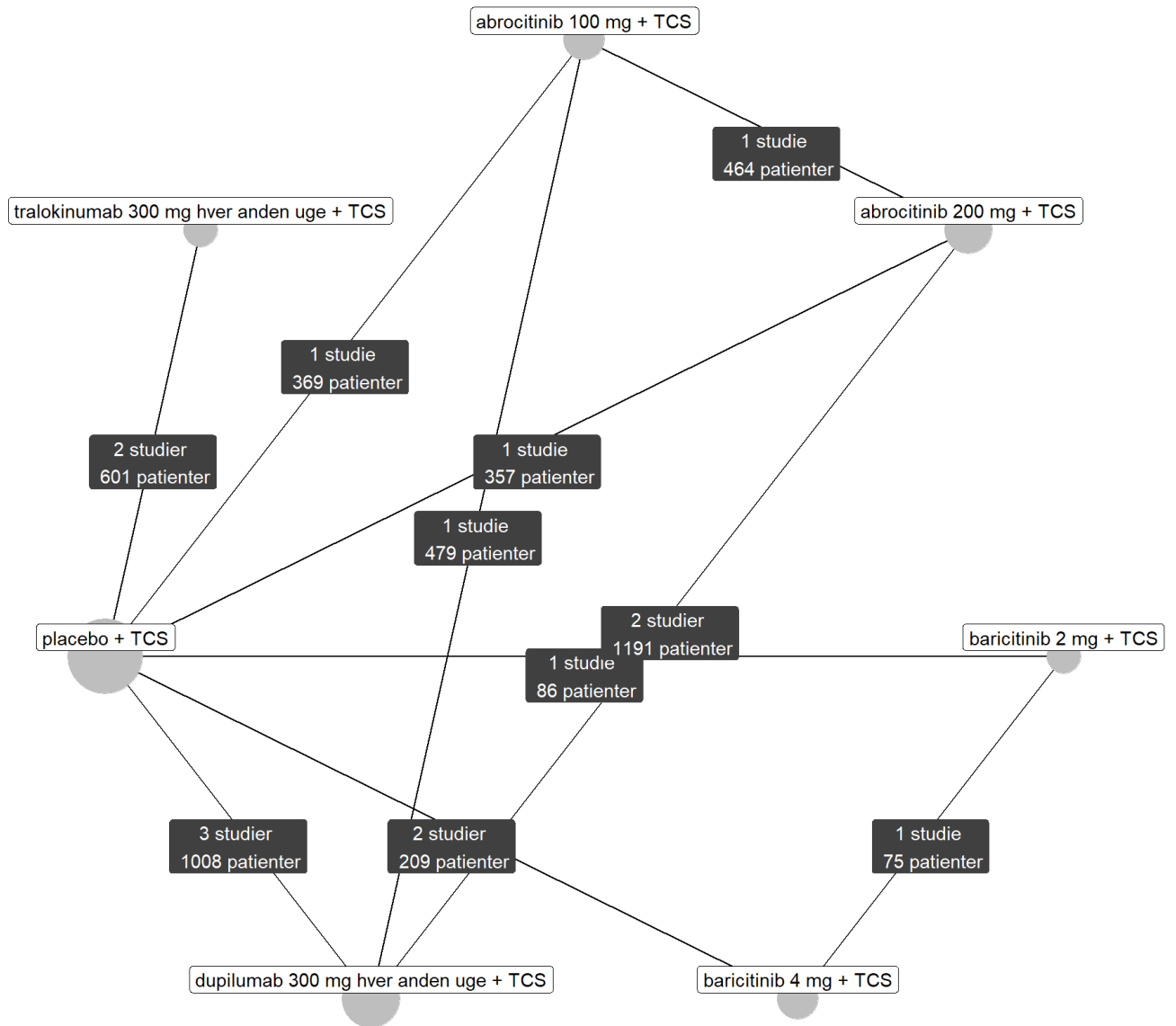
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme, beregnet ud fra de relative forskelle fra netværksmetaanalysen. ACR: antaget komparator rate for placebo udregnet som medianen på tværs af studier.

Intervention	abrocitinib 100 mg + TCS (ACR= 75.83 %)	abrocitinib 200 mg + TCS (ACR= 87.15 %)	baricitinib 2 mg + TCS (ACR= 61.00 %)	baricitinib 4 mg + TCS (ACR= 73.00 %)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 89.85 %)	Placebo (ACR= 53.00 %)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS (ACR= 67.18 %)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,00 (0,00; 0,00)	-11,32 (-23,27; 2,86)	14,83 (-8,04; 39,00)	2,83 (-19,19; 27,00)	-14,02 (-25,70; -0,21)	22,83 (9,54; 38,95)	8,65 (-10,14; 32,82)
abrocitinib 200 mg + TCS	11,32 (-2,41; 24,17)	0,00 (0,00; 0,00)	26,15 (0,78; 39,00)	14,15 (-10,18; 27,00)	-2,70 (-12,51; 8,37)	34,15 (21,01; 47,00)	19,97 (-0,37; 32,82)
baricitinib 2 mg + TCS	-14,83 (-33,22; 11,51)	-26,15 (-43,91; -1,11)	0,00 (0,00; 0,00)	-12,00 (-25,85; 5,92)	-28,85 (-46,08; -4,83)	8,00 (-7,93; 29,57)	-6,18 (-24,97; 20,98)
baricitinib 4 mg + TCS	-2,83 (-24,03; 24,17)	-14,15 (-34,53; 12,85)	12,00 (-4,58; 33,45)	0,00 (0,00; 0,00)	-16,85 (-36,56; 10,15)	20,00 (1,97; 43,95)	5,82 (-15,88; 32,82)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	14,02 (0,18; 24,17)	2,70 (-7,42; 12,85)	28,85 (3,47; 39,00)	16,85 (-7,41; 27,00)	0,00 (0,00; 0,00)	36,85 (25,41; 47,00)	22,67 (2,80; 32,82)
Placebo	-22,83 (-32,12; -11,56)	-34,15 (-42,14; -24,74)	-8,00 (-21,84; 10,74)	-20,00 (-33,09; -2,61)	-36,85 (-43,60; -29,11)	0,00 (0,00; 0,00)	-14,18 (-24,20; -1,82)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	-8,65 (-25,30; 13,48)	-19,97 (-35,65; 0,48)	6,18 (-14,52; 36,08)	-5,82 (-25,79; 22,59)	-22,67 (-37,53; -3,59)	14,18 (1,47; 29,84)	0,00 (0,00; 0,00)



DLQI cfb

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.



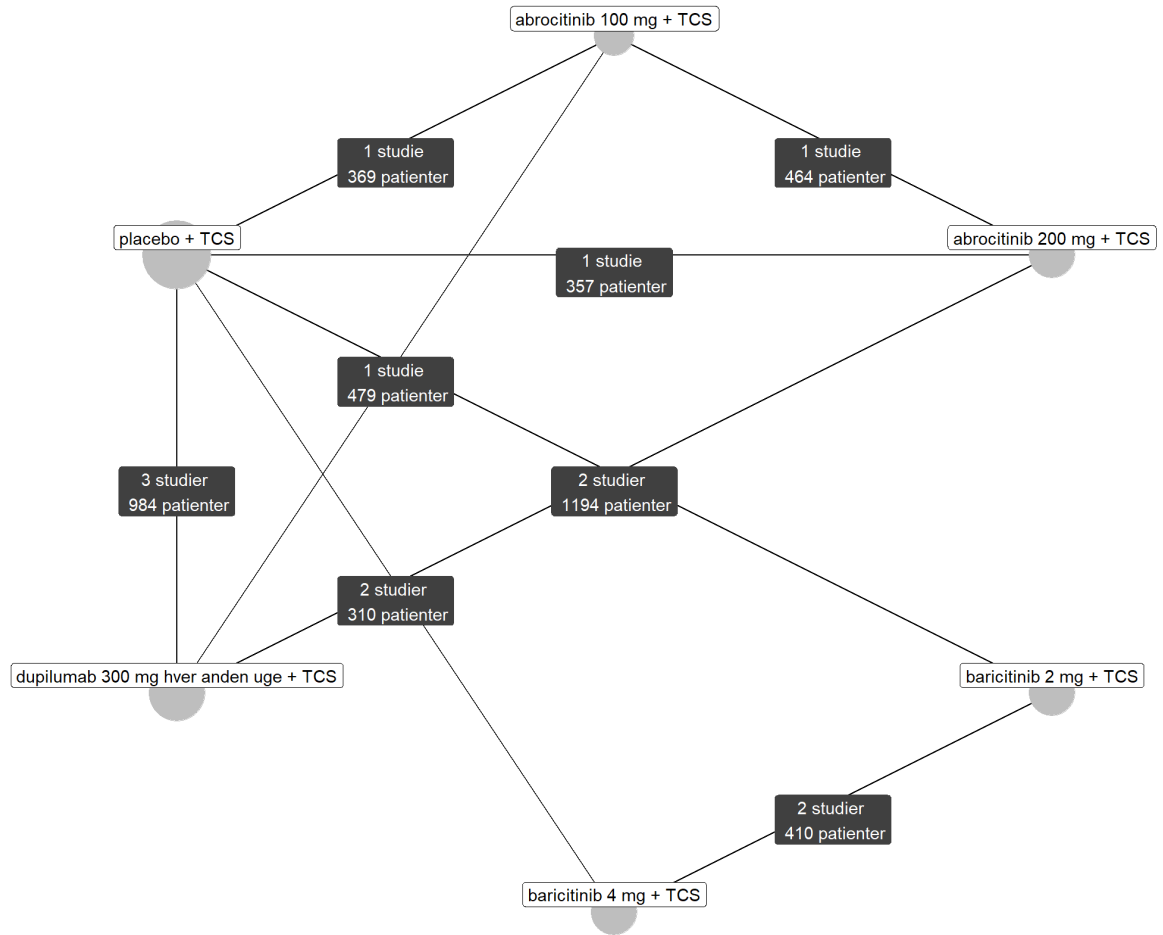


Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	abrocitinib 100 mg + TCS	abrocitinib 200 mg + TCS	baricitinib 2 mg + TCS	baricitinib 4 mg + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	placebo + TCS	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS
abrocitinib 100 mg + TCS	abrocitinib 100 mg + TCS	2,67 (1,84; 3,50) (*)	-1,87 (-4,29; 0,54)	-0,39 (-2,19; 1,42)	1,84 (1,03; 2,65) (*)	-2,81 (-3,75; -1,88) (*)	-0,68 (-1,95; 0,58)
abrocitinib 200 mg + TCS	-2,67 (-3,50; -1,84) (*)	abrocitinib 200 mg + TCS	-4,54 (-6,89; -2,19) (*)	-3,05 (-4,78; -1,33) (*)	-0,83 (-1,32; -0,33) (*)	-5,48 (-6,25; -4,71) (*)	-3,35 (-4,50; -2,20) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	1,87 (-0,54; 4,29)	4,54 (2,19; 6,89) (*)	baricitinib 2 mg + TCS	1,49 (-0,80; 3,78)	3,71 (1,39; 6,04) (*)	-0,94 (-3,16; 1,29)	1,19 (-1,19; 3,57)
baricitinib 4 mg + TCS	0,39 (-1,42; 2,19)	3,05 (1,33; 4,78) (*)	-1,49 (-3,78; 0,80)	baricitinib 4 mg + TCS	2,22 (0,54; 3,91) (*)	-2,43 (-3,97; -0,88) (*)	-0,30 (-2,06; 1,47)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-1,84 (-2,65; -1,03) (*)	0,83 (0,33; 1,32) (*)	-3,71 (-6,04; -1,39) (*)	-2,22 (-3,91; -0,54) (*)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-4,65 (-5,32; -3,98) (*)	-2,52 (-3,61; -1,44) (*)
placebo + TCS	2,81 (1,88; 3,75) (*)	5,48 (4,71; 6,25) (*)	0,94 (-1,29; 3,16)	2,43 (0,88; 3,97) (*)	4,65 (3,98; 5,32) (*)	placebo + TCS	2,13 (1,28; 2,98) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,68 (-0,58; 1,95)	3,35 (2,20; 4,50) (*)	-1,19 (-3,57; 1,19)	0,30 (-1,47; 2,06)	2,52 (1,44; 3,61) (*)	-2,13 (-2,98; -1,28) (*)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS



POEM cfb





Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.

Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

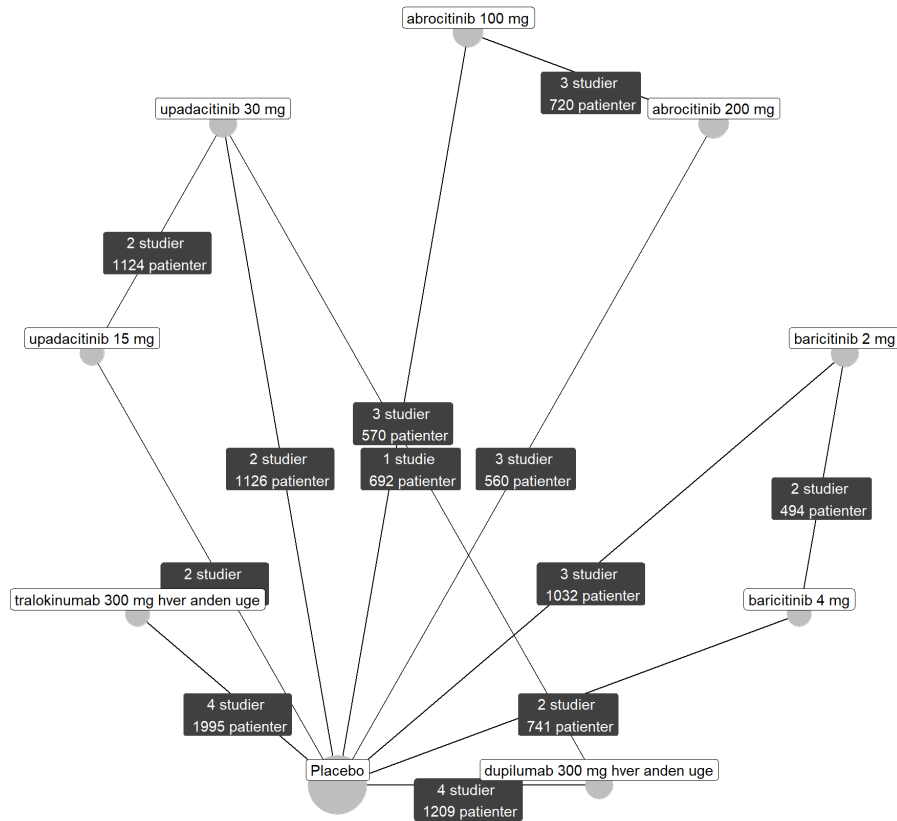
Intervention	abrocitinib 100 mg + TCS	abrocitinib 200 mg + TCS	baricitinib 2 mg + TCS	baricitinib 4 mg + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	placebo + TCS	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS
abrocitinib 100 mg + TCS	abrocitinib 100 mg + TCS	2,67 (1,84; 3,50) (*)	-1,87 (-4,29; 0,54)	-0,39 (-2,19; 1,42)	1,84 (1,03; 2,65) (*)	-2,81 (-3,75; -1,88) (*)	-0,68 (-1,95; 0,58)
abrocitinib 200 mg + TCS	-2,67 (-3,50; -1,84) (*)	abrocitinib 200 mg + TCS	-4,54 (-6,89; -2,19) (*)	-3,05 (-4,78; -1,33) (*)	-0,83 (-1,32; -0,33) (**)	-5,48 (-6,25; -4,71) (*)	-3,35 (-4,50; -2,20) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	1,87 (-0,54; 4,29)	4,54 (2,19; 6,89) (*)	baricitinib 2 mg + TCS	1,49 (-0,80; 3,78)	3,71 (1,39; 6,04) (*)	-0,94 (-3,16; 1,29)	1,19 (-1,19; 3,57)
baricitinib 4 mg + TCS	0,39 (-1,42; 2,19)	3,05 (1,33; 4,78) (*)	-1,49 (-3,78; 0,80)	baricitinib 4 mg + TCS	2,22 (0,54; 3,91) (*)	-2,43 (-3,97; -0,88) (*)	-0,30 (-2,06; 1,47)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-1,84 (-2,65; -1,03) (*)	0,83 (0,33; 1,32) (*)	-3,71 (-6,04; -1,39) (*)	-2,22 (-3,91; -0,54) (*)	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-4,65 (-5,32; -3,98) (*)	-2,52 (-3,61; -1,44) (*)
placebo + TCS	2,81 (1,88; 3,75) (*)	5,48 (4,71; 6,25) (*)	0,94 (-1,29; 3,16)	2,43 (0,88; 3,97) (*)	4,65 (3,98; 5,32) (*)	placebo + TCS	2,13 (1,28; 2,98) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,68 (-0,58; 1,95)	3,35 (2,20; 4,50) (*)	-1,19 (-3,57; 1,19)	0,30 (-1,47; 2,06)	2,52 (1,44; 3,61) (*)	-2,13 (-2,98; -1,28) (*)	tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS



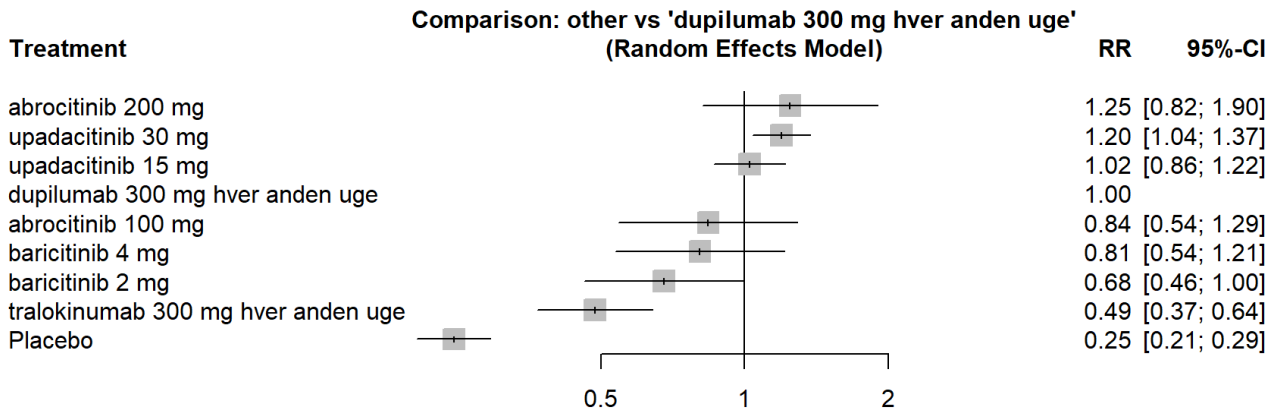
Monoterapi

EASI 75

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling, dog 12 uger for studierne vedr. abrocitinib.



Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksem udbredeles- og sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.



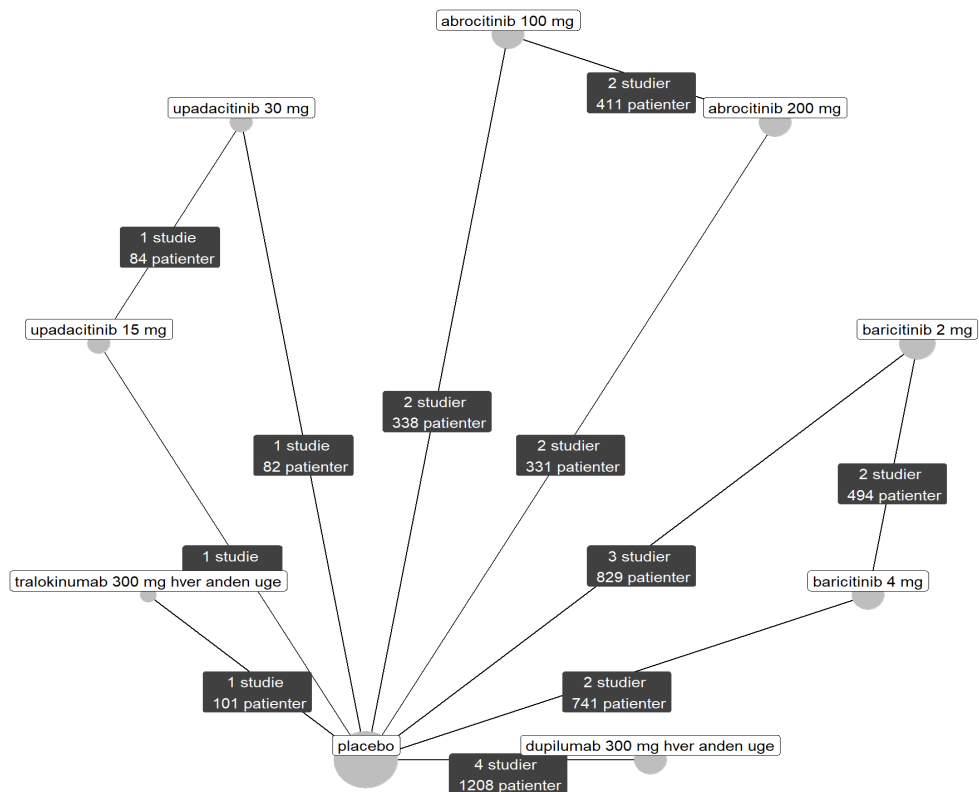


Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	abrocitinib 100 mg	abrocitinib 200 mg	baricitinib 2 mg	baricitinib 4 mg	dupilumab 300 mg hver anden uge	Placebo	tralokinumab 300 mg hver anden uge	upadacitinib 15 mg	upadacitinib 30 mg
abrocitinib 100 mg	abrocitinib 100 mg	0,67 (0,57; 0,79) (*)	1,24 (0,73; 2,08)	1,04 (0,61; 1,78)	0,84 (0,54; 1,29)	3,41 (2,30; 5,05) (*)	1,73 (1,10; 2,70) (*)	0,82 (0,53; 1,27)	0,70 (0,46; 1,08)
abrocitinib 200 mg	1,48 (1,26; 1,74) (*)	abrocitinib 200 mg	1,84 (1,10; 3,07) (*)	1,55 (0,91; 2,63)	1,25 (0,82; 1,90)	5,06 (3,45; 7,42) (*)	2,56 (1,66; 3,97) (*)	1,22 (0,79; 1,86)	1,04 (0,68; 1,58)
baricitinib 2 mg	0,81 (0,48; 1,36)	0,54 (0,33; 0,91) (*)	baricitinib 2 mg	0,84 (0,60; 1,19)	0,68 (0,46; 1,00) (*)	2,75 (1,96; 3,88) (*)	1,40 (0,93; 2,09)	0,66 (0,45; 0,98) (*)	0,57 (0,39; 0,83) (*)
baricitinib 4 mg	0,96 (0,56; 1,65)	0,65 (0,38; 1,10)	1,19 (0,84; 1,68)	baricitinib 4 mg	0,81 (0,54; 1,21)	3,27 (2,27; 4,73) (*)	1,66 (1,08; 2,54) (*)	0,79 (0,52; 1,19)	0,67 (0,45; 1,01)
dupilumab 300 mg hver anden uge	1,19 (0,77; 1,84)	0,80 (0,53; 1,22)	1,48 (1,00; 2,17) (*)	1,24 (0,82; 1,87)	dupilumab 300 mg hver anden uge	4,06 (3,40; 4,85) (*)	2,06 (1,56; 2,72) (*)	0,98 (0,82; 1,16)	0,84 (0,73; 0,96) (*)
Placebo	0,29 (0,20; 0,43) (*)	0,20 (0,13; 0,29) (*)	0,36 (0,26; 0,51) (*)	0,31 (0,21; 0,44) (*)	0,25 (0,21; 0,29) (*)	Placebo	0,51 (0,41; 0,63) (*)	0,24 (0,20; 0,29) (*)	0,21 (0,17; 0,24) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge	0,58 (0,37; 0,91) (*)	0,39 (0,25; 0,60) (*)	0,72 (0,48; 1,07)	0,60 (0,39; 0,92) (*)	0,49 (0,37; 0,64) (*)	1,97 (1,59; 2,44) (*)	tralokinumab 300 mg hver anden uge	0,47 (0,36; 0,63) (*)	0,41 (0,31; 0,53) (*)
upadacitinib 15 mg	1,22 (0,79; 1,89)	0,82 (0,54; 1,26)	1,51 (1,02; 2,23) (*)	1,27 (0,84; 1,92)	1,02 (0,86; 1,22)	4,16 (3,45; 5,02) (*)	2,11 (1,59; 2,80) (*)	upadacitinib 15 mg	0,86 (0,77; 0,95) (*)
upadacitinib 30 mg	1,43 (0,93; 2,19)	0,96 (0,63; 1,46)	1,76 (1,20; 2,59) (*)	1,48 (0,99; 2,23)	1,20 (1,04; 1,37) (*)	4,86 (4,09; 5,77) (*)	2,46 (1,87; 3,24) (*)	1,17 (1,05; 1,30) (*)	upadacitinib 30 mg

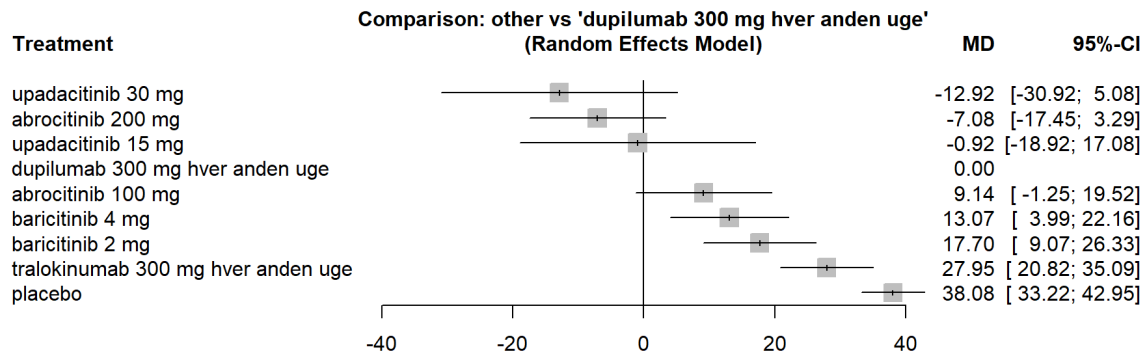
EASI cfb (%)

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling, dog 12 uger for studierne vedr. abrocitinib.





Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.



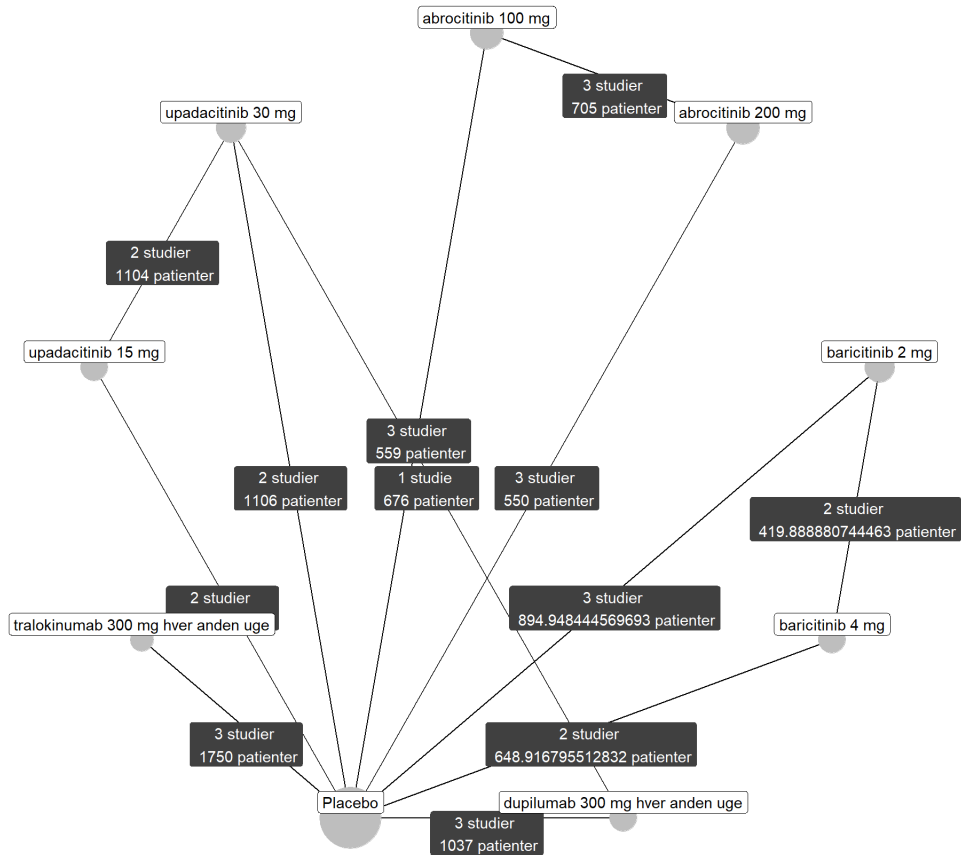
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	abrocitinib 100 mg	abrocitinib 200 mg	baricitinib 2 mg	baricitinib 4 mg	dupilumab 300 mg hver anden uge	placebo	tralokinumab 300 mg hver anden uge	upadacitinib 15 mg	upadacitinib 30 mg
abrocitinib 100 mg	abrocitinib 100 mg	16,22 (8,52; 23,91) (*)	-8,57 (-20,18; 3,05)	-3,94 (-15,90; 8,03)	9,14 (-1,25; 19,52)	-28,95 (-38,12; -19,77) (*)	-18,82 (-29,37; -8,26) (*)	10,05 (-9,55; 29,66)	22,05 (2,45; 41,66) (*)
abrocitinib 200 mg	-16,22 (-23,91; -8,52) (*)	abrocitinib 200 mg	-24,78 (-36,38; -13,18) (*)	-20,15 (-32,10; -8,21) (*)	-7,08 (-17,45; 3,29)	-45,16 (-54,32; -36,01) (*)	-35,03 (-45,57; -24,50) (*)	-6,16 (-25,76; 13,44)	5,84 (-13,76; 25,44)
baricitinib 2 mg	8,57 (-3,05; 20,18)	24,78 (13,18; 36,38) (*)	baricitinib 2 mg	4,63 (-3,57; 12,83)	17,70 (9,07; 26,33) (*)	-20,38 (-27,50; -13,26) (*)	-10,25 (-19,08; -1,42) (*)	18,62 (-0,12; 37,36)	30,62 (11,88; 49,36) (*)
baricitinib 4 mg	3,94 (-8,03; 15,90)	20,15 (8,21; 32,10) (*)	-4,63 (-12,83; 3,57)	baricitinib 4 mg	13,07 (3,99; 22,16) (*)	-25,01 (-32,68; -17,34) (*)	-14,88 (-24,16; -5,60) (*)	13,99 (-4,96; 32,94)	25,99 (7,04; 44,94) (*)
dupilumab 300 mg hver anden uge	-9,14 (-19,52; 1,25)	7,08 (-3,29; 17,45)	-17,70 (-26,33; -9,07) (*)	-13,07 (-22,16; -3,99) (*)	dupilumab 300 mg hver anden uge	-38,08 (-42,95; -33,22) (*)	-27,95 (-35,09; -20,82) (*)	0,92 (-17,08; 18,92)	12,92 (-5,08; 30,92)
placebo	28,95 (19,77; 38,12) (*)	45,16 (36,01; 54,32) (*)	20,38 (13,26; 27,50) (*)	25,01 (17,34; 32,68) (*)	38,08 (33,22; 42,95) (*)	placebo	10,13 (4,91; 15,35) (*)	39,00 (21,67; 56,33) (*)	51,00 (33,67; 68,33) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge	18,82 (8,26; 29,37) (*)	35,03 (24,50; 45,57) (*)	10,25 (1,42; 19,08) (*)	14,88 (5,60; 24,16) (*)	27,95 (20,82; 35,09) (*)	-10,13 (-15,35; -4,91) (*)	tralokinumab 300 mg hver anden uge	28,87 (10,77; 46,97) (*)	40,87 (22,77; 58,97) (*)
upadacitinib 15 mg	-10,05 (-29,66; 9,55)	6,16 (-13,44; 25,76)	-18,62 (-37,36; 0,12)	-13,99 (-32,94; 4,96)	-0,92 (-18,92; 17,08)	-39,00 (-56,33; -21,67) (*)	-28,87 (-46,97; -10,77) (*)	upadacitinib 15 mg	12,00 (-4,91; 28,91)
upadacitinib 30 mg	-22,05 (-41,66; -2,45) (*)	-5,84 (-25,44; 13,76)	-30,62 (-49,36; -11,88) (*)	-25,99 (-44,94; -7,04) (*)	-12,92 (-30,92; 5,08)	-51,00 (-68,33; -33,67) (*)	-40,87 (-58,97; -22,77) (*)	-12,00 (-28,91; 4,91)	upadacitinib 30 mg

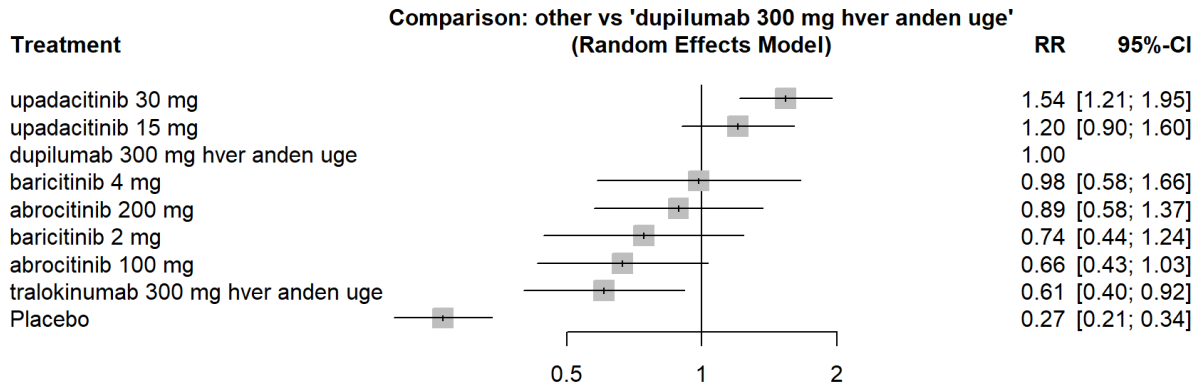


PP-NRS ≥ 4

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling, dog 12 uger for studierne vedr. abrocitinib.



Netværks-metaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksem udbredeles- og sværhedsgrad målt ved EASI efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.





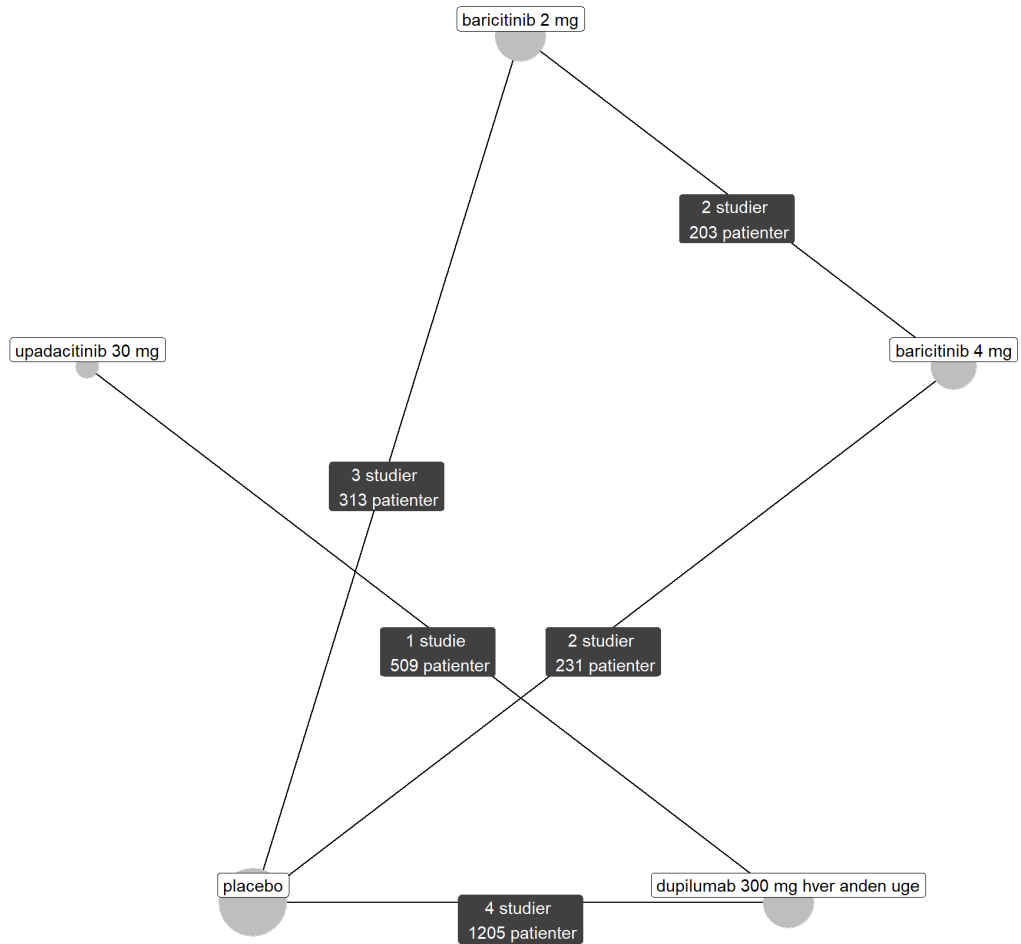
Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. *Statistisk signifikant forskel.

Intervention	abrocitinib 100 mg (ACR= 24.81 %)	abrocitinib 200 mg (ACR= 33.09 %)	baricitinib 2 mg (ACR= 27.70 %)	baricitinib 4 mg (ACR= 36.72 %)	dupilumab 300 mg hver anden uge (ACR= 37.31 %)	Placebo (ACR= 9.91 %)	tralokinumab 300 mg hver anden uge (ACR= 22.61 %)	upadacitinib 15 mg (ACR= 44.87 %)	upadacitinib 30 mg (ACR= 57.29 %)
abrocitinib 100 mg	0,00 (0,00; 0,00)	-8,28 (-12,84; -2,69)	-2,89 (-13,73; 16,34)	-11,91 (-22,88; 7,76)	-12,50 (-21,32; 1,18)	14,91 (7,41; 25,66)	2,20 (-7,36; 17,74)	-20,06 (-29,06; -5,93)	-32,48 (-41,24; -18,94)
abrocitinib 200 mg	8,28 (2,20; 15,73)	0,00 (0,00; 0,00)	5,39 (-8,96; 30,72)	-3,63 (-18,16; 22,28)	-4,22 (-15,83; 13,66)	23,19 (13,39; 37,11)	10,48 (-2,14; 30,87)	-11,78 (-23,64; 6,70)	-24,20 (-35,73; -6,51)
baricitinib 2 mg	2,89 (-9,21; 24,37)	-5,39 (-17,40; 15,82)	0,00 (0,00; 0,00)	-9,02 (-18,96; 6,48)	-9,61 (-20,73; 8,95)	17,80 (7,81; 33,41)	5,09 (-6,69; 25,59)	-17,17 (-28,45; 1,86)	-29,59 (-40,65; -11,17)
baricitinib 4 mg	11,91 (-4,33; 41,01)	3,63 (-12,50; 32,38)	9,02 (-4,16; 29,56)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,59 (-15,57; 24,68)	26,81 (13,29; 48,23)	14,11 (-1,72; 41,93)	-8,15 (-23,34; 17,73)	-20,57 (-35,47; 4,51)
dupilumab 300 mg hver anden uge	12,50 (-0,76; 33,07)	4,22 (-8,87; 24,38)	9,61 (-5,36; 34,61)	0,59 (-14,62; 26,28)	0,00 (0,00; 0,00)	27,41 (19,11; 38,08)	14,70 (2,08; 33,76)	-7,56 (-16,87; 4,84)	-19,98 (-27,84; -10,01)
Placebo	-14,91 (-17,90; -10,62)	-23,19 (-26,12; -19,02)	-17,80 (-21,37; -12,22)	-26,81 (-30,46; -21,04)	-27,41 (-29,61; -24,58)	0,00 (0,00; 0,00)	-12,71 (-15,47; -8,87)	-34,97 (-37,32; -31,88)	-47,39 (-49,54; -44,64)
tralokinumab 300 mg hver anden uge	-2,20 (-10,91; 11,97)	-10,48 (-19,10; 3,45)	-5,09 (-14,71; 11,65)	-14,11 (-23,85; 3,03)	-14,70 (-22,35; -3,15)	12,71 (6,40; 21,46)	0,00 (0,00; 0,00)	-22,26 (-30,09; -10,28)	-34,68 (-42,26; -23,26)
upadacitinib 15 mg	20,06 (3,78; 45,61)	11,78 (-4,30; 36,85)	17,17 (-1,10; 47,99)	8,15 (-10,40; 39,79)	7,56 (-3,64; 22,48)	34,97 (24,31; 48,95)	22,26 (6,72; 46,03)	0,00 (0,00; 0,00)	-12,42 (-20,21; -2,99)
upadacitinib 30 mg	32,48 (12,26; 63,73)	24,20 (4,24; 54,82)	29,59 (6,71; 67,68)	20,57 (-2,68; 59,71)	19,98 (7,90; 35,27)	47,39 (34,94; 63,29)	34,68 (15,46; 63,60)	12,42 (2,47; 24,45)	0,00 (0,00; 0,00)

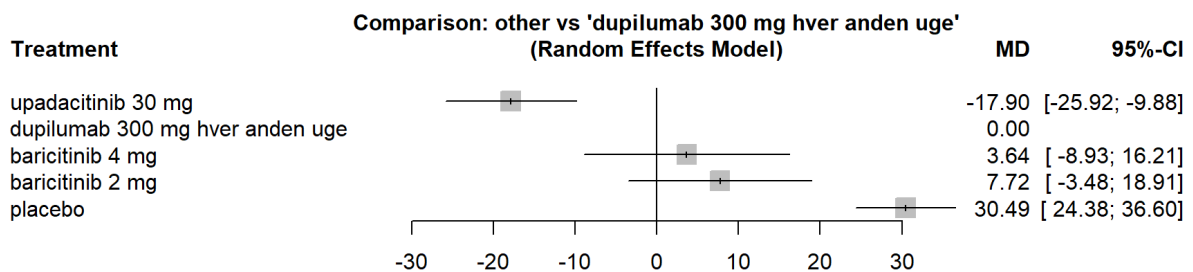


PP-NRS cfb (%)

Netværk over inkluderede studiearme. Dataindsamling efter 16 ugers behandling.



Netværks-metaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.





Tabel over absolutte forskelle (række vs. kolonne) mellem studiearme. **Statistisk signifikant forskel.*

Intervention	baricitinib 2 mg	baricitinib 4 mg	dupilumab 300 mg hver anden uge	placebo	upadacitinib 30 mg
baricitinib 2 mg	baricitinib 2 mg	4,08 (-7,31; 15,46)	7,72 (-3,48; 18,91)	-22,78 (-32,16; -13,39) (*)	25,62 (11,84; 39,39) (*)
baricitinib 4 mg	-4,08 (-15,46; 7,31)	baricitinib 4 mg	3,64 (-8,93; 16,21)	-26,85 (-37,83; -15,87) (*)	21,54 (6,63; 36,45) (*)
dupilumab 300 mg hver anden uge	-7,72 (-18,91; 3,48)	-3,64 (-16,21; 8,93)	dupilumab 300 mg hver anden uge	-30,49 (-36,60; -24,38) (*)	17,90 (9,88; 25,92) (*)
placebo	22,78 (13,39; 32,16) (*)	26,85 (15,87; 37,83) (*)	30,49 (24,38; 36,60) (*)	placebo	48,39 (38,31; 58,47) (*)
upadacitinib 30 mg	-25,62 (-39,39; -11,84) (*)	-21,54 (-36,45; -6,63) (*)	-17,90 (-25,92; -9,88) (*)	-48,39 (-58,47; -38,31) (*)	upadacitinib 30 mg



Bilag 6. Risiko for bias

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

Kombinationsterapi

Tabel 11-7. Vurdering af risiko for bias: Bieber 2021, JADE COMPARE [NCT03720470]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra protokollen: <i>A computer-generated randomization schedule will be used to assign subjects to the treatment groups using an InteractivemResponse Technology (IRT). Randomization will be administered using center-based randomly permuted blocks</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>The patients, investigators, and representatives of the sponsor were unaware of the trial-group assignments.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	Ikke muligt at vurdere pr. effektmål, men der er kun en lille andel, som ophører behandlingen: <i>Most patients (91.4%) completed 16 weeks of treatment</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle parter var blindede for gruppetildeling.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Table 11-8. Vurdering af risiko for bias: Reich 2022, JADE DARE [NCT04345367]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Random allocation of participants (1:1) to treatment groups occurred through an interactive response technology system.</i> <i>After the study site coordinator entered the protocol and participant numbers, site personnel were provided with the treatment assignment, randomisation number, and dispensable unit or container number of study intervention, which was supplied via the interactive response technology system.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Oral and injectable study interventions were dispensed into unique container numbers using an interactive response technology drug-management system at day 1 and at weeks 4, 8, 12, 16, and 20. Investigators, patients, and the sponsor were masked to treatment group assignment, and blinding was maintained throughout the 26-week treatment duration.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald: <i>At least 90% of patients completed the 26-week double-blinded treatment period. 35 (10%) patients discontinued abrocitinib, and 31 (8%) patients discontinued dupilumab.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle parter var blindede for gruppetildeling.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Tabel 11-9. Vurdering af risiko for bias: Guttman-Yassky 2019 [NCT02576938]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p><i>Patients were randomized by using an interactive response technology (IRT) system in a 4:3:3 ratio to once-daily placebo or 2-mg or 4-mg baricitinib tablets.</i></p> <p><i>PAREXEL (Waltham, MA) generated the randomization schedule and maintained the IRT. Investigators enrolled patients and dispensed interventions per assignments provided by the IRT.</i></p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p><i>Patients, investigators, and study site personnel were blinded to treatment allocation</i></p>
Manglende data for effektmål	Forbehold	<p>Relativt mange patienter ophører med behandlingen, både i placebo og interventionsgrupperne:</p> <p><i>A larger proportion of patients discontinued placebo plus a TCS (41%) than discontinued baricitinib plus a TCS (27% receiving 2 mg and 24% receiving 4 mg), including discontinuations owing to lack of efficacy (placebo, 18%; 2 mg of baricitinib, 11%; and 4 mg of baricitinib, 0%), which also tended to occur earlier</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Alle parter var blindede for gruppertildeling.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>På trods af frafald vurderes den overordnede risiko for bias at være lav</p>



Tabel 11-10. 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	Lav	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.</i> <i>Double-blind investigational product tablets.</i> <i>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	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Tabel 11-11. Vurdering af risiko for bias: Reich 2020, BREEZE-AD 7 [NCT03733301]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Patients were randomly allocated 1:1:1 by computer-generated random sequence to placebo (n = 109), 2 mg of baricitinib (n = 109), or 4 mg of baricitinib (n = 111).</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Double-blind investigational product tablets were provided to patients at each visit</i>
Manglende data for effektmål	Lav	<i>Lavt frafald: Of 378 patients screened, 329 patients (mean [SD] age, 33.8 [12.4] years; 216 [66%] male) were randomized, and 309 patients (94%) completed the study</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Tabel 11-12. Vurdering af risiko for bias: De Bruin-Weller 2018 LIBERTY AD CAFÉ NCT02755649 [28].

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Computergenereret randomisering via et centralt interaktivt response system. Der stratificeres på baggrund af baseline IGA og tidligere CSA-eksponering. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbelt-blindet. Analyser foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Patienter, der modtog rescue-medicin, blev betegnet 'nonresponders'. Kontinuerlige effektmål blev analyseret ved brug af multipel imputering i ANCOVA. Data for nonresponders blev sat til missing og imputeret via multipel imputering. Andel, der anvendte rescue-behandling, var 18 % i placebo-armen og 4 % i dupilumab-armen i uge 16.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie. Personale, der undersøgte dupilumabs effekt (investigators og study personal), var også blindet indtil præspecificeret tidspunkt for afblænding. Uafhængig monitorering af sikkerhedsdata (independent data monitoring committee (IDMC)).
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.



Tabel 11-13. Vurdering af risiko for bias: Blauvelt et al., 2017, CHRONOS, NCT02260986 [29]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Computergenereret randomisering via et centralt interaktivt response-system. Der stratificeres på baggrund af baseline IGA og region. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbelt-blindet. Analyser af binære effektmål blev foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Patienter, der modtog rescue-medicin eller forlod studiet, blev betegnet 'nonresponders'. Kontinuerlige effektmål blev analyseret ved brug af multipel imputering i ANCOVA. Data for nonresponders blev sat til missing og imputeret via multipel imputering. Andel, der anvendte rescue-behandling, var 52 % i placebo-armen og 16 % i dupilumab-armen i uge 52.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie. Personale, der undersøgte dupilumabs effekt (<i>investigators og study personal</i>), var også blindet indtil præspecificeret tidspunkt for afblænding.
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 overordnet set lav risiko for bias.



Table 11-14. Vurdering af risiko for bias: Silverbe[29] et al., 2021, ECZTRA 3, NCT03363854 [30]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Computergenereret randomiseringsproces. Der stratificeres på baggrund af baseline IGA og region. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbelt-blindet.
Manglende data for effektmål	Lav	For binære effektmål blev patienter, der modtog rescue-behandling eller forlod studiet, betegnet som 'nonresponders'. For kontinuerlige effektmål blev data for patienter, der modtog rescue-behandling eller forlod studiet, ekskluderet. Andel, der anvendte rescue-behandling, var 10 % i placebo-armene og 3 % i tralokinumab-armene i uge 16.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie. Personale, der undersøgte dupilumabs effekt (investigators), var blindet.
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 overordnet set lav risiko for bias.



Tabel 11-15. Vurdering af risiko for bias: Leo Pharma, 2020, ECZTRA 7, NCT03761537 (vurderet på baggrund af virksomhedens ansøgning, studieprotokollen og clinicaltrials.gov)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Computergenereret randomiseringsproces. Der stratificeres på baggrund af tidligere CSA-forbrug, om patienterne var tyskere samt baseline IGA. Baslinekarakteristikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbelt-blindet for patienter og personale som administrerede eller vurderede studiet. Præparatet blev dog givet af en ublindt sundhedsprofessionel, da man kunne se forskel på placebo vs. tralokinumab.
Manglende data for effektmål	Lav	For binære effektmål blev patienter, der modtog rescue-behandling eller forlod studiet, betegnet som 'nonresponders'. For kontinuerlige effektmål blev patienter, der modtog rescue-behandling eller forlod studiet, sat til missing. Andel, der anvendte rescue-behandling, var 14 % i placebo-armene og 6 % i tralokinumab-armene i uge 16.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie. Personale, der undersøgte dupilumabs effekt (<i>investigators</i>), var blindet.
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 overordnet set lav risiko for bias.



Table 11-16. Vurdering af risiko for bias: Reich 2021, Ad-Up [NCT03568318]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomisation was done using an interactive response technology system according to a schedule generated by statisticians at AbbVie.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Study investigators, study site personnel, and patients remained masked to treatment allocation throughout the study: upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg, and placebo tablets were identical in appearance to maintain blinding.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald: <i>287 (96%) of 300 patients in the upadacitinib 15 mg plus topical corticosteroids group, 287 (97%) of 297 patients in the upadacitinib 30 mg plus topical corticosteroids group, and 280 (92%) of 304 patients in the placebo plus topical corticosteroids group completed 16 weeks of treatment.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Blindet studie
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Bilag 7. CINeMA (kvalitet af evidensen)

Kvaliteten af evidensen for 16 ugers behandling med lægemidlerne i kombination med TCS er vurderet ved CINeMA for hvert effektmål. Herunder fremgår vurderingen for det kritiske effektmål eksemudbredelses- og sværhedsgrad, målt ved EASI 75. Resten af vurderingerne er tilgængelige ved henvendelse til Medicinrådets sekretariat.

Tablet 11-17 Vurdering af kvaliteten af evidensen vedr. effektmålet eksemudbredelses- og sværhedsgrad, målt ved EASI 75 (andel, som opnår mindst 75 % forbedring) efter 16 ugers behandling

Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
abrocitinib 100 mg + TCS: abrocitinib 200 mg + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
abrocitinib 100 mg + TCS: dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	High	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for dupilumab. Det er dog kun en marginal overskridelse, hvorfor tiltroen til sammenligningen ikke nedgraderes.
abrocitinib 100 mg + TCS: placebo + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
abrocitinib 200 mg + TCS: dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	2	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede heterogenitet ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
abrocitinib 200 mg + TCS: placebo + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
baricitinib 2 mg + TCS: baricitinib 4 mg + TCS	3	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	High	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for baricitinib 4 mg. Det er dog kun en marginal overskridelse, hvorfor tiltroen til sammenligningen ikke nedgraderes.
baricitinib 2 mg + TCS: placebo + TCS	3	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
baricitinib 4 mg + TCS: placebo + TCS	3	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS: placebo + TCS	3	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
placebo + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	2	No concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
placebo + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
placebo + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
upadacitinib 15 mg + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	1	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
abrocitinib 100 mg + TCS: baricitinib 2 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for abrocitinib. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
abrocitinib 100 mg + TCS: baricitinib 4 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for abrocitinib. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
abrocitinib 100 mg + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
abrocitinib 100 mg + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel i begge retninger. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
abrocitinib 100 mg + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for upadacitinib. Konfidensintervallet er meget bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
abrocitinib 200 mg + TCS: baricitinib 2 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
abrocitinib 200 mg + TCS: baricitinib 4 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede heterogenicitet ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
abrocitinib 200 mg + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
abrocitinib 200 mg + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for abrocitinib. Konfidensintervallet er bredt. Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet et niveau for unøjagtighed og heterogenicitet.
abrocitinib 200 mg + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for upadacitinib. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
baricitinib 2 mg + TCS: dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes et niveau for heterogenitet.
baricitinib 2 mg + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
baricitinib 2 mg + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede heterogenicitet ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
baricitinib 2 mg + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
baricitinib 4 mg + TCS: dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for dupilumab. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
baricitinib 4 mg + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
									Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Der nedgraderes ikke yderligere for heterogenitet.
baricitinib 4 mg + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt. Det overskrider ikke 1, men den mindste klinisk relevante forskel til fordel for upadacitinib. Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet et niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
baricitinib 4 mg + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede heterogenitet ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS: tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel i begge retninger. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.



Comparison	Number of studies	Within study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet overskrider 1 og den mindste klinisk relevante forskel til fordel for upadacitinib. Konfidensintervallet er bredt, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS: upadacitinib 15 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS: upadacitinib 30 mg + TCS	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low	For studierne vedr. tralokinumab er evidensen indirekte, da den lokalbehandling, der gives, ikke er tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor nedgraderes to niveauer for indirekte evidens.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk