

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



Om Medicinrådet

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå. Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under Metoder og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der beskriver, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 10. december 2020

Ikrafttrædelsesdato 10. december 2020

Dokumentnummer 100902

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 10. december 2020



Indhold

1.	Begreber og forkortelser	4
2.	Introduktion	5
2.1	Atopisk eksem	5
2.2	Nuværende behandling	6
2.2.1	Lokalbehandling	6
2.2.2	Systemisk behandling	7
2.3	Baricitinib	8
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
3.2	Effektmål	9
3.2.1	Kritiske effektmål	11
3.2.2	Vigtige effektmål	12
4.	Litteratursøgning	13
5.	Databehandling og -analyse	14
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning	15
9.	Referencer	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11.	Versionslog	18



1. Begreber og forkortelser

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



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Eli Lilly, som ønsker, at Medicinrådet vurderer baricitinib (Olumiant®) til voksne ≥ 18 år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 10. juli 2020. Baricitinib fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 17. september 2020 og fik den endelige EC godkendelse til atopisk eksem den 19. oktober 2020.

2.1 Atopisk eksem

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

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

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

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

- 1. Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. SCORAD indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel, mens EASI kan vurderes objektivt. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72).
- 2. Vurdering foretaget af patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens livskvalitet, mens POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM). Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. Dette er især vigtigt 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. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.



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

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

Fagudvalget anslår, at der siden Medicinrådets anbefaling af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem er der opstartet ca. 250 patienter i behandling.

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

2.2 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende stoffer 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 [1]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele.

2.2.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andetvalg, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet



bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. Som tillægsbehandling til lokalbehandling kan lysterapi benyttes [2]. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. Adherence er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, specielt under vedligeholdelsesbehandlingen hvor eksemet er i ro, og det kan medføre, at patienten glemmer de daglige smøringer, og at lokalbehandlingen dermed mister effekt. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI.

2.2.2 Systemisk behandling

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

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

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

Af de systemiske behandlinger vil methotrexat eller azathioprin som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin være et bedre behandlingsalternativ. Ciclosporin er, ligesom for kronisk eksem, også effektivt ved akut svær opblussen, da det har en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling. Dette gælder også for området omkring hoved og hals, som ellers kan være svære at opnå respons på. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år pr. levetid.

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



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

2.3 Baricitinib

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

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

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

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

Der anbefales blodprøver før opstart, efter 12 uger og rutinemæssigt efterfølgende, det vil sige i forbindelse med klinisk kontrol typisk hver 3. måned.

Baricitinib bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneder [2].

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

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

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med



(komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller ikke er kandidater til de øvrige systemiske behandlinger.

Intervention

Baricitinib tablet af 4 mg én gang dagligt.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

Komparator

Dupilumab, subkutan injektion:

- Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.



Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala	10 procentpoint
			Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	10 procentpoint
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på POEM-skala	3 point
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	2 procentpoint
			Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader	
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på DLQI-skala	4 point
Kløe	<i>Vigtigt</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på numerical rating scale (NRS)	3 point
Episoder med opblussen	<i>Vigtigt</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen i en periode på 16 uger	10 procentpoint

* For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.



3.2.1 Kritiske effektmål

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad

For patienter med moderat til svær atopisk eksem er symptomerne stærkt generende. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad at være et kritisk effektmål. Eksemudbredelses- og sværhedsgrad ønskes vurderet ved både EASI og SCORAD, da de tilsammen giver fyldestgørende information om effektmålet.

Eczema Area and Severity Index (EASI): EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. EASI anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13].

Til måling af effekt bruges eksempelvis EASI-75, som er andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på skalaen. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Der er ikke angivet faste retningslinjer for, hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient, og at andelen af patienter, der opnår en sådan reduktion, giver information om effekten af en behandling på udbredelse og sværhedsgrad af eksemet. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være mindste klinisk relevante forskel for EASI-75.

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

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Fagudvalget vurderer, at eksemudbredelses- og sværhedsgrad også bør vurderes ud fra patientens perspektiv for at få fyldestgørende information om effektmålet. Derfor ønskes også data opgjort ved Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), som omfatter, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af



dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, at være et kritisk effektmål.

POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de objektive scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [10]. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 [11] i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Bivirkninger (adverse reactions)

En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Fagudvalget vurderer, at det er kritisk effektmål.

Bivirkninger ønskes opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes af fagudvalget til 2 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméet for lægemidlet.

Virkningsmekanismen ved baricitinib er ny indenfor behandling af atopisk eksem. Derfor er fagudvalget særligt opmærksomt på, om der forekommer langtidsbivirkninger og ønsker en opgørelse over dette.

Livskvalitet

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

3.2.2 Vigtige effektmål

Kløe

For patienter med moderat til svær atopisk eksem er kløe typisk det mest generende symptom. Derfor mener fagudvalget, at dette bør vurderes selvstændigt som et vigtigt effektmål.



Peak pruritus numeric rating scale (NRS) er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [12]. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. Mindste klinisk relevante forskel er rapporteret i litteraturen til at være 2-3 point for voksne [13]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. Fagudvalget vurderer derfor, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Episoder med opblussen

Opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling. Episoder med opblussen er desuden generende for patienterne. Episoder med opblussen måles over en tidsperiode på f.eks. 3 måneder, hvorimod tilsvarende information om symptomforværring i spørgeskemaerne gælder en kortere tidsperiode. Fagudvalget ønsker information om behandlingseffekten over en længere periode og mener derfor, at dette bør vurderes selvstændigt som et vigtigt effektmål.

Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen.

4. Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere studier, hvor baricitinib er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Medicinrådet har fundet følgende studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning mellem baricitinib og dupilumab:

- BREEZE-AD 7, NCT03733301 (baricitinib i kombination med topikal corticosteroid vs. placebo i kombination med topikal corticosteroid)
- LIBERTY AD CHRONOS (dupilumab i kombination med TCS vs. placebo i kombination med TCS)
- LIBERTY AD CAFE (dupilumab i kombination med TCS vs. placebo i kombination med TCS)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldttekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).



5. Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne. Herunder ønskes en redegørelse for hvilke behandlinger patienterne i studierne har fået tidligere.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendix 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.



6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet angiver, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for hvilke blodprøver der skal tages ved opstart og monitorering.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning på området.



9. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsladet/2010/maanedslad_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
4. Chee A, Branca L, Jeker F, Vogt DR, Schwegler S, Navarini A, et al. When life is an itch: What harms, helps, and heals from the patients' perspective? Differences and similarities among skin diseases. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
7. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
8. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–45.
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Carolyn R. Charman, BM, BCH, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
11. 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(1):99–106.
12. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502–7.
13. 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.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Gabrielle Randskov Vinding Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Har ikke specialet	Region Nordjylland
Kan ikke udpege	Region Midtjylland
Evy Paulsen Overlæge	Region Syddanmark
Kati Hennele Kainu Overlæge	Region Hovedstaden
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Emma Johanna Svedborg Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. december 2020	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk