

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

*Direkte indplacering af abrocitinib til patienter
fra 12-17 år*

Tillæg



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 rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge, 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.

Medicinrådet udarbejder tillæg til behandlingsvejledninger, hvis nye lægemidler bliver godkendt til området, eller ved indikationsudvidelser.

Medicinrådets behandlingsvejledning, eventuelle tillæg og en eventuel omkostningsanalyse kan danne 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	6. maj 2024
-------------------------	-------------

Ikrafttrædelsesdato	6. maj 2024
----------------------------	-------------

Dokumentnummer	186970
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Abrocitinib (Cibinqo)
Indikation	Moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år, som er kandidater til systemisk behandling (Dette tillæg angår indikationsudvidelsen til aldersgruppen 12-17 år)
Lægemiddelfirma	Pfizer Europe
ATC-kode	D11AH08

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	23. februar 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	23. februar 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	5. april 2024
Rådets godkendelse af tillæg	3. maj 2024
Sagsbehandlingstid	48 dage (9 uger og 3 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	6
1.1	Abrocitinib.....	8
2.	Metode	8
3.	Resultater	9
3.1	Studie- og populationskarakteristik - abrocitinib.....	9
3.2	Databehandling og analyse.....	13
3.3	Resultater pr. effektmål	14
3.3.1	Eksemudbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)	14
3.3.2	Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret (vigtigt).....	17
3.3.3	Kløe (kritisk)	19
3.3.4	Livskvalitet (vigtigt)	22
3.3.5	Bivirkninger (kritisk)	24
3.3.6	Risiko for bias	24
3.3.7	Fra evidens til anbefaling	25
3.4	Andre overvejelser	25
3.5	Øvrige forhold	25
4.	Referencer	27
5.	Sammensætning af fagudvalg	28
6.	Versionslog	29
7.	Bilag 1. Netværksgrafer	30
9.	Bilag 2. Risiko for bias	33

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. maj 2024



Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af atopisk eksem

Tabel 0-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter ≥ 12 år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til, men ikke allerede er i behandling med, disse lægemidler

Lægemiddel	
Anvend til mindst 80 % af populationen*	Dupilumab 300 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt.~ Lebrikizumab 250 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 500 mg). Forlængelse af doseringsintervallet til hver fjerde uge anbefales ved god effekt, jf. indikationen. Tralokinumab 300 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt, jf. indikationen.§
Overvej	Abrocitinib# 100 mg eller 200 mg tablet 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 100 mg 1 gang dagligt ved god effekt, eller dosisøgning til 200 mg 1 gang dagligt ved utilstrækkeligt respons. Upadacitinib 15 mg tablet 1 gang dagligt. Dosisøgning til 30 mg 1 gang dagligt ved behov.
Anvend ikke rutinemæssigt	Baricitinib^ 4 mg tablet 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. For de resterende 20 %, hvor førstevalget ikke er den bedste behandlingsmulighed på grund af fx behov for effekt i løbet af uger, tidligere øjenrelaterede bivirkninger samt ansigtseksem, kan lægemidler inden for både anvend, overvej og anvend ikke rutinemæssigt benyttes.

~Dupilumab har, jf. EMAs produktresumé, indikation til administration hver 2. uge. Forlængelse af doseringsintervallet 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.

#100 mg anbefales til patienter under 18 år og kropsvægt under 59 kg, samt patienter med forhøjet risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet. For unge patienter med en kropsvægt på mindst 59 kg kan startdosis på enten 100 mg eller 200 mg være passende.

^Kun til patienter på 18 år eller ældre.



Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CDLQI:	<i>Childrens Dermatology Life Quality Index</i>
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
IL-4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
JAK:	Januskinase (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS:	<i>Peak pruritus numeric rating scale</i>
s.c.:	Subkutan
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af ansøgning fra Pfizer Europe (herefter omtalt som virksomheden) vedr. vurdering af abrocitinib på baggrund af indikationsudvidelsen til patienter i alderen 12-17 år. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af abrocitinib til aldersgruppen i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år, hvor abrocitinib til voksne allerede var indplaceret.

Det kliniske spørgsmål i Medicinrådets behandlingsvejledning er:

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 en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin)?

Population

Patienter i alderen 12 år og opefter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling (dvs. utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling), og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin).

Optimeret lokalbehandling er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og topikale glukokortikoider (TCS) eller topikale calcineurininhibitorer (TCI). Tilstrækkelig effekt svarer til mindst 75 % forbedring på *Eczema Area and Severity Index* (EASI 75). Delvist respons svarer til EASI 50 og samtidig forbedring i livskvalitet (mindst 4 point på *Dermatology Life Quality Index*, DLQI).

I dansk klinisk praksis fortsættes lokalbehandling ved opstart af systemisk behandling.

Komparator

Abrocitinib sammenlignes med placebo og lægemidlerne i Tabel 1.1. Lebrikizumab, dupilumab og tralokinumab er interleukin (IL)-hæmmere, og abrocitinib, baricitinib og upadacitinib er Januskinase (JAK)-hæmmere. Alle behandlinger gives i tillæg til behandling med TCS (der er dog forskelle på TCS-behandlingen mellem studierne).

Tabel 1.1. Komparatorer

Lægemiddel	Dosis
Baricitinib	4 mg 1 gang dagligt
Baricitinib	2 mg 1 gang dagligt
Dupilumab	300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Vedligeholdelsesdosis ved god effekt: 300 mg hver 4. uge
Lebrikizumab	250 mg hver 2. uge (opstartsdosis 500 mg). Vedligeholdelsesdosis 250 mg hver 4. uge



Lægemiddel	Dosis
Tralokinumab	300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Vedligeholdelsesdosis ved god effekt: 300 mg hver 4. uge
Upadacitinib	30 mg 1 gang dagligt
Upadacitinib	15 mg 1 gang dagligt

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.2.

Tabel 1.2. 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 [1]
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.	
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 [2]
Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, uge 16	Vigtigt	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point [1]
Livskvalitet, uge 16	Vigtigt	DLQI ≥ 4 : andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline	10 %-point
		DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	4 point [17]

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



1.1 Abrocitinib

Abrocitinib (Cibinqo) har EMA-indikation til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), som er kandidater til systemisk behandling. Det er ikke godkendt til andre indikationer, men blev i 2023 anbefalet af Medicinrådet til aldersgruppen fra 18 år.

Abrocitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af enzymet Januskinase (JAK1). Abrocitinib kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem. Abrocitinib administreres i tabletform, og den anbefalede startdosis er 100 mg eller 200 mg én gang dagligt baseret på den enkelte patients karakteristika jf. Tabel 1.3. Abrocitinib er ikke et *orphan drug*, og det har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA.

Tabel 1.3. Dosering af abrocitinib som angivet i EMAs produktresumé [3]

Startdosis 100 mg pr dag anbefales til patienter:	Startdosis 200 mg pr dag kan være passende til patienter:
<ul style="list-style-type: none">• På 65 år eller derover• Under 18 år og kropsvægt under 59 kg• Med forhøjet risiko for VTE, MACE og malignitet*.	<ul style="list-style-type: none">• Under 18 år og kropsvægt over 59 kg• Som ikke har forhøjet risiko for VTE, MACE eller malignitet• Med høj sygdomsbyrde
Hvis patienten ikke responderer tilfredsstillende på 100 mg, kan dosis øges til 200 mg.	Så snart sygdommen er under kontrol, skal dosis reduceres til 100 mg. Hvis sygdomskontrol ikke kan opretholdes efter dosisreduktion, kan 200 mg overvejes.
Som vedligeholdelsesbehandling bør den laveste effektive dosis gives	
Behandlingsophør skal overvejes, hvis der ikke er tegn på effekt efter 24 uger	

VTE, venøs tromboemboli; MACE, alvorlige kardiovaskulære hændelser

* bør ikke anvendes til patienter med kendte risikofaktorer, såfremt anden mulig behandling er tilgængelig

EMA angiver særlige populationer, hvor startdosis bør være 50 eller 100 mg, baseret på lægens vurdering (ved komorbiditet, der medfører øget risiko for bivirkninger til abrocitinib, ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-60. Ved $GFR \leq 30$ dog altid 50 mg), og ved behandling med andre lægemidler, som kan medføre interaktion). Medicinrådet bemærker, at dette ikke er understøttet af data, hvor abrocitinib 50 mg er undersøgt.

2. Metode

Virksomheden har indsendt dokumentation i form af publicerede data, der kan anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Virksomhedens ansøgning henviser til den primære publikation af et klinisk studie af abrocitinib (JADE TEEN), hvor abrocitinib gives i kombination med lokalbehandling, i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.



I publikationen rapporteres de fleste effektmål fra Tabel 1.2. Der er ikke indsendt data for DLQI ≥ 4 , da dette effektmål ikke er opgjort i studiet. Der er en sekundær publikation, hvor livskvalitet er opgjort som *Childrens Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) ≥ 6 . Medicinrådet har medtaget data for dette effektmål som supplerende information, men data indgår ikke i analyserne, da den mindste klinisk relevante forskel for CDLQI er 6, mens den for DLQI er 4.

Virksomheden har desuden indsendt data for sikkerhed fra et opfølgingsstudie, JADE EXTEND.

Medicinrådet har foretaget de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem abrocitinib og komparatorerne (se afsnit 3.2 Databehandling og analyse).

3. Resultater

Denne vurdering tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning, hvor studie- og baselinekarakteristik for komparatorer fremgår. Produktresuméer for abrocitinib og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning, er også anvendt.

3.1 Studie- og populationskarakteristik - abrocitinib

Evidensgrundlaget for abrocitinib er det kliniske studie JADE TEEN samt opfølgingsstudiet JADE EXTEND. Medicinrådet har anvendt to publikationer med data fra JADE TEEN, jf. Tabel 3.1, samt sikkerhedsdata fra JADE EXTEND.

Tabel 3.1. Oversigt over JADE TEEN og anvendte publikationer

Studienavn [NCTnummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
JADE TEEN [NCT03796676]	Patienter (12-17 år) med moderat til svær atopisk eksem (defineret som $\geq 10\%$ BSA; IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 16 og PP-NRS ≥ 4 ved baseline)	Abrocitinib 200 mg 1 gang dagligt + TCS	Placebo + TCS	Uge 12: EASI75, EASI, POEM, PP-NRS ≥ 4 , PP-NRS, DLQI
Eichenfield 2021		Abrocitinib 100 mg 1 gang dagligt + TCS		CDLQI ≥ 6
JADE TEEN [NCT03796676]				
Cork 2021				
JADE EXTEND [NCT03422822]				Uønskede hændelser

BSA, Body Surface Area; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Score; TCS, topical corticosteroid (local behandling med steroidcreme); POEM, DLQI, Dermatology Life Quality Index; CDLQI, Childrens Dermatology Life Quality Index

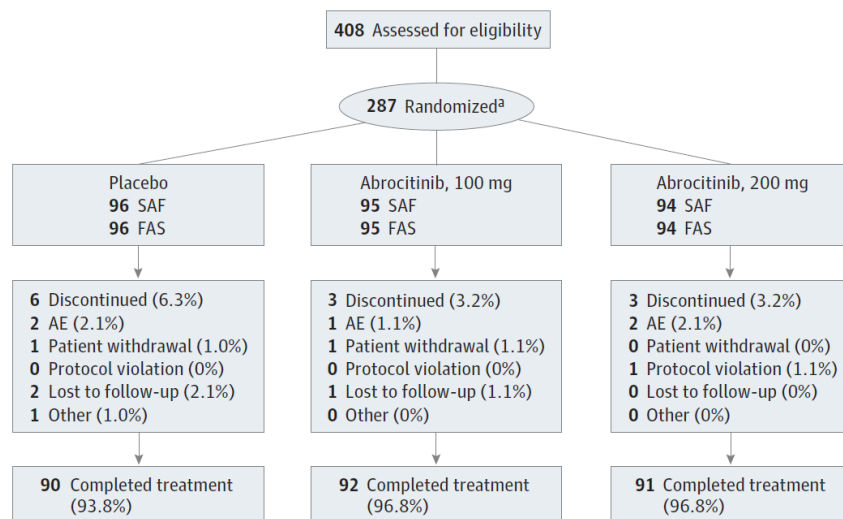


JADE TEEN

JADE TEEN er et fase 3 randomiseret, placebokontrolleret, dobbelt-blindet, multicenter studie. Patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage abrocitinib 200 mg (n=94), abrocitinib 100 mg (n=95) eller placebo (n=96) én gang dagligt i 12 uger i kombination med lokal steroid behandling:

- Fugtighedscreme to gange dagligt
- Medium-potent TCS (triamcinolone acetonide 0,1 % creme or fluocinolone acetonide 0,025 % ointment) en gang dagligt på områder med aktive læsioner
- Lav-potent (hydrocortisone 1 % creme) TCS, TCI, eller phosphodiesterase 4-hæmmer (crisaborole) en gang dagligt på områder med aktive læsioner og tynd eller atrofisk hud (ansigt, hals, i hudfolder, og genitale områder)
- Lokalbehandlingen blev påbegyndt efter baseline og anvendt indtil kontrol af de aktive læsioner (clear/almost clear), efterfulgt af syv dages behandling efter opklaring
- Patienterne fik dækket udgifterne til lokalbehandling (både fugtighedscreme og steroidcreme)
- Det blev ikke opgjort, hvor meget lokalbehandling patienterne brugte i studieperioden.

I alt blev 285 patienter randomiseret, jf. Figur 1.



SAF, Safety Analysis Set; FAS, Full Analysis Set

^aTo patienter, som blev randomiseret til abrocitinib 200 mg blev ikke behandlet (årsag ikke angivet) og er ikke inkluderet i analyserne.

Figur 1. Flowchart i JADE TEEN



Sample size blev udregnet baseret på Fisher exact test for sammenligning af frekvenser. Familywise type 1 error rates blev anvendt til test af co-primære og key-sekundære endepunkter ved brug af 5 % sekventiel Bonferroni-based procedure. Test af alle andre sekundære endepunkter blev foretaget ved et nominal 5 % signifikans niveau og var ikke kontrolleret for multiplicitet. Patienter som permanent udgik af studiet, blev defineret som non-responders ved alle besøg efter ophør for alle binære endepunkter.

Patienter, der kunne indgå i studiet, var 12-17 år, havde en EASI-score på mindst 16, Investigator's Global Assessment score på mindst 3, eksemudbredelse på mindst 10 % af kroppen og en sygehistorik med utilstrækkeligt respons på TCS, som var givet i fire sammenhængende uger eller længere, indenfor seks måneder før screening, eller have været i systemisk behandling eller være kandidater til systemisk behandling. Derudover var dokumenteret immunitet mod varizella-zoster virus påkrævet for inklusion.

Patienter med betydelige psykiatriske lidelser eller med nuværende eller tidligere tilstande, der var forbundet med trombocytopeni, koagulopati, blodplade dysfunktion eller dissemineret herpes var udelukket fra deltagelse; patienter med tidligere herpes labialis kunne deltage. Tidligere behandlinger for atopisk eksem (fx biologiske terapier, herunder dupilumab, immunsuppressive lægemidler og medicinske topikale terapier) skulle udvaskes før studiestart.

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Baselinekarakteristika for patienter inkluderet i JADE TEEN

	Placebo + TCS (N = 96)	Abrocitinib 100 mg + TCS (N = 95)	Abrocitinib 200 mg + TCS (N = 94)
Alder, median (interkvartil spænd)	14 (13,5-16,5)	16 (14-17)	15 (13-16)
Kvinder, n (%)	52 (54,2)	50 (52,6)	38 (40,4)
Etnicitet, n (%)*			
Hvide	56 (58,3)	52 (54,7)	52 (55,3)
Asiater	32 (33,3)	31 (32,6)	31 (33,0)
Sorte/ afroamerikanere	3 (3,1)	9 (9,5)	5 (5,3)
Tidligere medicinsk behandling, n (%)			
Ethvert præparat	95 (99,0)	95 (100,0)	92 (97,9)
Lokalbehandling	71 (74,0)	68 (71,6)	70 (74,5)
Systemisk ± lokalbehandling	24 (25,0)	27 (28,4)	22 (23,4)
Dupilumab	1 (1,0)	1 (1,1)	1 (1,1)
Tid (år) siden atopisk eksem diagnose, gennemsnit (SD)	10,5 (4,8)	9,8 (5,4)	9,7 (5,3)



	Placebo + TCS (N = 96)	Abrocitinib 100 mg + TCS (N = 95)	Abrocitinib 200 mg + TCS (N = 94)
EASI, gennemsnit (SD)	29,2 (12,7)	31,0 (12,8)	29,5 (12,2)
Værste kløe NRS, gennemsnit (SD)	7,2 (1,7)	7,0 (1,8)	6,8 (2,0)
BSA-påvirket, gennemsnit (SD)	45,8 (22,4)	51,2 (21,7)	48,7 (21,7)
DLQI, gennemsnit (SD)	14,0 (6,7)	14,3 (6,1)	13,6 (7,0)
POEM, gennemsnit (SD)	19,8 (5,9)	19,5 (6,4)	19,2 (6,2)

BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerisk rangskala 0-10; POEM, Patient oriented eczema measures; TCS, topical corticosteroids.

*Ikke alle er oplyst

Medicinrådets vurdering af studie og population

I dansk klinisk praksis igangsættes systemisk behandling først ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling. Desuden skal patienterne have afprøvet mindst én systemisk behandling eller ikke tåle systemisk behandling, før behandling med en IL-hæmmer eller JAK-hæmmer igangsættes, altid med fortsat lokalbehandling. Dermed vil størstedelen af patienter i dansk klinisk praksis tidligere have fået systemisk behandling og alle have fået lokalbehandling. Omkring en fjerdedel af patienterne i JADE TEEN har tidligere fået systemisk behandling (\pm lokalbehandling), og ca. 75 % har tidligere fået lokalbehandling. I de øvrige studier, som rapporterer andelen med tidligere systemisk behandling, har knap halvdelen af studipopulationen 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. Det er uvist, om det samme gælder ved tidligere lokalbehandling. Disse forhold kan trække resultaterne fra JADE TEEN (og de øvrige studier med en mindre andel, som tidligere har fået systemisk behandling) mod en overestimering i forhold til effekten i dansk praksis. Det kan ikke afgøres, om det har betydning for sammenligningen mellem lægemidlerne, da andelen, der tidligere har fået systemisk behandling, ikke er opgjort for alle studier.

Lokalbehandlingen i studiet svarer til dansk klinisk praksis, og størstedelen af de øvrige studier i behandlingsvejledningen, hvad angår TCS og TCI. I studiet kan også anvendes phosphodiesterase 4-hæmmer (crisaborole), som er amerikansk standard, men ikke markedsføres i Danmark. Det anvendes i studiet ligesom lav-potent TCS eller TCI, og forventes derfor ikke at have stor betydning for den samlede effekt. I studiet var det påkrævet, at patienterne påførte fugtighedscreme to gange dagligt, hvilket formentlig er mere end de fleste patienter i dansk klinisk praksis anvender. Dette kan være med til at øge effekten i placebogruppen.

Sammenligning mellem populationen i JADE TEEN ved baseline og danske patienter med moderat til svær atopisk eksem kompliceres af, at data for danske patienter er rapporteret som median og interkvartil spredning [4], hvorimod JADE TEEN primært



rapporterer gennemsnit og standard deviation. Den gennemsnitlige grad af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved EASI er i JADE TEEN ca. 30, mens medianen for EASI-score hos patienter i dansk klinisk praksis er på ca. 19. Den gennemsnitlige intensitet af kløe er i JADE TEEN omkring 7, mens medianen for intensitet af kløe hos patienter i dansk klinisk praksis er 8. Gennemsnittet for livskvalitetsmålingen i JADE TEEN ved baseline er ca. 14, og i dansk klinisk praksis er medianen 13,0.

I JADE TEEN indgik en højere andel af asiater sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis [4]. I studier af komparatorerne indgår ligeledes populationer, som ikke helt afspejler patienter i dansk praksis. Hudfarve og etnicitet kan have betydning for eksem mønstret, men behandlingsresponsen afviger ikke væsentligt fra andre etniske grupper. Knap halvdelen af patienterne i JADE TEEN er kvinder, mens 38 % er kvinder i dansk klinisk praksis [4].

Medicinrådet vurderer, at effektmålene i JADE TEEN overordnet svarer til effektmålene i behandlingsvejledningen og de inkluderede studier.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at studiet er tilstrækkeligt i overensstemmelse med de øvrige studier i behandlingsvejledningen til, at det kan indgå i en netværksmetaanalyse. Der er uoverensstemmelser mellem studiepopulation og patienter i dansk klinisk praksis, men Medicinrådet vurderer, at resultaterne i tilstrækkelig grad kan overføres til danske forhold.

3.2 Databehandling og analyse

Da der ikke findes direkte sammenligninger af abrocitinib til aldersgruppen og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse (netværksmetaanalyse) på baggrund af data for abrocitinib og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning for atopisk eksem. Abrocitinib er sammenlignet med de andre biologiske og targeterede syntetiske lægemidler med dupilumab som referencebehandling. Dupilumab blev valgt som referencebehandling i behandlingsvejledningen, fordi dupilumab blev godkendt først og var den mest anvendte behandling, da behandlingsvejledningen blev udarbejdet.

På baggrund af resultaterne (p-scores og relative og absolutte forskelle) fra netværksmetaanalysen samt beskrivelse af sikkerhed ved lægemidlerne vurderes det, hvordan behandlingsrækkefølgen bør være. En P-score kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler. En forskel mellem effektestimater vurderes klinisk relevant, hvis forskellen er statistisk signifikant og samtidig lige så stor eller større end mindste klinisk relevante forskel defineret i Tabel 1.. Opfølgningstiden for de data, der indgår i netværksmetaanalysen, er 16 uger (dog 12 uger for data vedr. abrocitinib). Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, ses i Bilag 1. .



3.3 Resultater pr. effektmål

3.3.1 Eksemudbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)

Effektmålet 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.

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.

EASI75

Abrocitinib vs. placebo

I JADE TEEN ses en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.3).

Tabel 3.3. Andel af patienter, som opnår mindst 75 % reduktion af eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI75) efter 12 ugers behandling i JADE TEEN

Effektmål	Studiearm	n/N	Andel, der opnår EASI75 (%)	Forskel vs. placebo (%-point)	95 % CI
EASI-75	Abrocitinib 200 mg	67/93	72,0	29,4	16,3-42,5
	Placebo	39/94	41,5		
EASI-75	Abrocitinib 100 mg	61/89	68,5	26,5	13,1-39,8
	Placebo	39/94	41,5		

Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3.4 og Figur 2. Abrocitinib 200 mg placerer sig som nummer 3 i rangeringen af lægemidlerne, dupilumab som nummer 4 og abrocitinib 100 mg som nummer 5.

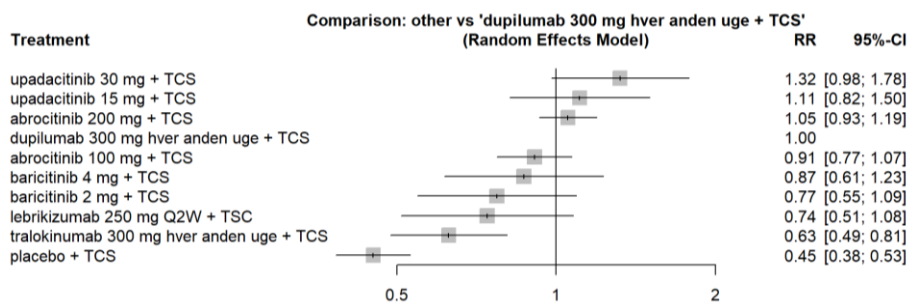
Tabel 3.4 Netværksmetaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 12-16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed 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 (%-point) vs. dupilumab 300 mg (95 % CI)
upadacitinib 30 mg + TCS	1,32 (0,98; 1,78)	0,98	21,35 (-1,44; 33,34)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,11 (0,82; 1,50)	0,79	7,16 (-12,25; 33,34)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,05 (0,93; 1,19)	0,78	3,50 (-4,76; 12,85)



Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel (%-point) vs. dupilumab 300 mg (95 % CI)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	-	0,67	0,00 (0,00; 0,00)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,91 (0,77; 1,07)	0,50	-6,03 (-15,18; 4,74)
baricitinib 4 mg + TCS	0,87 (0,61; 1,23)	0,49	-8,76 (-25,73; 15,26)
baricitinib 2 mg + TCS	0,77 (0,55; 1,09)	0,33	-15,19 (-30,25; 6,11)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,74 (0,51; 1,08)	0,31	-17,34 (-32,79; 5,15)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,63 (0,49; 0,81) (*)	0,15	-24,93 (-34,32; -12,81)
placebo + TCS	0,45 (0,38; 0,53) (*)	0,00	-36,62 (-41,12; -31,33)

*Statistisk signifikant forskel fra dupilumab.



Figur 2. Netværksmetaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 12-16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge

EASI, gennemsnitlig ændring fra baseline

Abrocitinib vs. placebo

Der ses en statistisk signifikant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.5), målt på den gennemsnitlige ændring i point. Effektforskellen til placebo er ikke klinisk relevant.

Ansøger har ikke indsendt data for den procentuelle ændring. I netværksmetaanalysen er den procentuelle ændring anvendt, derfor er data for dette indhentet fra www.clinicaltrials.gov og verificeret af ansøger, som dog ikke kan indsende de absolutte forskelle sammenlignet med placebo, herunder estimerer for usikkerhed.



Tabel 3.5. Ændring fra baseline i klinikervurderet eksemudbredelses- og sværhedsgrad (EASI) efter 12 ugers behandling i JADE TEEN

Effekt mål	Studiearm	N	Gennemsnitlig ændring (point)	Forskel (point)	95 % CI	Gennemsnitlig ændring (%; 95 % CI)
EASI, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 200 mg	93	-23,6 (-25,5; -21,7)	-5,5	-8,2; -2,9	-80,6 (-86,5; -74,8)
	Placebo	94	-18,0 (-19,9; -16,1)			
EASI, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 100 mg	89	-23,0 (-24,9; -21,1)	-5,0	-7,6; -2,3	-77,3 (-83,1; -71,5)
	Placebo	94	-18,0 (-19,9; -16,1)			

Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3.6 og Figur 3.

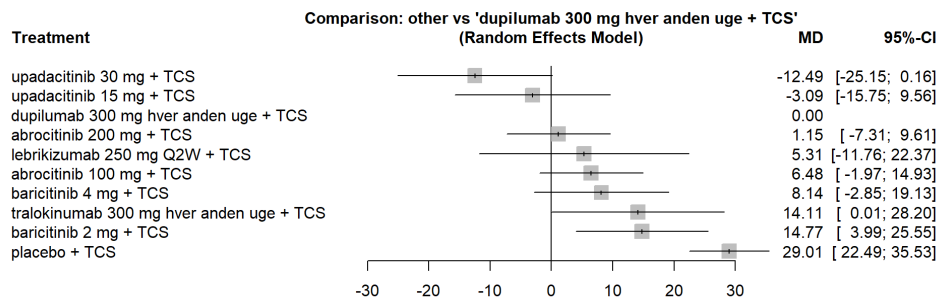
Netværksmetaanalyse. Abrocitinib 200 mg placerer sig som nummer fire, og abrocitinib 100 mg som nummer seks i rangeringen af lægemidlerne.

Tabel 3.6. Netværksmetaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 12-16 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.

Intervention	P-score	Gennemsnitlig forskel vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
upadacitinib 30 mg + TCS	0,99	-12,49 (-25,15; 0,16)
upadacitinib 15 mg + TCS	0,79	-3,09 (-15,75; 9,56)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,72	-
abrocitinib 200 mg + TCS	0,68	1,15 (-7,31; 9,61)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,52	5,31 (-11,76; 22,37)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,45	6,48 (-1,97; 14,93)
baricitinib 4 mg + TCS	0,42	8,14 (-2,85; 19,13)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,24	14,11 (0,01; 28,20) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,2	14,77 (3,99; 25,55) (*)
placebo + TCS	0	29,01 (22,49; 35,53) (*)

*Statistisk signifikant forskel fra dupilumab.

MD, gennemsnitlig forskel



Figur 3. Netværksmetaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 12-16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

Medicinerådets vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad

Placeboresponset for EASI75 i JADE TEEN (42 %) er højere end i studier af dupilumab (22 %) og baricitinib (17 %), hvilket kan mindske sammenligneligheden mellem studierne. I studiet af tralokinumab er placeboresponset 51 %. Forskelle i placeborespons mellem studierne kan delvist skyldes forskelle i brug af TCS.

Disse forhold bidrager med usikkerhed i fortolkningen af resultatet. Effekten af abrocitinib er på niveau med effekten af dupilumab, målt på eksemudbredelses- og sværhedsgrad.

3.3.2 Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret (vigtigt)

Måling af eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Effektmetet 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.

Abrocitinib vs. placebo

Der ses en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.7).

Tabel 3.7. Ændring fra baseline i patientrapporteret eksemudbredelses- og sværhedsgrad (POEM) efter 12 ugers behandling i JADE TEEN

Effektmet	Studiearm	N	Ændring (point)	Forskel vs. Placebo (point)	95 % CI
POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 200 mg	94	-10,9 (-12,2; -9,5)	-3,9	-5,9; -2,0
	Placebo	96	-6,9 (-8,3; -5,6)		



Effekt mål	Studiearm	N	Ændring (point)	Forskel vs. Placebo (point)	95 % CI
POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 100 mg	95	-11,1 (-12,5; -9,7)	-4,1	-6,1; -2,2
	Placebo	96	-6,9 (-8,3; -5,6)		

LSM, least square mean change

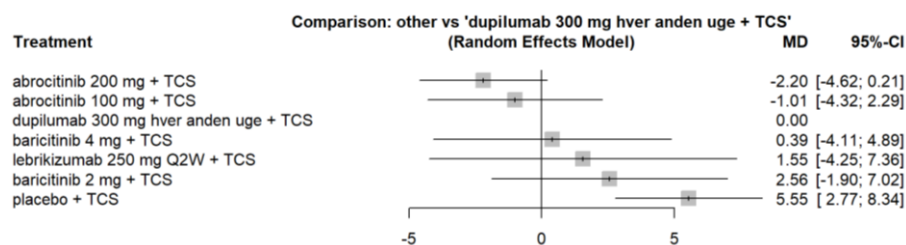
Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3.8 og Figur 4. Der ses ikke en signifikant forskel mellem abrocitinib og dupilumab. Abrocitinib, både 100 mg og 200 mg, placerer sig øverst i rangeringen af lægemidlerne.

Tabel 3.8. Netværksmetaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i ændring fra baseline af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 12-16 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.

Intervention	P-score	Gennemsnitlig forskel vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	0,91	-2,20 (-4,62; 0,21)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,73	-1,01 (-4,32; 2,29)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,57	-
baricitinib 4 mg + TCS	0,57	0,39 (-4,11; 4,89)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,42	1,55 (-4,25; 7,36)
baricitinib 2 mg + TCS	0,28	2,56 (-1,90; 7,02)
placebo + TCS	0,02	5,55 (2,77; 8,34) (*)

*Statistisk signifikant forskel fra dupilumab.



Figur 4. Netværksmetaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 12-16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.



Medicinrådets vurdering af eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Medicinrådet vurderer, at effekten af abrocitinib placerer sig bedst i rangeringen af lægemidler, hvad angår patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad.

3.3.3 Kløe (kritisk)

Måling af kløe

Effekt målet opgøres ved *Peak Pruritus* numerisk rangskala (PP-NRS), hvor patienten angiver kløe på en skala fra 0-10, hvor 10 indikerer den værst 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 ≥ 4

Abrocitinib vs. placebo

Der ses en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.9).

Der mangler dog data for ca. 20 patienter, svarende til ca. 20 %, både i gruppen, som fik 100 mg abrocitinib, og gruppen, som fik 200 mg abrocitinib. Ansøger kan ikke redegøre for årsagen til de manglende data.

Tabel 3.9. Andel af patienter, som opnår reduktion af kløe svarende til mindst fire point på en skala fra 0-10 (PP-NRS ≥ 4) efter 12 ugers behandling i JADE TEEN

Effekt mål	Studiearm	n/N	Andel, der opnår PP-NRS ≥ 4 (%)	Forskel vs. placebo (%-point)	95 % CI
PP-NRS ≥ 4	Abrocitinib 200 mg	41/74	55,4	25,6	10,6-40,6
	Placebo	25/84	29,8		
PP-NRS ≥ 4	Abrocitinib 100 mg	40/76	52,6	22,8	8,0-37,7
	Placebo	25/84	29,8		

PP-NRS, peak pruritus numerisk rangskala

Sammenligning mellem lægemidler

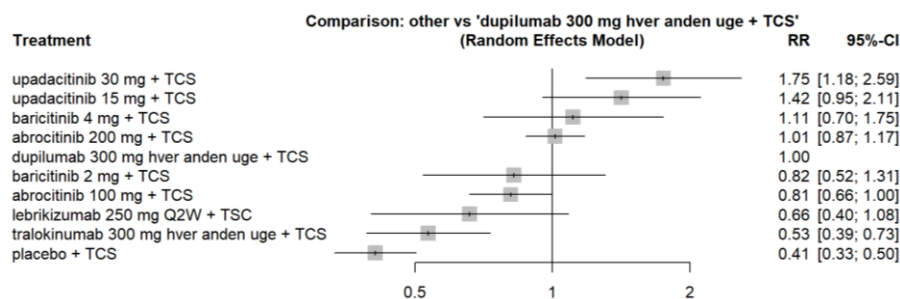
Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3.10 og Figur 5. Der ses ikke en signifikant forskel mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Abrocitinib 200 mg placerer sig som nummer fire, og abrocitinib 100 mg som nummer syv i rangeringen af lægemidlerne.



Tabel 3.10. Netværksmetaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 12-16 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	1,75 (1,18; 2,59) (*)	0,99	42,04 (10,50; 42,04)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,42 (0,95; 2,11)	0,86	24,09 (-2,90; 42,04)
baricitinib 4 mg + TCS	1,11 (0,70; 1,75)	0,71	6,33 (-17,10; 42,04)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,01 (0,87; 1,17)	0,64	0,75 (-7,34; 10,14)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,61	0,00 (0,00; 0,00)
baricitinib 2 mg + TCS	0,82 (0,52; 1,31)	0,41	-10,20 (-27,81; 17,69)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,81 (0,66; 1,00)	0,38	-11,01 (-19,93; 0,00)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,66 (0,40; 1,08)	0,26	-19,80 (-34,75; 4,77)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,53 (0,39; 0,73) (*)	0,14	-26,97 (-35,30; -15,58)
placebo + TCS	0,41 (0,33; 0,50) (*)	0,00	-34,23 (-38,62; -28,84)

*Statistisk signifikant forskel fra dupilumab.



Figur 5. Netværksmetaanalyse. Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 12-16 ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.



PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline

Abrocitinib vs. placebo

Der ses en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.11).

Den gennemsnitlige ændring i kløe er angivet i pointsændring. Ansøger kan ikke give tilstrækkelige oplysninger til, at data kan indgå i netværksmetaanalysen, hvor de øvrige data er angivet som ændring i procent.

En simpel beregning af den procentuelle ændring fra baseline er angivet i Tabel 3.11.

Tabel 3.11. PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline (point) efter 12 ugers behandling i JADE TEEN

Effektmål	Studiearm	N	Gennemsnitlig ændring (point)	Forskel vs. placebo (point)	95 % CI	Ændring i procent
PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 200 mg	94	-3,9 (-4,4; -3,4)	-1,3	-2,0; -0,6	57 %
	placebo	96	-2,7 (-3,2; -2,2)			38 %
PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 100 mg	95	-3,7 (-4,2; -3,2)	-1,1	-1,8; -0,4	53 %
	placebo	96	-2,7 (-3,2; -2,2)			38 %

PP-NRS, peak pruritus numerisk rangskala

Sammenligning mellem lægemidler

For de studier af abrocitinib med en voksen population, som indgår i netværksmetaanalysen, er den gennemsnitlig ændring af kløe ikke opgjort.

For de øvrige lægemidler er der data for effektmålet i en population delvist med unge patienter fra to studier. Den gennemsnitlige ændring med upadacitinib 15 mg og 30 mg var på 58 % og 67 %, mens ændringen i placebogruppen var 25 %. Den gennemsnitlige ændring med lebrikizumab var på 51 %, mens ændringen i placebogruppen var 36 %.

Medicinrådets vurdering af kløe

Medicinrådet vurderer, at abrocitinib 200 mg er lige så effektivt til at reducere kløe som dupilumab, målt ved andelen, som opnår klinisk respons. Abrocitinib 100 mg er mindre effektivt end dupilumab. Medicinrådet bemærker, at der mangler data for ca. 20 % af patienterne for dette effektmål, hvilket gør vurderingen usikker.

Der er også usikkerheder ved sammenligningen af reduktionen af kløe, målt som ændring fra baseline, men Medicinrådet vurderer, at abrocitinib ikke adskiller sig væsentligt fra upadacitinib og lebrikizumab for patienter ned til 12 år.



3.3.4 Livskvalitet (vigtigt)

Måling af livskvalitet

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

I behandlingsvejledningen er netværksmetaanalyser udført 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 eller CDLQI). Data for abrocitinib (12-17 år) er ikke inkluderet i netværksmetaanalysen, da andelen ikke er fuldstændigt sammenlignelige, fordi spørgeskemaerne samt den mindste klinisk relevante forskel adskiller sig for unge og voksne.

CDLQI ≥ 6

Abrocitinib vs. placebo

En større andel opnår en forbedring af CDLQI på mindst 6 point med abrocitinib sammenlignet med placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3.12).

Tabel 3.12. Opnåelse af klinisk relevant forbedring af livskvalitet efter 12 ugers behandling (CDLQI ≥ 6 i JADE TEEN og DLQI ≥ 4 i JADE COMPARE samt JADE DARE)

	Abrocitinib 100 mg + TCS (n = 83)	Abrocitinib 200 mg + TCS (n = 80)	Placebo + TCS (n=85)
JADE TEEN CDLQI ≥ 6	67,5 %	73,8 %	56,5 %
JADE COMPARE [NCT03720470] DLQI ≥ 4 (voksne patienter)	74,4 %	85 %	-
JADE DARE [NCT04345367] DLQI ≥ 4 (voksne patienter)	-	82,7 %	-

Sammenligning mellem lægemidler

Blandt den unge population i JADE TEEN er der færre, der opnår en klinisk relevant forbedring af livskvaliteten sammenlignet med den voksne population i de studier af abrocitinib, som indgår i netværksmetaanalysen. For de øvrige lægemidler er der ikke data for effekt målet i en population kun med unge patienter.

Det er derfor ikke muligt at sammenligne effekten af abrocitinib med de øvrige lægemidler i forhold til andelen af unge, som opnår klinisk relevant forbedring af livskvaliteten.



CDLQI, ændring fra baseline (%)

Abrocitinib vs. placebo

Der ses en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt af abrocitinib overfor placebo efter 12 ugers behandling (Tabel 3-13).

Tabel 3-13. CDLQI, ændring fra baseline (%) efter 16 ugers behandling i JADE TEEN

Effekt mål	Studiearm	N	Gennemsnitlig ændring (%)	Forskel vs. placebo (%-point)	95 % CI
CDLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 200 mg	94	-8,7 (-9,7; -7,6)	-2,3	-3,8; -0,9
	placebo	96	-6,3 (-7,4; -5,3)		
CDLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	Abrocitinib 100 mg	95	-8,6 (-9,6; -7,5)	-2,3	-3,7; -0,8
	placebo	96	-6,3 (-7,4; -5,3)		

LSM, least square mean change

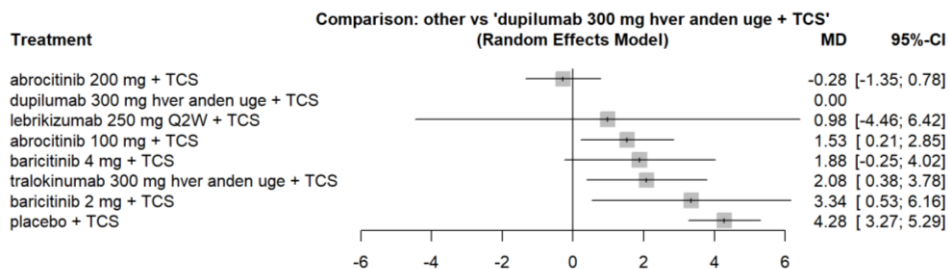
Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3.14 og Figur 6. Der ses ikke en signifikant forskel mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Abrocitinib 200 mg placerer sig øverst i rangeringen af lægemidler, mens abrocitinib 100 mg er nummer fire.

Tabel 3.14. Effekt på DLQI – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	P-score	Gennemsnitlig forskel vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	0,9	-0,28 (-1,35; 0,78)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,84	-
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,6	0,98 (-4,46; 6,42)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,52	1,53 (0,21; 2,85) (*)
baricitinib 4 mg + TCS	0,46	1,88 (-0,25; 4,02)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,41	2,08 (0,38; 3,78) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,21	3,34 (0,53; 6,16) (*)
placebo + TCS	0,05	4,28 (3,27; 5,29) (*)

*Statistisk signifikant forskel fra dupilumab.



Figur 6. Netværksmetaanalyse. 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

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at abrocitinib 200 mg har lige så god effekt på livskvalitet som dupilumab, mens effekten af abrocitinib 100 mg ikke er lige så god.

3.3.5 Bivirkninger (kritisk)

I JADE TEEN var de hyppigste bivirkninger kvalme (18,1% abrocitinib 200 mg) og øvre luftvejsinfektioner (9,5% abrocitinib 100 mg, 10,4% placebo). De fleste tilfælde af kvalme var milde, dog var der to svære tilfælde i abrocitinib 200 mg gruppen. Alvorlige uønskede hændelser blev rapporteret hos én (1,1 %) patient i abrocitinib 200 mg gruppen (angst) og to (2,1 %) patienter i placebogruppen (ét tilfælde af angioødem grundet allergi og ét tilfælde af forværring af atopisk eksem). Der var ingen alvorlige uønskede hændelser i abrocitinib 100 mg gruppen.

Der foreligger langtidssikkerhedsdata for 635 patienter ≥ 12 år med over 1.000 patientårs eksponering for abrocitinib, som er præsenteret på Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) konferencen 2023. Data viser, at abrocitinib har en acceptabel langtidssikkerhedsprofil hos unge med moderat til svær atopisk eksem, og at sikkerheden ved abrocitinib hos unge er konsistent med, hvad der er observeret i de kliniske studier for voksne. Der har været rapporteret et non-fatalt tilfælde af VTE i abrocitinib 200 mg gruppen. Denne patient havde en familiær historie med pulmonær emboli. Der er ikke rapporteret nogle tilfælde af MACE, malignitet eller død [5].

Medicinerådets vurdering af bivirkninger

Medicinerådet vurderer, at bivirkninger for 12-17-årige ikke adskiller sig fra bivirkninger observeret hos voksne i de kliniske studier for abrocitinib. JAK-hæmmere har en mere alvorlig bivirkningsprofil på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger for patienter med særlige risikofaktorer.

3.3.6 Risiko for bias

Risikoen for bias i JADE TEEN er vurderet ved *Cochrane risk of bias tool 2.0*. Vurderingen fremgår af Bilag 2. Risiko for bias. Samlet set er risikoen for bias vurderet til at være lav.



3.3.7 Fra evidens til anbefaling

Effekt og sikkerhed ved anvendelse af abrocitinib til unge er på niveau med anvendelse til voksne. Derfor giver indikationsudvidelsen til unge ikke anledning til at ændre på den kliniske rækkefølge i behandlingsvejledningen.

I behandlingsvejledningen er IL-hæmmere (dupilumab, lebrikizumab og tralokinumab) ligestillede og placeret under "anvend", mens JAK-hæmmere er placeret under "overvej" (abrocitinib og upadacitinib) eller "anvend ikke rutinemæssigt" (baricitinib).

3.4 Andre overvejelser

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. IL-hæmmere kræver ikke jævnlig blodprøvekontrol, hvilket er tilfældet for JAK-hæmmere. JAK-hæmmere gives som tabletbehandling, mens IL-hæmmere gives som subkutan injektion. Der vil være forskellige patientpræferencer for de to administrationsveje, som for nogle patienter kan have betydning for behandlingsvalget.

Overvejelser vedr. den kliniske rækkefølge

Dupilumab, lebrikizumab og tralokinumab vil som udgangspunkt kunne anvendes til de fleste patienter ud fra en sikkerhedsmæssig betragtning. Ifølge netværksmetaanalysen er effekten af tralokinumab og lebrikizumab ikke lige så god som effekten af dupilumab, til gengæld er der ud fra foreliggende data en hyppigere forekomst af conjunktivitis ved dupilumab. I nogle tilfælde vil tralokinumab eller lebrikizumab derfor være det bedste behandlingsvalg, herunder hvis patienten tidligere har haft øjenrelaterede bivirkninger. Effekten af tralokinumab indsætter formentlig senere end de andre to lægemidler.

Komorbidity, i form af svær astma eller svær kronisk bihulebetændelse med nasale polypper, vægter 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 inden for få dage/uger kan en JAK-hæmmer være det bedste behandlingsvalg, under hensyntagen til risiko for alvorlige bivirkninger.

3.5 Øvrige forhold

Monoterapi

I behandlingsvejledningen vedr. atopisk eksem er effekten af lægemidlerne givet som monoterapi kort beskrevet. Overordnet set understøtter resultaterne vurderingen af lægemidlerne givet i kombination med TCS. Dette gælder også abrocitinib, hvor monoterapi blev undersøgt i JADE MONO-1 og MONO-2 studierne (NCT03349060 og NCT03575871).



Opfølgningstid over 12 uger

JADE EXTEND er et opfølgingsstudie til patienter i alderen 12-17 år, som gennemførte den fulde behandlingsperiode i JADE studierne, herunder TEEN, MONO-1 og MONO-2.

I EXTEND fik patienterne abrocitinib med eller uden TCS. Patienter, som var blevet randomiseret til 100 mg eller 200 mg én gang dagligt i moderstudiet, fortsatte med den samme dosis i EXTEND. Behandlingen var dobbeltblindet indtil moderstudiet var fuldført, herefter blev tildelingen af behandling afsløret over for investigatorerne, men ikke over for patienterne (enkeltblindet).

EXTEND er ikke afsluttet, men foreløbige analyser er udført. Af EMAs produktresumé fremgår:

- Størstedelen af de patienter, som havde opnået respons efter 12 ugers behandling, opretholdt deres respons i uge 96:
 - **EASI75:** 87 % opretholdt respons med abrocitinib 100 mg, 90 % opretholdt respons med 200 mg.
 - **PP-NRS \geq 4:** 75 % opretholdt respons med abrocitinib 100 mg, 80 % opretholdt respons med 200 mg.
- En del af patienterne, som ikke opnåede respons efter 12 ugers behandling, opnåede respons i uge 24 (fra baseline):
 - **EASI75:** 50 % fik respons med abrocitinib 100 mg og 57 % fik respons med 200 mg. Patienter med delvist respons i uge 12 havde større sandsynlighed end patienter uden respons i uge 12 for at opnå respons i uge 24.

Kriterier for opstart, monitorering, skift og seponering

For abrocitinib gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. opstart, skift, seponering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i behandlingsvejledningens afsnit 6.

Opbevaring

IL-hæmmerne skal opbevares på køl (2-8°C). Dupilumab kan opbevares ved op til 25°C i højst 14 dage, lebrikizumab ved op til 30°C i højst 7 dage og tralokinumab ved op til 25°C i højst 14 dage.



4. Referencer

1. 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.
2. 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.
3. European Medicines Agency. Produktresumé Cibinqo (abrocitinib). 2024.
4. 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>
5. Paller A, Eichenfield L, Silverberg J, Cork M, Bangert C, Irvine A, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib in 635 Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis With Over 1000 Patient-Years of Exposure. I.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand

Lars Nielsen
Konsulent

Indstillet af

Region Hovedstaden

Medlemmer

*Kan ikke opfylde Medicinrådets
habilitetskrav*

Region Nordjylland

Stine Maria Andersen
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Charlotte Gotthard Mørtz
(næstformand)
Professor, overlæge

Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab

Deltager ikke

Region Sjælland

*Kan ikke opfylde Medicinrådets
habilitetskrav*

Region Hovedstaden

Cathrine Nørgaard Peulicke
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Christine Munch Westergaard
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Kristian Fredløv Mose
Afdelingslæge

Inviteret af formanden



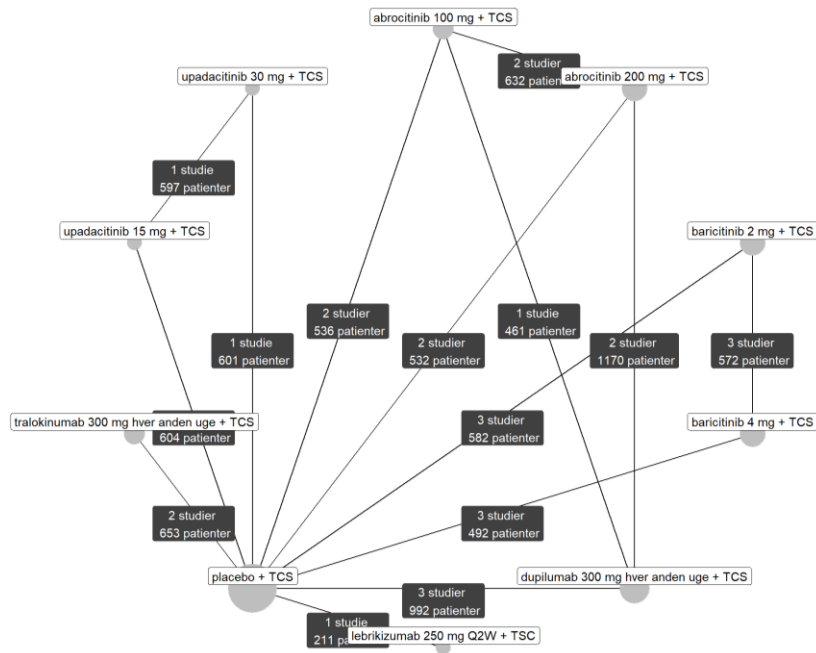
6. Versionslog

Versionslog

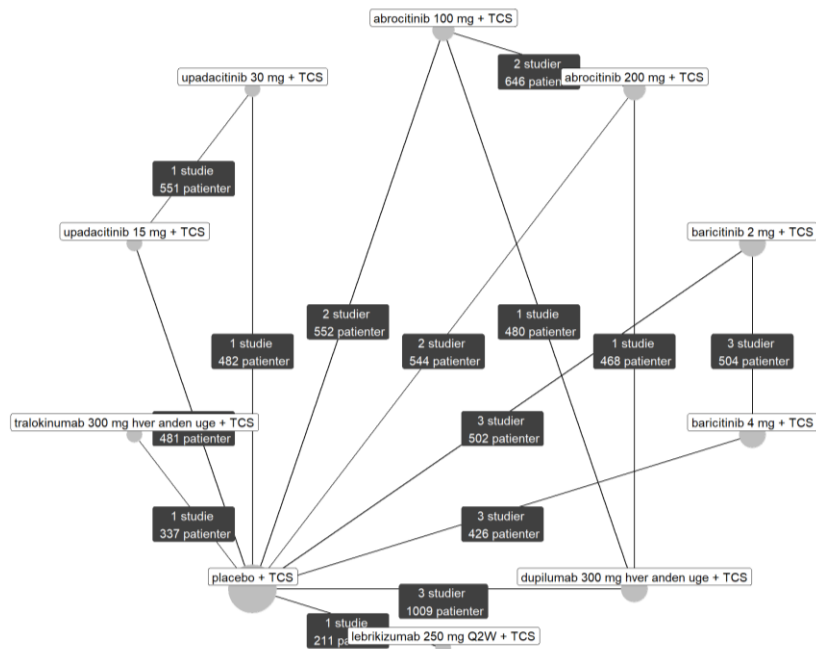
Version	Dato	Ændring
1.0	6. maj 2024	Godkendt af Medicinrådet.



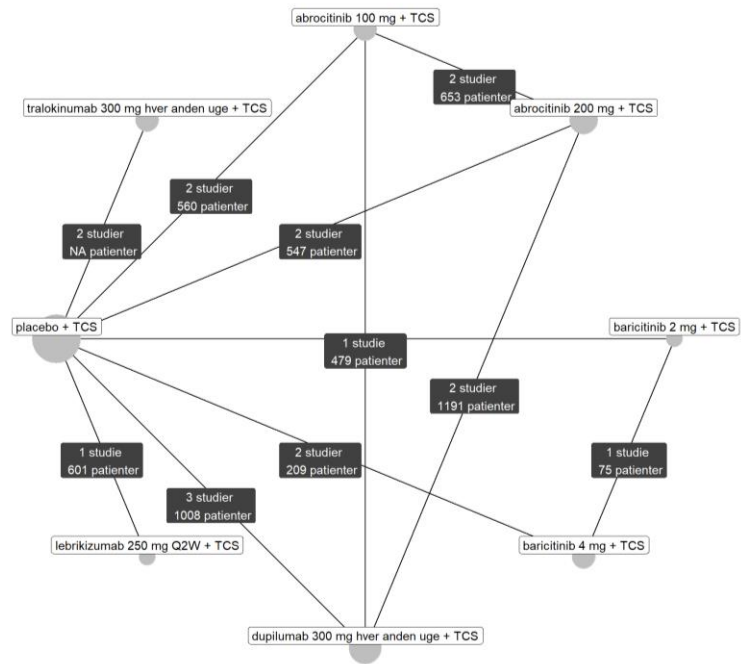
7. Bilag 1. Netværksgrafer



Figur 7. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af EASI75



Figur 8. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af EASI (ændring fra baseline)



Figur 11. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af DLQI (ændring fra baseline)



9. Bilag 2. Risiko for bias

Tabel 9.1. Vurdering af risiko for bias: Eichenfield 2022, JADE TEEN [NCT03796676]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomization was stratified by baseline disease severity (moderate vs severe) and administered via an interactive response technology system.</i>
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	<i>Patients, investigators, and sponsors were masked to the study treatment.</i>
Bias pga. manglende data for effektmål	Forbehold	Der er kun en lille andel, som ophører behandlingen (aktive grupper 3 %, placebogruppen 6 %). For effektmålet PP-NRS ≥ 4 var der manglende data for ca. 20 %. Ansøger kunne ikke redegøre for årsagen til de manglende data.
Bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle parter var blindede for gruppetildeling.
Bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias
Overordnet risiko for bias	Lav	Der mangler data for en del patienter ved opgørelsen af andel, som opnår klinisk relevant reduktion af kløe. Det kan give bias i vurderingen af dette effektmål. Men da estimerne peger mod samme konklusion som de øvrige effektmål, vurderes der overordnet set at være lav risiko for bias.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk