

Medicinrådets anbefaling
vedr. abrocitinib til
behandling af moderat til
svær atopisk eksem hos
voksne (≥ 18 år)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. januar 2023

Dokumentnummer 162859

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel abrocitinib (Cibinqo)

Indikation Behandling af moderat til svær atopisk eksem hos voksne patienter (≥ 18 år), der er kandidater til systemisk behandling

Lægemiddelfirma Pfizer

ATC-kode D11AH08

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 12. februar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 19. maj 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. december 2022

Rådets anbefaling 25. januar 2023

Sagsbehandlingstid 35 uger og 6 dage (251 dage).
[Fagudvalget vedr. atopisk eksem har ikke været beslutningsdygtigt fra september 2021 til september 2022]

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler abrocitinib til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos voksne patienter, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil eller ciclosporin).

Medicinrådet vurderer, at 100 eller 200 mg abrocitinib dagligt versus 300 mg dupilumab hver anden uge har sammenlignelig effekt målt på eksemudbredelse og sværhedsgrad samt livskvalitet, målt efter 12-ugers behandling, når behandlingerne gives i kombination med lokalbehandling. Dog reduceres kløe hurtigere ved 200 mg abrocitinib sammenlignet med dupilumab. For patienter under 65 år uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, vurderes bivirkningsbyrden at være acceptabel for begge lægemidler, selv om der er tale om forskellige uønskede hændelser ved abrocitinib og dupilumab. Samtidig er omkostningerne på samme niveau.

For at minimere risikoen for alvorlige bivirkninger knyttet til JAK-hæmmere (kardiovaskulære hændelser, blodpropper, kræft, alvorlige infektioner og død), bør abrocitinib ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er: alder \geq 65 år, rygning/tidligere langvarig rygning, arteriosklerose, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt abrocitinib anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne samlet set er rimelige i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet abrocitinib til behandling af voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer.

Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk inflammatorisk hudlidelse, som er karakteriseret ved generende udslæt. Moderat til svær atopisk eksem viser sig ved udtalt kløe, tør hud, rødme, afskalning, hævet udslæt evt. med blærer, fortykkelse og forkradsning af huden. Atopisk eksem er forbundet med nedsat livskvalitet [1], angst og depression [2,3].

Omkring 550 voksne patienter i Danmark har moderat til svær atopisk eksem med behov for behandling ud over den traditionelle lokal- og systemiske behandling. Heraf er ca. 450 i behandling med dupilumab og ca. 100 med baricitinib. Årligt vil ca. 135 nye patienter i aldersgruppen over 18 år være kandidater til behandling med en IL-4/13 hæmmer eller en JAK-hæmmer.

Abrocitinib

Abrocitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1. Abrocitinib administreres i tabletform (standarddosis 200 mg/dag) og kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.

Abrocitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er:

- alder \geq 65 år
- arteriosklerose
- øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom
- rygning/tidligere langvarig rygning
- øget risiko for udvikling af kræft.

Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt JAK-hæmmere anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.



Nuværende behandling i Danmark

Patienter med moderat til svær atopisk eksem, som ikke har tilstrækkeligt effekt af optimeret lokalbehandling, kan vurderes at være kandidater til systemisk behandling. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil, ciclosporin), kan der forsøges behandling med dupilumab eller abrocitinib, som begge er anbefalet af Medicinrådet.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af abrocitinib er baseret på en direkte sammenligning med dupilumab i et randomiseret studie, hvor behandlingerne gives i kombination med lokalbehandling. Resultaterne viser, at abrocitinib 200 mg x 1 dagligt har en lidt bedre effekt end dupilumab 300 mg hver anden uge målt på eksemudbredelse og sværhedsgrad samt kløe og livskvalitet. Effekten på kløe indsætter hurtigere med abrocitinib 200 mg. Da studiepopulationen og patienter i dansk klinisk praksis ikke er fuldt sammenlignelige og resultaterne dermed usikre, vurderer Medicinrådet, at effekten af de to behandlinger ikke er væsentligt forskellig.

Der er rapporteret forskellig uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis abrocitinib og dupilumab. Patienter i behandling med abrocitinib oplever oftere svimmelhed og akne og lidt oftere infektioner og herpes zoster, hvilket kan medføre behandlingsophør. Øjenbetændelse forekommer oftere blandt patienter behandlet med dupilumab, som også kan give ledsmerter. Øjenbetændelse vil relativt sjældent medføre behandlingsophør, mens ledsmerter i de fleste tilfælde vil medføre behandlingsophør. For patienter under 65 år uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, vurderes bivirkningsbyrden at være acceptabel for begge lægemidler, selv om der er tale om forskellige uønskede hændelser ved abrocitinib og dupilumab.

For patienter i særlige risikogrupper (alder ≥ 65 år, rygere og tidligere langvarige rygere, øget risiko for kardiovaskulære sygdomme og kræft) er der øget risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med JAK-hæmmere, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser samt udvikling af kræft. Disse patienter bør ikke behandles med abrocitinib, medmindre der ikke er andre behandlingsalternativer.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet vurderer, at der er sammenlignelig effekt mellem abrocitinib og dupilumab, og derfor er den sundhedsøkonomiske hovedanalyse en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af abrocitinib sammenlignet med dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem blandt voksne patienter. Til gengæld er bivirkningerne ikke sammenlignelige på tværs af de to behandlinger, hvorfor omkostninger til bivirkninger er medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet anvender en tidshorisont på 1 år, men foretager en følsomhedsanalyse hvor tidshorisonten er 2 år.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at anvendelsen af abrocitinib til behandling af voksne med moderat til svær atopisk dermatitis vil resultere i en



besparelse på [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af dupilumab. Udføres analysen i stedet med apotekernes indkøbspris (AIP), bliver besparelsen 26.900 DKK pr. patient.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

	abrocitinib	dupilumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	625	360	265
Patientomkostninger	1.637	491	1.146
Tværasektorielle omkostninger	25	28	-3
Totale omkostninger i SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger i AIP	91.160	118.023	-26.862

Der er foretaget følsomhedsanalyser, hvor tidshorisonten sættes op til 2 år, samt hvor dupilumab dosisreduceres. Følsomhedsanalyserne resulterer i inkrementelle omkostninger på mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK.

Budgetkonsekvenser

Der er ikke udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse for abrocitinib, da der løbende kommer nye lægemidler til behandling af atopisk eksem, hvorfor budgetkonsekvenserne ikke vil være retvisende.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Atopisk eksem	10
1.3	Abrocitinib	11
1.4	Nuværende behandling	12
1.4.1	Lokalbehandling	13
1.4.2	Systemisk behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	16
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	21
2.4.3	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	22
2.4.4	Kløe	24
2.4.5	Livskvalitet	24
2.5	Sammenligning af sikkerhed	25
2.5.1	Bivirkningsprofiler	25
2.5.2	Uønskede hændelser rapporteret i JADE COMPARE	27
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
2.7	Abrocitinib monoterapi (JADE MONO)	29
2.7.1	Population, intervention, komparator, effektmål	29
2.7.2	Medicinrådets vurdering af abrocitinib monoterapi	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	31
3.1	Analyseperspektiv	32
3.2	Model	32
3.3	Omkostninger	33
3.3.1	Lægemedielomkostninger	33
3.3.2	Hospitalsomkostninger	34
3.3.3	Bivirkningsomkostninger	37
3.3.4	Patientomkostninger	38
3.3.5	Tværsæktorielle omkostninger	40
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	41



3.5	Resultater.....	41
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	41
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	42
4.	Budgetkonsekvenser.....	43
5.	Diskussion	43
6.	Referencer.....	45
7.	Sammensætning af fagudvalg	49
8.	Versionslog.....	50

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side [49].



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes Indkøbspris
CI:	Konfidensinterval
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>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IGA:	<i>Investigators Global Assessment</i>
IL-4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK1:	Janus kinase 1 (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
NMA:	Netværksmetaanalyse
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>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes Indkøbspris
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)
VTE:	Venøs tromboemboli



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet abrocitinib til behandling af voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer.

Pfizer fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. december 2021.

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

1.2 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 [4].

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 [5].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [1]. Sygdommen har ofte et fluktuerende forløb, hvor udbrud kan forekomme med varierende hyppighed [6]. Patienter, der lider af atopisk eksem, har generelt nedsat livskvalitet [1] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [7], angst og depression [2,3]. Derudover kan sygdommen også have negativ indflydelse på arbejdsevnen.

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) [8] 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 [9], mens DLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens oplevelse af helbredsrelateret livskvalitet [10,11]. Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor 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.

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 [12]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [13]. 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. Behandling med abrocitinib forventes først at være aktuel, efter man har afprøvet og oplevet utilstrækkelig effekt af mindst én systemisk behandling eller ikke tåler denne.

Medicinerådet anslår, at der i Danmark er opstartet ca. 450 voksne patienter i behandling med dupilumab siden Medicinerådets anbefaling af dette lægemiddel til patienter med moderat til svær atopisk eksem i 2018 og ca. 100 i behandling med baricitinib siden anbefalingen i 2021. Fagudvalget anslår, at ca. 135 nye patienter om året vil være kandidater til behandling med en IL-4/13 hæmmer eller en JAK-hæmmer.

1.3 Abrocitinib

Abrocitinib (Cibinqo) har EMA-indikation til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år), som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling [14]

Abrocitinib har ingen andre godkendte indikationer. Indikationen er tilsvarende indikationen på atopisk eksem for baricitinib (også en JAK-hæmmer). Dupilumab (en IL4/13-hæmmer) har indikation til patienter med moderat til svær atopisk eksem ned til 6 år [15] og til en række andre sygdomme. Dupilumab og baricitinib er i henholdsvis 2018 og 2021 anbefalet af Medicinerådet til patienter, som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger.

Abrocitinib er et immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske



sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger og anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling.

Risikofaktorerne er alder ≥ 65 år, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom, arteriosklerose, rygning/tidligere langvarig rygning samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte.

Såfremt JAK-hæmmere anvendes til nogle patientgrupper med øget risiko for VTE, kræft eller alvorlig kardiovaskulær sygdom, bør dosis reduceres. Abrocitinib er under øget monitorering fra EMA på grund af risiko for bivirkninger ved JAK-hæmmere.

Abrocitinib kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem. Abrocitinib administreres i tabletform og den anbefalede (og maksimale) startdosis er 200 mg en gang dagligt med følgende undtagelser:

- For patienter ≥ 65 år er den anbefalede startdosis 100 mg en gang dagligt.
- Ved komorbiditet, der medfører øget risiko for bivirkninger til abrocitinib, nedsat nyrefunktion eller behandling med andre lægemidler, som kan medføre interaktion, bør startdosis på 50 eller 100 mg anvendes, baseret på lægens vurdering.
- Hvis det er nødvendigt at opstarte patienter med kendte risikofaktorer i relation til JAK-hæmmere i abrocitinib, f.eks. grundet manglende behandlingsrespons på IL4/13-hæmmere, skal dosis ligeledes være 50-100 mg.

Doseringen kan øges (til maksimalt 200 mg/dag) eller reduceres under behandlingen, baseret på tolerance og effekt. Som vedligeholdelsesbehandling bør den laveste effektive dosis gives. Ved tilfredsstillende respons på 200 mg kan dosis reduceres til 100 mg. Behandlingsophør bør overvejes, hvis der ikke er effekt af behandlingen.

1.4 Nuværende behandling

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) [5].

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 [4]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele [5].



1.4.1 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, hvis behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvis behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkninger, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [5]. Sidstnævnte benyttes også 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. Adhærens er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, særligt hvis eksemet er i ro, og patienten kan glemme de daglige smøringer og dermed miste effekten af lokalbehandlingen. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Lysterapi kan desuden benyttes ved mild til moderat eksem [5].

1.4.2 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 efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

Såfremt lokalbehandling har utilstrækkelig effekt, kan følgende længerevarende systemiske behandlinger benyttes til patienter med moderat til svær atopisk eksem: methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil 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 [16] og kan jf. DDS-guideline anvendes til svær akut og kronisk atopisk eksem hos børn og voksne [5].

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 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, 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 [17].

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, kan en IL4/13-hæmmer eller en JAK-hæmmer 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 løbende, afhængig af den pågående behandling.

Ifølge DDS's retningslinje for atopisk eksem bør behandling med IL-4/13-hæmmere forsøges seponeret hos patienter med god effekt, det vil sige stabil minimal sygdomsaktivitet gennem 12 måneder. Ved svært recidiv af eksem kan behandlingen genoptages, medmindre der er kontraindikation herfor [5]. I praksis forsøges øgning af intervallerne mellem administration samt dosisreduktion.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et studie, hvor abrocitinib i kombination med lokalbehandling sammenlignes direkte med en relevant komparator. Ansøger har derfor ikke gennemført en systematisk litteratursøgning, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har, for at belyse effekten af behandling med abrocitinib alene, medtaget yderligere to studier, hvor abrocitinib monoterapi sammenlignes med placebo i en population med voksne og unge fra 12 år.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne, som fremgår af Tabel 2-1.



Tabel 2-1. Oversigt over kliniske studier, som Medicinrådet har anvendt til at vurdere effekt og sikkerhed ved abrocitinib sammenlignet med dupilumab

Studienavn					
[NCT-nummer]	Studiedesign (behandlingstid)	Population	Eksem definition	Intervention	Komparator
Reference					
JADE COMPARE [NCT03720470] [18]	Fase 3-multicenter dobbeltblindet (patienter, investigatorer og sponsorrepræsentanter), placebokontrolleret, randomiseret studie (16 uger)	Voksne med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling (gennem 6 mdr. utilstrækkeligt respons på lokalbehandling, givet i mindst fire uger eller behov for systemisk behandling til sygdomskontrol)	Moderat til svær: IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 16 på; BSA mindst 10 %; PP-NRS ≥ 4	Abrocitinib 100 mg + TCS + placebo injektion Abrocitinib 200 mg + TCS + placebo injektion	Dupilumab 300 mg hver anden uge (600 mg startdosis) + TCS + placebo tablet
JADE MONO-1 [NCT03349060] [19] JADE MONO-2 [NCT03575871] [20]	Fase 3-multicenter dobbeltblindede (patienter, investigatorer og sponsorrepræsentanter), placebokontrollerede, randomiserede studier (12 uger)	Voksne og unge (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling (gennem 6 mdr. utilstrækkeligt respons på lokalbehandling, givet i mindst fire uger eller behov for systemisk behandling til sygdomskontrol)	Moderat til svær: IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 16 på; BSA mindst 10 %; PP-NRS ≥ 4	Abrocitinib 100 mg Abrocitinib 200 mg	Placebo tablet

IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; BSA, Body Surface Area; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; TCS, topikal kortikosteroid



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling	Studiepopulationen er tilstrækkeligt sammenlignelig med dansk praksis, hvor lægemidlerne anvendes til patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som har utilstrækkelig respons på optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller som ikke tåler systemisk behandling.	Patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som har utilstrækkelig respons på optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.
Intervention	Abrocitinib 200 mg/dag + TCS Abrocitinib 100 mg/dag + TCS	Interventionen er sammenlignelig med dansk praksis, hvor systemisk behandling anvendes i kombination med TCS/TCl, som kan reduceres ved respons. Data vedr. abrocitinib monoterapi sammenlignet med placebo anvendes som supplement.	Abrocitinib 200 mg/dag er anvendt for alle patienter, da prisen er uafhængig af, om dosis er 100 mg eller 200 mg. Der er ikke medtaget omkostninger til TCS, da denne forventes at være ens for abrocitinib og dupilumab.
Komparator	Dupilumab 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg)	Dupilumab er en relevant komparator.	Dupilumab 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg).
Effektmål	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (IGA, EASI, SCORAD, POEM); Kløe (PP-NRS); Livskvalitet (DLQI); Uønskede hændelser	De anvendte effektmål er i overensstemmelse med effektmål anvendt i dansk praksis og kan anvendes i vurderingen. IGA er dog ikke standard i dansk praksis og vil derfor ikke indgå i vurderingen.	Data for effektmål anvendes ikke i en omkostningsminimeringsanalyse, da effekten antages at være sammenlignelig. Abrocitinib og dupilumab har forskellige bivirkninger. Derfor er omkostninger relateret hertil inkluderet.

TCS: Topikal kortikosteroid. TCl: topikal calcineurininhibitorer; IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale



2.3.1 Population

Studiepopulationen i JADE COMPARE er patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.

Det er den samme patientgruppe, som abrocitinib vil skulle anvendes til i dansk praksis, dog med den indsnævring, at patienterne skal have afprøvet mindst én systemisk behandling eller ikke tåler disse.

Ansøger inkluderer ingen effektdata fra kliniske studier i den sundhedsøkonomiske analyse, da det er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor effekten antages at være sammenlignelig. Abrocitinib og dupilumab har forskellige bivirkningsprofiler. Derfor er omkostninger relateret hertil inkluderet.

Tabel 2-3 viser baselinekarakteristika for populationen i JADE COMPARE.

Tabel 2-3. Baselinekarakteristika JADE COMPARE (Pfizer Inc.)

	Abrocitinib 100 mg + TCS (n = 238)	Abrocitinib 200 mg + TCS (n = 226)	Dupilumab + TCS (n = 242)
Alder (SD)	37,3 (14,8)	38,8 (14,5)	37,1 (14,6)
Køn, mænd, %	50 %	46 %	45 %
Etnicitet			
Kaukasisk	77 %	71 %	73 %
Asiatisk	20 %	24 %	19 %
Øvrige	3 %	5 %	8 %
Sygdomsvarighed, år (SD)	23 (16,3)	23 (15,6)	23 (14,8)
EASI	30,3 (13,5)	32,1 (13,1)	30,4 (12,0)
SCORAD	66,8 (13,8)	69,3 (12,7)	67,9 (11,4)
Påvirket kropsoverflade (SD)	48,1 % (23,1)	50,8 % (23,0)	46,5 % (22,1)
Kløe, PP-NRS	7,1 (1,7)	7,6 (1,5)	7,3 (1,7)
POEM	21,5 (5,3)	20,9 (5,5)	21,2 (5,5)
DLQI	15,5 (6,4)	16,3 (6,6)	15,6 (6,7)
Tidligere systemisk behandling, n (%)			
Ikke-biologisk	96 (40,3)	96 (42,5)	108 (44,6)
Biologisk	3 (1,3)	7 (3,1)	4 (1,7)

SD, standardafvigelse; EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale

Medicinrådets vurdering af population

Overordnet set er studiepopulationen sammenlignelig med patienter i dansk klinisk praksis, som har moderat-svær atopisk eksem, som får optimeret lokalbehandling, og som har afprøvet systemisk behandling. Dog er der nogle forskelle:

- Studiepopulationen er i gennemsnit formentlig lidt yngre end patienter i dansk praksis, hvor medianalderen er 42 år



- 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.
- Studiepopulationen har højere eksem udbredelses- og sværhedsgrad sammenlignet med patienter i dansk praksis (gennemsnitlig EASI-score på ca. 18). Svær eksem kan være sværere at behandle. Derfor kan effekten af lægemidlerne 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 IL-4/13-hæmmer eller JAK-hæmmer igangsættes. Dermed vil størstedelen af patienter i praksis tidligere have fået systemisk behandling. Knap halvdelen af studiepopulationen har 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 potentielt være overestimerede i forhold til effekten i dansk praksis.

Medicinerådet vurderer, at disse forskelle reducerer overførbareheden af resultaterne, og tager forbehold herfor i vurderingen af, om der er klinisk betydelige forskelle mellem behandling med abrocitinib og dupilumab.

2.3.2 Intervention

I JADE COMPARE undersøges effekten af abrocitinib i både 100 mg/dag og 200 mg/dag. Begge doseringer gives sammen med TCS. Det svarer til, at de EMA-godkendte doseringer og kombinationen med TCS er i overensstemmelse med dansk praksis.

I JADE MONO-1 og JADE MONO-2 gives abrocitinib som monoterapi. Data herfra kan bruges til at belyse effekten uden TCS som supplement til vurderingen.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes abrocitinib 200 mg, da prisen er uafhængig af, om dosis er 100 mg eller 200 mg, og der ikke kan påvises nogen væsentlig forskel i forekomst af uønskede hændelser ved de to doseringer. Der er ikke medtaget omkostninger til TCS, da denne forventes at være ens for abrocitinib og dupilumab.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis, hvor størstedelen af patienterne vil modtage den anbefalede dosis på 200 mg.

2.3.3 Komparator

Dupilumab administreres subkutant med 300 mg hver anden uge (startdosis 600 mg). Denne dosering anvendes i de kliniske studier og i den sundhedsøkonomiske analyse. Doseringen er også standard i dansk klinisk praksis, hvor man dog på basis af et hollandsk studie [21] er begyndt at forlænge intervallerne mellem doseringerne af dupilumab fra hver 2. uge til hver 3.-4. uge hos op mod en fjerdedel af patienterne.



Da dupilumab administreres subkutan, antages det i den sundhedsøkonomiske analyse, at 1,5 % af patienterne vil have varigt behov for sygeplejerskeassistance til injektion. Selv om behandlingen potentielt er livslang, er behandlingsperioden sat til 52 uger i den sundhedsøkonomiske model, da effekt og behandlingsophør antages at være ens for intervention og komparator.

Medicinrådets vurdering af komparator

Både dupilumab og baricitinib er relevante komparatorer, men da dupilumab blev anbefalet i 2018 og baricitinib først i 2021, er der flest patienter i behandling med dupilumab. Derfor vurderes dupilumab at være en relevant komparator.

2.3.4 Effektmål

Tabel 2-4. Effektmål, som ansøger har indsendt data for, samt hvordan data er anvendt i vurderingen

Effektmål	Måleredskab	Opfølgningstid	Anvendt i vurderingen
Eksem sværhedsgrad	IGA-respons (andel, der opnår 0 eller 1 og en forbedring på > 2 point fra baseline)	Uge 12	Indgår ikke
	EASI75 (andel, der opnår ≥ 75 % forbedring fra baseline)	Uge 12	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	SCORAD75 (andel, der opnår ≥ 75 % forbedring fra baseline)	Uge 12	Direkte sammenlignende analyse
	SCORAD (ændring fra baseline)		
	POEM (ændring fra baseline)	Uge 12	
Livskvalitet	DLQI (andel af patienter med ≥ 4 point reduktion i totalscore)	Uge 12	Direkte sammenlignende analyse
	DLQI (ændring fra baseline)		
Kløe	PP-NRS (andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline)	Uge 2 og 12	Direkte sammenlignende analyse
Uønskede hændelser	Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	Uge 16	Direkte sammenlignende analyse af SAE AE beskrives
	Uønskede hændelser opstået i behandlingsperioden (treatment emergent adverse events, TEAE)		

IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SAE, serious adverse events; AE, adverse events



Medicinerådets vurdering af effektmål

De indsendte data kan anvendes til at vurdere effekt og sikkerhed i studieperioden. Dog indgår effektmålet IGA ikke i vurderingen, da det er mindre følsomt end EASI og ikke anvendes som standard i dansk praksis. Medicinerådet inddrager desuden EMAs vurdering af risici ved anvendelse af JAK-hæmmere i vurderingen af sikkerhed.

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 [8]. 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. EASI75 er andelen af patienter, der har en 75 % forbedring fra baseline. Medicinerådet har tidligere anset en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne for at være mindste klinisk relevante forskel for EASI75.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

SCORAD er et bredt valideret og anbefalet instrument, der anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis [8]. SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektivet vurderet rødme, ødem, skorpedannelse, forkradsninger, lichenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. Dette kan tilsammen højst give en score på 103, hvor en høj score indikerer en høj sværhedsgrad af sygdommen. SCORAD75 er andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på skalaen. Der er ikke angivet faste retningslinjer for, hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Medicinerådet har tidligere anset en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne for at være mindste klinisk relevante forskel for SCORAD50, hvilket også kan gælde for SCORAD75.

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et måleredskab, der belyser, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de øvrige scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [9]. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline [8]. En negativ ændring fra baseline angiver en forbedring.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI er et spørgeskema 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. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. DLQI-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Den mindste klinisk relevante



forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI i gennemsnitlig ændring fra baseline [10,11].

Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS)

PP-NRS er et valideret instrument, som anvendes til patientrapporteret maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [22]. Score ligger fra 0-10, hvor en høj score indikerer mere kløe. PP-NRS-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen vurderet at være 2-3 point for voksne [23]. Medicinrådet har tidligere vurderet, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Alvorlige uønskede hændelser

En alvorlig uønsket hændelse er enhver hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Ansøger har indsendt analyser for andelen, der oplever en alvorlig uønsket hændelse med henholdsvis abrocitinib 200 mg og 100 mg sammenlignet med dupilumab. Medicinrådet har i vurderingen desuden inddraget studiedata for uønskede hændelser fra JADE COMPARE. Medicinrådet har endvidere inddraget EMAs vurdering af risici ved anvendelse af JAK-hæmmere i vurderingen af sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt *Cochran–Mantel–Haenszel* test samt en *Mixed-effects model for repeated measurements* til den direkte sammenligning af abrocitinib og dupilumab.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analysemetoder vurderes at være passende.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-5 viser en oversigt over effektestimater for forskellen mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Effektestimater for forskellen mellem abrocitinib 100 mg og dupilumab vises under hvert effektmål i de efterfølgende afsnit.



Tabel 2-5. Oversigt over effektestimater for forskellen mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab

Effekt mål	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]
Andel, som opnår EASI75 Uge 12	154/219 (70,3 %)	140/241 (58,1 %)	12 %-point [3,3; 20,7]	RR 1,20 [1,05; 1,38]
Andel, som opnår EASI75 Uge 16	157/ 221 (71 %)	152/232 (65,5 %)	5,5 %-point [-3,1; 14,1]	RR 1,08 [0,96; 1,23]
SCORAD Ændring fra baseline Uge 12	-44,9	-39,7	-5,2 [-8,5; -1,9]	
POEM Ændring fra baseline Uge 12	-12,6	-10,8	-1,8 [-3,1; -0,5]	
Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 2	111/226 (49,1 %)	63/239 (26,4 %)	22,1 %-point [13,5; 30,7]	RR 1,85 [1,44; 2,37]
Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 12	137/217 (63,1 %)	122/224 (54,5 %)	8,5 %-point [-0,7; 17,6]	RR 1,16 [1,00; 1,36]
Andel, som opnår DLQI ≥ 4 Uge 12	190/220 (86,4 %)	193/236 (81,8 %)	4,4 %-point [-2,3; 11,2]	RR 1,06 [0,98; 1,15]
Andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser Uge 16	2/226 (0,9 %)	2/242 (0,8 %)	0,06 %-point [-1,61; 1,73]	RR 1,07 [0,15; 7,54]

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

2.4.3 Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad er væsentligt, fordi symptomerne er stærkt generende og har direkte betydning for livskvalitet og søvn for patienter med moderat til svær atopisk eksem.

Resultater for eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved EASI75 (uge 12 og 16), SCORAD (ændring fra baseline i uge 12), og POEM (ændring fra baseline i uge 12) er vist i Tabel 2-6 (abrocitinib 200 mg vs. dupilumab) og

Tabel 2-7 (abrocitinib 100 mg vs. dupilumab).



Tabel 2-6. Sammenligning mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Estimerer for eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Effekt mål	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Forskel Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Andel, som opnår EASI75 Uge 12	154/219 (70,3 %)	140/241 (58,1 %)	12 %-point [3,3; 20,7]	RR 1,20 [1,05; 1,38]
	Andel, som opnår EASI75 Uge 16	157/ 221 (71 %)	152/232 (65,5 %)	5,5 %-point [-3,1; 14,1]	RR 1,08 [0,96; 1,23]
	SCORAD Ændring fra baseline Uge 12	-44,9	-39,7	-5,2 [-8,5; -1,9]	-
	POEM Ændring fra baseline Uge 12	-12,6	-10,8	-1,8 [-3,1; -0,5]	-

Tabel 2-7. Sammenligning mellem abrocitinib 100 mg og dupilumab. Estimerer for eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Effekt mål	Abrocitinib 100 mg (N = 238)	Dupilumab (N = 242)	Forskel Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Andel, som opnår EASI75 Uge 12	138/ 235 (58,7 %)	140/241 (58,1 %)	0,8 %-point [-8,1; 9,6]	RR 1,01 [0,87; 1,18]
	Andel, som opnår EASI75 Uge 16	138/ 229 (60,3 %)	152/232 (65,5 %)	-5,1 %-point [-13,9; 3,7]	RR 0,92 [0,80; 1,06]
	SCORAD Ændring fra baseline Uge 12	-36,6	-39,7	3,1 [-0,2; 6,4]	-
	POEM Ændring fra baseline Uge 12	-9,6	-10,8	1,3 [0,0; 2,5]	-

EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure.

Medicinerådets vurdering af eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Ved uge 12 er der 12 %-point flere (95 % CI fra 3 til 21 %-point flere), der opnår EASI75 med abrocitinib 200 mg sammenlignet med dupilumab. Ved uge 16 er denne forskel udlignet til 5,5 %-point (fra 3 %-point færre til 14 %-point flere). Medicinerådet vurderer, at effekten af abrocitinib 200 mg indsætter hurtigere end effekten af dupilumab, men at lægemidlerne efter fire måneder ikke har væsentligt forskellig effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad.

Målt med SCORAD og POEM er der ved uge 12 en lidt større gennemsnitlig forbedring fra baseline med abrocitinib 200 mg sammenlignet med dupilumab, men Medicinerådet vurderer, at det ikke er væsentlige forskelle.



Medicinerådet vurderer, at abrocitinib 100 mg og dupilumab ikke har væsentligt forskellig effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad.

2.4.4 Kløe

Kløe er typisk det mest generende symptom for patienter med moderat-svær eksem og er derfor et væsentligt effektmål.

Tabel 2-8. Sammenligning mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Estimer for kløe

Effektmål	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Forskel		
			Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Kløe	Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 2	111/226 (49,1 %)	63/239 (26,4 %)	22,1 %-point [13,5; 30,7]	RR 1,85 [1,44; 2,37]
	Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 12	137/217 (63,1 %)	122/224 (54,5 %)	8,5 %-point [-0,7; 17,6]	RR 1,16 [1,00; 1,36]

Tabel 2-9. Sammenligning mellem abrocitinib 100 mg og dupilumab. Estimer for kløe

Effektmål	Abrocitinib 100 mg (N = 238)	Dupilumab (N = 242)	Forskel		
			Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Kløe	Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 2	75/236 (31,8 %)	63/239 (26,4 %)	5,2 %-point [-2,9; 13,4]	RR 1,19 [0,90; 1,58]
	Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 12	105/221 (47,5 %)	122/224 (54,5 %)	-6,9 %-point [-16,2; 2,3]	RR 0,87 [0,73; 1,05]

PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.

Medicinerådets vurdering af kløe

Ved uge 2 er der 22 %-point flere (95 % CI fra 14 til 31 %-point flere), der opnår en forbedring på mindst 4 point på PP-NRS med abrocitinib 200 mg sammenlignet med dupilumab. Ved uge 12 er denne forskel udlignet til ca. 9 %-point (fra 1 %-point færre til 18 %-point flere). Medicinerådet vurderer, at effekten af abrocitinib 200 mg indsætter hurtigere end effekten af dupilumab, men at lægemidlerne efter tre måneder ikke har væsentligt forskellig effekt på kløe.

Medicinerådet vurderer, at abrocitinib 100 mg og dupilumab ikke har væsentligt forskellig effekt på kløe.

2.4.5 Livskvalitet

Livskvalitet er et væsentligt effektmål ved atopisk eksem, fordi det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom, som kan have stor indflydelse på livskvaliteten.



Tabel 2-10. Sammenligning mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Estimater for livskvalitet

Effekt mål	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Forskel Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Livskvalitet	Andel, som opnår DLQI ≥ 4 Uge 12	190/220 (86,4 %)	193/236 (81,8 %)	4,4 %-point [-2,3; 11,2]	RR 1,06 [0,98; 1,15]

DLQI, Dermatology Life Quality Index

Tabel 2-11. Sammenligning mellem abrocitinib 100 mg og dupilumab. Estimater for livskvalitet

Effekt mål	Abrocitinib 100 mg (N = 238)	Dupilumab (N = 242)	Forskel Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]	
Livskvalitet	Andel, som opnår DLQI ≥ 4 Uge 12	171/229 (74,7 %)	193/236 (81,8 %)	-6,9 %-point [-14,4; 0,5]	RR 0,91 [0,83; 1,00]

DLQI, Dermatology Life Quality Index

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Ved uge 12 er der ca. 4 %-point flere (95 % CI fra 2 %-point færre til 11 %-point flere), der opnår en forbedring på mindst 4 point på DLQI med abrocitinib 200 mg sammenlignet med dupilumab. For abrocitinib 100 mg er det ca. 7 %-point færre (fra 14 %-point færre til 1 %-point flere).

Medicinerådet vurderer, at henholdsvis abrocitinib 200 mg og abrocitinib 100 mg ikke har væsentligt forskellig effekt på livskvalitet sammenlignet med dupilumab.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ved atopisk eksem bør der være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, da sygdommen ikke er livstruende, og behandlingen forventes at være langvarig.

2.5.1 Bivirkningsprofiler

Gennemgangen af bivirkningsprofiler tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [14,24] og EMAs vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger ved JAK-hæmmere.

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 %).

Den hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelse 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.

Rater for alvorlige infektioner er præsenteret i Tabel 2-12.

Tabel 2-12. Rater for alvorlige infektioner ved abrocitinib [14]

	Placebo	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg
Raten for alvorlige infektioner i randomiserede studier (op til 16 ugers behandling)	1,81 pr. 100 patientår	3,32 pr. 100 patientår	1,12 pr. 100 patientår
Raten for alvorlige infektioner i alle studier (inkl. ikke randomiserede opfølgingsstudier)	-	2,18 pr. 100 patientår	2,11 pr. 100 patientår

Abrocitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er alder ≥ 65 år, arteriosklerose, øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom, rygning/tidligere langvarig rygning samt øget risiko for udvikling af kræft. Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte.

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

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, øjenbetændelse, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, ledsmerter, eosinofili samt hudirritation ved injektionsstedet (erytem, ødem, hævelse, kløe, smerte).



Øjenbetændelse, som opstår under behandling med dupilumab, vil som regel ikke føre til behandlingsstop, mens ledsmerter i de fleste tilfælde vil medføre behandlingsstop.

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

2.5.2 Uønskede hændelser rapporteret i JADE COMPARE

Alvorlige uønskede hændelser

Der blev observeret få alvorlige uønskede hændelser i studieperioden, men en lidt højere andel ved dosering på 100 mg vs. 200 mg abrocitinib (henholdsvis 2,5 % og 0,9 %). Andelen ved dupilumab var 0,8 % og i placebogruppen 3,8 %.

To af hændelserne var maligne neoplasmer; en i 200 mg abrocitinib-armen og en i dupilumab-armen. Tre alvorlige infektioner forekom hos to patienter i abrocitinib 100 mg (hhv. lungebetændelse, herpes simplex og infektiøs diarré). Fire patienter i 200 mg abrocitinib-armen og to i 100-mg-armen fik herpes zoster.

Tabel 2-13 og Tabel 2-14 viser sammenlignende analyser for forekomsten af alvorlige uønskede hændelser ved henholdsvis abrocitinib 200 mg og 100 mg vs. dupilumab.

Tabel 2-13. Sammenligning mellem abrocitinib 200 mg og dupilumab. Estimer for alvorlige uønskede hændelser (JADE COMPARE)

Effekt mål	Abrocitinib 200 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Placebo (n = 131)	Forskel	
				Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]
Andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser Uge 16	2/226 (0,9 %)	2/242 (0,8 %)	5/131 (3,8 %)	0,06 %-point [-1,61; 1,73]	RR 1,07 [0,15; 7,54]

Tabel 2-14. Sammenligning mellem abrocitinib 100 mg og dupilumab. Estimer for alvorlige uønskede hændelser

Effekt mål	Abrocitinib 100 mg (N = 226)	Dupilumab (N = 242)	Placebo (n = 131)	Forskel	
				Absolut [95 % CI]	Relativ [95 % CI]
Andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser Uge 16	6/238 (2,5 %)	2/242 (0,8 %)	5/131 (3,8 %)	1,7 %-point [-0,60; 3,99]	RR 3,05 [0,62; 14,96]

Uønskede hændelser

Tabel 2-15 viser studiedata for uønskede hændelser fra JADE COMPARE.



Tabel 2-15. Studiedata fra JADE COMPARE. Uønskede hændelser ved abrocitinib 200 mg og 100 mg, dupilumab og placebo [18]

Event	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N = 226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N = 238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N = 242)	Placebo (N = 131)
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
≥1 Adverse event	140 (61.9)	121 (50.8)	121 (50.0)	70 (53.4)
Serious adverse event*	2 (0.9)	6 (2.5)	2 (0.8)	5 (3.8)
Severe adverse event*	4 (1.8)	5 (2.1)	2 (0.8)	3 (2.3)
Adverse event leading to study discontinuation	10 (4.4)	6 (2.5)	8 (3.3)	5 (3.8)
Adverse event reported in ≥5% of patients in any group				
Nausea	25 (11.1)	10 (4.2)	7 (2.9)	2 (1.5)
Conjunctivitis	3 (1.3)	2 (0.8)	15 (6.2)	3 (2.3)
Nasopharyngitis	15 (6.6)	22 (9.2)	23 (9.5)	9 (6.9)
Upper respiratory tract infection	9 (4.0)	12 (5.0)	9 (3.7)	6 (4.6)
Headache	15 (6.6)	10 (4.2)	13 (5.4)	6 (4.6)
Acne	15 (6.6)	7 (2.9)	3 (1.2)	0
Herpes zoster†	4 (1.8)	2 (0.8)	0	0
Thrombocytopenia†	2 (0.9)	0	0	0

* Serious and severe adverse events are defined in the protocol.

† Herpes zoster and thrombocytopenia were adverse events that did not reach the threshold of at least 5% in any group but have been included owing to clinical interest in the incidence of these events with the use of JAK inhibitors.

Der er forskellig forekomst af uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis abrocitinib og dupilumab. Patienter i behandling med abrocitinib oplever oftere kvalme og akne og lidt oftere infektioner og herpes zoster. De fleste uønskede hændelser er dosisafhængige, hvor der er en højere forekomst ved 200 mg. Øjenbetændelse forekommer oftere blandt patienter behandlet med dupilumab.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

De rapporterede uønskede hændelser i JADE COMPARE er baseret på relativt få patienter og med kort opfølgningstid. Medicinerådet vurderer, at usikkerheden ved sammenligningen af forekomsten af alvorlige uønskede hændelser er for stor til at konkludere, at der er væsentlig forskel på risikoen ved henholdsvis abrocitinib 200 mg og abrocitinib 100 mg sammenlignet med dupilumab. De hyppigst forekommende uønskede hændelser i studierne kan ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller ændret behandlingsstrategi.

Medicinerådet vurderer, at for patienter, som er under 65 år og uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom eller kræft, er bivirkningsbyrden acceptabel for begge lægemidler, selv om der er observeret forskellige uønskede hændelser i studierne. For patienter i særlige risikogrupper er der øget risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med JAK-hæmmere, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser samt udvikling af kræft. Disse patienter bør kun behandles med abrocitinib, hvis der ikke findes behandlingsalternativer.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Patienter i dansk praksis, som potentielt kan få abrocitinib, har moderat-svær atopisk eksem, får optimeret lokalbehandling og har ikke haft tilstrækkelig effekt af systemisk behandling i form af mindst en af følgende: methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil eller ciclosporin. I datagrundlaget er det kun omkring halvdelen af studiepopulationen, som tidligere har fået systemisk behandling, hvilket kan betyde, at de ikke har lige så svært eksem, som patienter i dansk praksis. Omvendt har studiepopulationen en højere EASI-score end patienter i dansk praksis, hvilket betyder, at studiepopulationen har sværere eksem. Det giver en usikkerhed i forhold til, om resultaterne kan overføres til patienter i dansk praksis. Medicinrådet vurderer, at disse forskelle reducerer overførbareheden af resultaterne, og tager forbehold herfor i vurderingen af, om der er klinisk betydende forskelle mellem behandling med abrocitinib og dupilumab.

2.7 Abrocitinib monoterapi (JADE MONO)

Effekten af abrocitinib monoterapi til voksne og unge (≥ 12 år) er belyst i de kliniske studier JADE MONO-1 & 2. Studiepopulation, intervention og komparator er ikke sammenlignelig med patienter i dansk praksis, som anført i Tabel 2-16, men Medicinrådet anvender data som supplement til vurderingen for at belyse effekten af abrocitinib monoterapi sammenholdt med effekten af abrocitinib i kombination med optimeret lokalbehandling. Det er udelukkende abrocitinib 200 mg, som er anvendt, da denne dosis vil være standard.

2.7.1 Population, intervention, komparator, effektmål

Tabel 2-16. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	JADE MONO-1	JADE MONO-2	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter (≥ 12 år) med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.		Studiepopulationen er ikke helt sammenlignelig med populationen i dansk praksis, hvor lægemidlerne anvendes til patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk eksem, som har utilstrækkelig respons på optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller som ikke tåler disse. Patienter i dansk praksis er overvejende etnisk danske, har en gennemsnitlig EASI-score på 18 (dvs. lavere udbredelses- og sværhedsgrad) og har alle tidligere afprøvet en systemisk behandling.
	20 % under 18 år	10 % under 18 år	
	17 % asiater	30 % asiater	
	Gennemsnitlig EASI-score: 31	Gennemsnitlig EASI-score: 30	
	Tidligere systemisk behandling: 44-50 %	Tidligere systemisk behandling: 39-44 %	



	JADE MONO-1	JADE MONO-2	Medicinerådets vurdering
Intervention	Abrocitinib 200 mg/dag + TCS Abrocitinib 100 mg/dag + TCS		Interventionen er ikke sammenlignelig med dansk praksis, hvor systemisk behandling anvendes i kombination med TCS/TCl, som kan reduceres ved respons.
Komparator	Placebo		Placebo er ikke en relevant komparator, da der findes behandlingsalternativer (dupilumab og baricitinib)
Effektmål	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (IGA, EASI, SCORAD, POEM) Kløe (PP-NRS) Livskvalitet (DLQI)		De anvendte effektmål er i overensstemmelse med effektmål anvendt i dansk praksis og kan anvendes i vurderingen. IGA anvendes dog ikke som standard i dansk praksis. På grund af forskelle i opgørelsesmetoder (andel, der opnår et defineret respons vs. ændring fra baseline) sammenlignet med JADE COMPARE er det kun muligt at sammenligne EASI75, SCORAD (ændring fra baseline), POEM (ændring fra baseline) og PP-NRS ved 12 uger samt PP-NRS ved 2 uger. JADE MONO-1 rapporterer ikke resultater for SCORAD og POEM.

TCS: topikal kortikosteroid (lokalbehandling). TCl: topikal calcineurininhibitorer (lokalbehandling)

2.7.2 Medicinerådets vurdering af abrocitinib monoterapi

Resultater vedr. EASI75, SCORAD (ændring fra baseline), POEM (ændring fra baseline) og PP-NRS ved 12 uger samt PP-NRS ved 2 uger er vist i Tabel 2-17.

Tabel 2-17. Oversigt over effektestimater fra JADE COMPARE, JADE MONO-1 & 2 vedr. abrocitinib 200 mg

Effektmål	JADE COMPARE	JADE MONO-1	JADE MONO-2	
	Abrocitinib 200 mg + TCS (N = 226)	Abrocitinib 200 mg (N = 154)	Abrocitinib 200 mg (N = 155)	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Andel, som opnår EASI75 Uge 12	154/219 (70,3 %)	96/153 (62,7 %)	94/154 (51 %)
	SCORAD	-36,6		-55,2 %
	Ændring fra baseline Uge 12		-	
	POEM	-9,6		-11,0 %
Kløe	Andel, som opnår PP-NRS ≥ 4 Uge 2	111/226 (49,1 %)	67/147 (45,6 %)	54/153 (35,3 %)



Effektmål	JADE COMPARE Abrocitinib 200 mg + TCS (N = 226)	JADE MONO-1 Abrocitinib 200 mg (N = 154)	JADE MONO-2 Abrocitinib 200 mg (N = 155)
Andel, som opnår PP- NRS \geq 4 Uge 12	137/217 (63,1 %)	84/147 (57,2 %)	85/153 (55,3 %)

Vurderingen baseres på en naiv sammenstilling af data fra enkelte studiearme og er derfor usikker. Der er også forskelle studierne imellem, som øger usikkerheden (se Tabel 2-16).

Der er umiddelbart en større andel, som opnår EASI75 samt en forbedring på mindst 4 point på PP-NRS ved kombinationsbehandling, mens den gennemsnitlige forbedring på SCORAD er større ved monoterapi. Der ser ikke ud til at være nogen forskel målt på POEM. Disse forskelle kan skyldes usikkerhederne ved sammenligningen. For alle studiearme tyder det på, at effekten på kløe stiger fra uge 2 til uge 12.

Medicinerådet vurderer, at abrocitinib har effekt både i kombination med optimeret lokalbehandling og som monoterapi. På foreliggende datagrundlag kan det ikke konkluderes, om der er forskel. Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget understøtter nuværende dansk praksis, hvor optimeret lokalbehandling fortsætter ved opstart af IL4/13 eller JAK-hæmmere, men kan reduceres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor omkostningerne forbundet med behandlingen af voksne patienter med henholdsvis abrocitinib og dupilumab sammenlignes.

Ansøger har valgt at udarbejde en omkostningsminimeringsanalyse, da de på baggrund af JADE COMPARE studiet [18] vurderer, at den generelle effekt forbundet med de to lægemidler er sammenlignelig, og der dermed ikke er forskel i kvalitetsjusterede leveår (QALY) associeret med de to behandlinger.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet er enig i ansøgers vurdering af sammenlignelig effekt og dermed valget af en omkostningsanalyse samt valg af komparator.

Baricitinib kunne også være blevet anvendt som komparator, da begge er JAK-hæmmere og gives oralt, men da baricitinib først blev anbefalet som standardbehandling i 2021, behandles de fleste atopisk eksem patienter i systemisk behandling i dag med dupilumab. Dertil kommer, at Medicinerådet ikke har kendskab til, at der foreligger et publiceret studie, der sammenligner effekten af abrocitinib og baricitinib.



3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en analyse med et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger anvender en tidshorizont på 52 uger med begrundelsen, at alle væsentlige forskelle i omkostninger mellem abrocitinib og dupilumab er dækket i dette tidsrum grundet den sammenlignelige effekt. Denne tidshorizont er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere rapporter vedr. atopisk eksem. Dog pointerer ansøger, at de inkrementelle omkostninger varierer en smule mellem første år og de efterfølgende år. Forskellene skyldes følgende:

- Patienter, der behandles med dupilumab, modtager kun en induktionsdosis ved behandlingsstart i år et.
- Monitoreringsomkostninger relateret til induktionsperioden er kun i år et.
- Det antages, at der kun er bivirkninger ved behandlingsstart.

Da tidshorizonten er et år, har ansøger ikke diskonteret omkostningerne.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Både perspektiv og diskontering er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning [25].

Medicinrådet er også enig i ansøgers valg af tidshorizont, men bemærker dog, at det ikke er helt retvisende, at bivirkningerne kun forekommer ved behandlingsstart. Dog har det minimal indvirkning på det samlede resultat at inkludere bivirkningerne i år to.

Da der er mindre forskel i omkostningerne i år et og to, foretager Medicinrådet en følsomhedsanalyse med en tidshorizont på to år for at belyse forskellen i de inkrementelle omkostninger.

3.2 Model

Modellen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient behandlet med abrocitinib sammenlignet med dupilumab. De omkostninger, der forventes at være forskellige for de to behandlinger, er inkluderet i modellen.

Kandidater til behandling med abrocitinib og dupilumab indtræder i modellens første uge og fortsætter behandlingen indtil uge 52.

Da seponering og dødelighed jf. JADE COMPARE antages at være ens for patienter i behandling med abrocitinib og dupilumab, udelades disse variable fra modellen.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af model er passende.



3.3 Omkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddel-, administrations-, monitorerings-, bivirknings-, tværsektorielle- samt patientomkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger, da der formodes at være forskelle i omkostningerne til behandling af bivirkninger ved de to behandlinger.

Ansøger har generelt anvendt en mikrobaseret tilgang til opgørelse af hospitalsomkostningerne, da de pointerer, at DRG-taksterne ikke er repræsentative for de faktiske hospitalsomkostninger forbundet med behandlingerne. De har dog inkluderet en følsomhedsanalyse, hvor der er benyttet DRG-takster i stedet for den mikrobaserede tilgang.

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til optimeret lokalbehandling, da omkostningerne er ens uanset behandlingsarm.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Abrocitinib indtages peroralt, og den anbefalede startdosis er 200 mg/dagligt. En startdosis på 100 mg/dagligt anbefales ifølge lægemidlets produktresumé til patienter ≥ 65 år [14]. Prisen ændrer sig imidlertid ikke ved en dosisreduktion, hvorfor ansøger kun anvender 200 mg i den sundhedsøkonomiske analyse.

Komparatoren, dupilumab, gives subkutan. Den anbefalede dosis for voksne patienter er ifølge produktresuméet initialt 600 mg (to injektioner á 300 mg) efterfulgt af 300 mg/hver anden uge [24].

Ansøger har i deres sundhedsøkonomiske analyse anvendt 364 årlige administrationer af abrocitinib og 27 af dupilumab.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet ændrer lægemiddelomkostningerne i hovedanalysen, således at de bygger på sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP). De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2022)

	Administration	Styrke	Paknings størrelse	Pris [DKK]	Kilde
Abrocitinib	Oral	200 mg	28 stk.	■	Amgros
Dupilumab	Subkutan	300 mg	2 stk.	■	Amgros

Medicinrådet vurderer, at patienter i behandling med dupilumab i klinisk praksis i nogle tilfælde bliver dosisreduceret fra 300 mg hver 2. uge til 300 mg/hver fjerde uge. Derfor inkluderer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor 25 % af patienterne bliver dosisreduceret til 300 mg/hver fjerde uge.



Omkostninger til receptpligtig medicin til behandling af bivirkninger beskrives under afsnit 3.3.4 Patientomkostninger.

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration af lægemidlerne og monitorering af patienterne. Opgørelsen af omkostninger bygger på en mikro-baseret tilgang, der følger metoden beskrevet i Medicinrådets katalog over enhedspriser til at estimere en timepris for en læge, en sygeplejerske samt brugen af et undersøgelsesrum [26].

Timeprisen beregnes som den gennemsnitlige månedsløn over de sidste 12 måneder (fra juni 2020 til maj 2021) divideret med den gennemsnitlige månedlige arbejdstid. Informationerne er fundet i Kommunernes og Regionernes Løndatakontor (KRL) [27]. Timeprisen ganger ansøger dernæst med to for at inkludere en overhead på 100 % til også at rumme omkostninger afholdt af afdelingen til ikke-patient relaterede opgaver.

Ansøger baserer omkostningerne til et undersøgelsesrum på en dansk analyse [28], som dernæst er fremskrevet til 2021-prisniveau.

Tabel 3-2. Ansøgers anvendte timepris relateret til hospitalsomkostninger

	Omkostning per time [DKK]
Læge	886
Sygeplejerske	580
Undersøgelsesrum på hospitalet	55

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet opdaterer de anvendte timepriser, så de svarer til dem i Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger for 2022, jf. Tabel 3-3. Medicinrådet ændrer endvidere omkostningen til undersøgelsesrum på hospitalet til 0,53 DKK pr. minut. Denne pris er opgjort af et ekspertpanel nedsat af Danske Regioner i 2010 [29] og prisjusteret, så det svarer til 2022-niveau. Det har dog meget lille betydning for det samlede resultat. Derudover tilføjer Medicinrådet en udgift til utensilier pr. administrationsassistance, se Tabel 3-3 og nedenfor.

Tabel 3-3. Medicinrådets anvendte timepris relateret til hospitalsomkostninger

	Omkostning per time [DKK]
Læge	783
Sygeplejerske	441
Behandlings- og samtalerum på hospitalet	31,8
Utensilier	0,53*

*Pr. administrationsassistance (se under Administrationsomkostninger nedenfor).



Administrationsomkostninger

Abrocitinib gives oralt, hvor patienten selv kan stå for administrationen. Derfor antages, at der ikke er nogle administrationsomkostninger. Dupilumab er en subkutan terapi, som kræver assistance til selv-administration, som minimum af den første injektion. Ansøger antager, at de fleste patienter selv kan stå for administrationen herefter, men at 1,5 % af patienterne vil fortsætte med at modtage administrationsassistance fra en sygeplejerske i hele modellens tidshorisont. Det antages, at det er en sygeplejerske, der vil assistere med administrationen, og at tidsforbruget vil være 15 min. inklusive forberedelse, administration og registrering.

Ansøger foretager følsomhedsanalyser af at sætte andelen, der har fortsat brug for administrationshjælp, ned til 0 % samt af at sætte den op til 3 %.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang og antagelser, der ligger til grund for estimeringen af administrationsomkostningerne, er retvisende.

Medicinrådet undlader ansøgers følsomhedsanalyser vedrørende den andel af patienterne, der har behov for administrationshjælp, da det har minimal indvirkning på det samlede resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer også monitoreringsomkostninger forbundet med behandlingen med hhv. abrocitinib og dupilumab i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ifølge produktresuméet for abrocitinib skal der tages blodprøver i form af hæmoglobin, leukocytter (differentieret) og trombocytter hver tredje måned, samt før behandlingsstart. Derudover skal der tages en blodprøve for lipidparametre før behandlingsstart og en efter. Ansøger antager, at disse tages samtidig med førnævnte blodprøver. Derudover skal der screenes for tuberkulose og hepatitis B og C før behandlingsstart.

Ifølge produktresuméet for dupilumab skal der ikke foretages monitoreringer af patienterne, men ansøger antager på baggrund af kliniske eksperter's udsagn, at der skal foretages en blodprøve (hæmatologiske værdier) ved opstart af behandling.

Antallet af blodprøver samt omkostningerne fremgår af Tabel 3-4.

Monitoreringsomkostninger forbundet med behandlingsstart og træning i selv-administrering

I induktionsperioden på 16 uger antager ansøger, at patienter, der behandles med abrocitinib, i gennemsnit vil have én konsultation med en sygeplejerske, mens patienter, der behandles med dupilumab, i gennemsnit vil have to konsultationer med en sygeplejerske. Hver konsultation antages at tage 20 min, og ansøger anvender timeomkostningen for en sygeplejerske på 544 DKK jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [26].



Ansøger udlader kontrolbesøg hos en dermatolog for begge behandlingsarme, da de antages at være ens på tværs af de to behandlinger.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet opdaterer ligesom ovenfor timeomkostningen for en sygeplejerske til 441 DKK.

Medicinrådet vurderer, baseret på klinisk erfaring, at det også vil være nødvendigt at foretage fire årlige tests for aminotransferase (leverprøver) ved behandling med abrocitinib samt en test ved behandlingsstart. Derudover har Medicinrådet opdateret de forskellige omkostninger i Tabel 3-4.

Medicinrådet vurderer ikke, at kontrolbesøg hos en dermatolog er ens på tværs af de to behandlinger. Baseret på dansk klinisk praksis inkluderer Medicinrådet derfor et kontrolbesøg hver tredje måned for patienter i behandling med abrocitinib og et hver sjette måned for patienter i behandling med dupilumab.

Tabel 3-4. Antal årlige blodprøver og omkostninger til blodprøver anvendt i Medicinrådets analyse

	Abrocitinib	Dupilumab	Omkostning pr. test [DKK]	Kilde
Hæmatologiske værdier: hæmoglobin, leukocytter (differentieret), trombocytter	5*	0	30	Region Hovedstadens Labportal, NPU02902 & NPU02319 29.11.2022 [30]
Lipidparametre	2	0	34	Region Hovedstadens Labportal, NPU01568 & NPU04094 29.11.2022 [30]
Tuberkulose	1	0	42	Grundet mangel på et omkostnings-estimat for tuberkulose er gennemsnittet af de andre benyttede blodprøver anvendt
Hepatitis B	1	0	81	Prisliste 2022 fra Afdeling fra Kliniks Immunologi Blodbank, Rigshospitalet, 05.12.2022
Hepatitis C	1	0	53	Prisliste 2022 fra Afdeling fra Kliniks Immunologi Blodbank, Rigshospitalet, 05.12.2022



	Abrocitinib	Dupilumab	Omkostning pr. test [DKK]	Kilde
ASAT (leverprøver)	5*	0*	14	Region Hovedstadens Labportal, NPU19654 29.11.2022 [30]

*En blodprøve før behandlingsopstart og herefter hver tredje måned.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til bivirkninger, som blev rapporteret hos $\geq 2\%$ i en af behandlingsarmene, og som er listet i produktresuméerne for hhv. abrocitinib og dupilumab [14,24]. Derudover inkluderer ansøger herpes zoster, da de nævner, at det er en almindelig reaktion relateret til abrocitinib og andre JAK-hæmmere.

Ansøger antager, at bivirkningerne indtræder ved behandlingsstart. For patienter i behandling med abrocitinib benytter ansøger den højeste bivirkningsfrekvens, uanset om patienterne er blevet behandlet med 100 eller 200 mg.

Ansøger antager, at følgende bivirkninger er behandlingskrævende: akne, øjenbetændelse, allergisk øjenbetændelse, herpes simplex og herpes zoster.

Til behandling af disse bivirkninger inkluderer ansøger omkostninger til enten et besøg hos privat praktiserende læge eller et ambulante besøg under tværsektorielle omkostninger, og omkostninger til receptpligtig medicin er inkluderet under patientomkostninger. Det antages, at 50 % af de patienter, der får en form for øjenbetændelse eller oplever akne vil have behov for behandling, og at alle patienter, der kræver behandling for de bivirkninger, vil have behov for et besøg hos en privat praktiserende læge. Ansøger antager endvidere, at alle patienter, der oplever herpes simplex vil kræve behandling i form af to ekstra ambulante besøg. Patienter med herpes zoster antages også alle at kræve behandling. Afhængig af sværhedsgraden vil patienterne enten behandles ambulante eller i privat praksis. Ansøger antager, at halvdelen vil blive behandlet ambulante og den anden halvdel i privat praksis.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Tabel 3-5 viser et overblik over de inkluderede bivirkninger. Medicinrådet har opdateret de inkluderede bivirkninger for abrocitinib, så de ligesom for dupilumab, baserer sig på EPAR'en. Derudover har Medicinrådet tilføjet "øvre mavesmerter" som en potentiel bivirkning ved behandling med abrocitinib, da det også fremgår af EPAR'en. Medicinrådet antager, at halvdelen af de patienter, der oplever øvre mavesmerter, vil have behov for et besøg hos deres privat praktiserende læge.

Medicinrådet bemærker, at der i dansk klinisk praksis ikke skelnes mellem de to typer af øjenbetændelse, men da det ikke har nogen betydning for beregningen, ændres der ikke i ansøgers model.

**Tabel 3-5. Inkluderede bivirkningsfrekvenser**

	Anvendt i modellen		Kræver behandling	Klinisk dokumentation
	Abrocitinib	Dupilumab		
Akne	4,8%	0,0%	Ja	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Artralgi (ledsmerter)	0,0%	2,8%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Forhøjet kreatinkinase	3,8%	0,0%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	0,0%	4,0%	Ja	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Allergisk konjunktivitis	0,0%	3,0%	Ja	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Kvalme	15,1%	0,0%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Hovedpine	7,9%	8,5%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Opkast	3,5%	0,0%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Svimmelhed	3,4%	0,0%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Herpes simplex	4,2%	3,8%	Ja	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Herpes zoster	1,2%	0,0%	Ja	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Reaktioner på injektionsstedet	0,0%	9,6%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]
Øvre mavesmerter	2,2%	0,0%	Nej	EPAR abrocitinib, EPAR dupilumab [15,31]

3.3.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time



og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Antagelserne om patienttid fremgår af Tabel 3-6.

Tabel 3-6. Antagelser vedrørende patient- og transportomkostninger

	Omkostning/tid	Kilde
Patientomkostning pr. time	179 DKK	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [26]
Transportomkostning pr. time	100 DKK	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [26]
Tid brugt til og fra hospitalet	30 min	Antagelse
Tid brugt til og fra privat specialist	30 min	Antagelse
Tid brugt på et administrationsbesøg*	15 min	Antagelse
Tid brugt på et monitoreringsbesøg	20 min	Antagelse
Tid brugt ifm. blodprøver	10 min	Antagelse
Tid brugt ved privat specialist**	15 min	Antagelse

*Kun inkluderet for de 1,5 %, der har behov for assistance til administreringen

**Privatspecialist antages ved behandling af akne, allergisk øjenbetændelse og herpes simplex at være en praktiserende læge. Ved øjenbetændelse antages det at være dermatolog i 2/3 af gangene og en øjenlæge 1/3 af gangene, og ved herpes zoster antages det, at halvdelen behandles ambulant hos en dermatolog og den anden halvdel i privat praksis. *

Derudover inkluderer ansøger omkostninger til receptpligtig medicin til at behandle de bivirkninger, hvor de har vurderet, at det vil være nødvendigt, se Tabel 3-7.

Tabel 3-7. Patientomkostninger relateret til behandling af bivirkninger

Bivirkning	Andel*	Anvendte receptpligtige medicin	Pris pr pakke, DKK	Kilde
Akne	10%	Isotretinoin	117,80	Medicinpriser Accutin 10mg x 50 stk. d. 30-11-22 [32]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	100%	Oftagel + Ultracortenol* *	61,07	Webapoteket d. 19-11-22 [33]



Bivirkning	Andel*	Anvendte receptpligtige medicin	Pris pr pakke, DKK	Kilde
Allergisk konjunktivitis (øjenbetændelse)	100%	Oftagel	44,85	Webapoteket d. 19-11-22 [33]
Herpes simplex	100%	Aciclovir	47,20	Webapoteket 50mg d. 19-11-22 [33]
Herpes zoster	100%	Aciclovir	47,20	Webapoteket 50mg d. 19-11-22 [33]

*Andel af patienter med den pågældende bivirkning, der behandles med receptlig medicin

**100 % får Oftagel. 10 % får Ultracortenol: 0,5 % x 5 g

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer enhedsomkostninger forbundet med patient- og transportomkostninger til hhv. 181 kr. og 140 kr. pr. time svarende til priserne i Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger for 2022 [26].

3.3.5 Tværsektorielle omkostninger

Ansøger inkluderer tværsektorielle omkostninger ifm. behandling af bivirkninger. Omkostninger pr. besøg er estimeret på baggrund af Medicinrådets enhedskatalog [26].

Af Tabel 3-8 fremgår omkostningerne forbundet med besøg hos den relevante læge.

Tabel 3-8. Omkostning pr. besøg hos privat specialist

	Specialist	Antal besøg	Omkostning pr. besøg [DKK]	Kilde
Akne	Praktiserende læge	1	147,85	PLO honorartabel, pr. 1. oktober 2022 [34]
Konjunktivitis (øjenbetændelse)	Dermatolog 2/3 af gangene	1	553,19 (dermatolog)	FAPS Dermato-venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [35]
	Øjenlæge 1/3 af gangene		261,02 (øjenlæge)	FAPS øjenlæge, Takstkort 14B, 1. oktober 2022 [36]
			= 455,8	



	Specialist	Antal besøg	Omkostning pr. besøg [DKK]	Kilde
Allergisk konjunktivitis (øjenbetændelse)	Dermatolog 2/3 af gangene	1	553,19 (dermatolog)	FAPS Dermato- venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [35]
	Øjenlæge 1/3 af gangene		261,02 (øjenlæge)	FAPS øjenlæge, Takstkort 14B, 1. oktober 2022 [36]
			= 455,8	
Herpes simplex	Praktiserende læge	2	147,85	PLO honorartabel, pr. 1. oktober 2022 [34]
Herpes zoster	Dermatolog	2	535,62	FAPS Dermato- venerologi, kapitel 4, 1. oktober 2022 [35]

Medicinerådets vurdering tværsektorielle omkostninger

Medicinerådet ændrer ikke ved ansøgers estimering af tværsektorielle omkostninger.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har ikke foretaget væsentlige ændringer fra ansøgers hovedanalyse, men opdateret enkelte omkostninger og ændret enkelte antagelser samt foretaget ekstra følsomhedsanalyser.

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelsen af abrocitinib til behandling af voksne med moderat til svær atopisk dermatitis vil resultere i en besparelse på [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af dupilumab. Udføres analysen i stedet med AIP, bliver besparelsen 26.900 DKK pr. patient. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 3-9.

Tabel 3-9. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse

	abrocitinib	dupilumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	abrocitinib	dupilumab	Forskel
Hospitalsomkostninger	625	360	265
Patientomkostninger	1.637	491	1.146
Tværasektorielle omkostninger	25	28	-3
Totale omkostninger i SAIP	■	■	■
Totale omkostninger i AIP	91.160	118.023	-26.852

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre. De følsomhedsanalyser Medicinrådet finder mest relevante at udføre fremgår af Tabel 3-10.

Som det ses af Tabel 3-10 nedenfor vil det at ændre tidshorisonten til to år medføre en væsentlig større besparelse ved at anvende abrocitinib til behandling af voksne med moderat til svær atopisk dermatitis. Forklaringen på dette skal udelukkende findes i de inkrementelle lægemiddelomkostninger, da de øvrige omkostninger, ligesom i hovedscenariet, er størst ved abrocitinib.

Tabel 3-10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Tidshorisonten	Ændres til to år	Der er forskel på omkostningerne i år et og to	■
Dosisreduktion ved dupilumab til 200mg/hver fjerde uge	Dupilumab dosis sættes ned til 200 mg/hver fjerde uge for 25 % af patienterne	I dansk klinisk praksis bliver en andel af dupilumab patienterne dosisreduceret	■



4. Budgetkonsekvenser

Der er ikke udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse for abrocitinib, da der løbende kommer nye lægemidler til behandling af atopisk eksem, hvorfor budgetkonsekvenserne ikke vil være retvisende.

5. Diskussion

På baggrund af de data, som ansøger har indsendt, herunder forbehold for usikkerheder, finder Medicinrådet, at effekten af abrocitinib ikke er væsentlig forskellig fra effekten af dupilumab. Abrocitinib 200 mg har dog hurtigere indsættende effekt på kløe. Der er en vis usikkerhed ved konklusionen, idet studiepopulationerne på nogle punkter adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis.

Der er observeret forskellige uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis abrocitinib og dupilumab. De hyppigt forekommende ikke- alvorlige uønskede hændelser ved begge lægemidler kan ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller ændret behandlingsstrategi.

Abrocitinib bør ikke anvendes til alle patienter. EMA vurderer, at alle JAK-hæmmere til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme giver øget risiko for alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige infektioner, alvorlige kardiovaskulære hændelser, blodpropper, udvikling af kræft samt død. EMA anbefaler, at JAK-hæmmere ikke anvendes til patienter med visse risikofaktorer, medmindre der ikke findes anden mulig behandling. Risikofaktorerne er:

- alder \geq 65 år
- arteriosklerose
- øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom
- rygning/tidligere langvarig rygning
- øget risiko for udvikling af kræft.

Desuden anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for venøs tromboemboli (VTE) af andre årsager end ovennævnte. Såfremt JAK-hæmmere anvendes til de nævnte patientgrupper, bør dosis reduceres.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger ved at anbefale abrocitinib til ca. [REDACTED] DKK pr. patient over en tidshorison på et år. Bivirkninger er generelt medregnet i den sundhedsøkonomiske analyse, men alvorlige bivirkninger er ikke adresseret i den sundhedsøkonomiske analyse.

Følsomhedsanalyserne viste, at det ville medføre en væsentlig større besparelse at inkludere en tidshorison på 2 år fremfor kun 1 år, men til gengæld blev besparelsen



mere end halveret ved at inkludere en dosisreduktion for 25 % af patienterne i behandling med dupilumab.



6. Referencer

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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>
5. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
6. 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).
7. 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.
8. Schram ME, Spuls PHI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99–106.
9. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure - Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol* [internet]. 2004;140(12). Tilgængelig fra: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.140.12.1513>
10. 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.
11. 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.



12. 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.
13. 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.
14. 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
15. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Dupixent (Dupilumab) [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
17. Dansk Dermatologisk Selskab. Ciclosporin DDS vejledning [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2020/12/DDS_instruks_ciclosporin_Version1_2020.pdf
18. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101–12.
19. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255–66.
20. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863–73.
21. Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy*. 2022;77(11):3398–407.
22. Phan N, 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 Dermato Venereologica*. 2012;92(5):502–7.



23. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepletowski J, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Dermato Venereologica*. 2016;96(7):978–80.
24. 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
25. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hciai0yz/medicin%C3%A5dets_metodevejledning_for_vurdering_af_nye_l%C3%A6gemidler-vers-_1-2_adlegacy.pdf
26. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
27. Kommunernes og Regionernes Løndatakontor (KRL). Overenskomststatistik [internet]. K; Tilgængelig fra: <https://www.krl.dk/#/sirka/ovk>
28. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft [internet]. 2014. Tilgængelig fra: https://sdu.azureedge.net/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/herceptinrapport2014.pdf?rev=5147bb1390bd41b7b2d995d41e991900&hash=672E5DFF6E697381DF8EFB28003C10BF
29. Regeringens ekspertpanel vedr. sygehusinvesteringer. Regionernes investerings- og sygehusplaner - Screening og vurdering II [internet]. København; 2010. Tilgængelig fra: <https://sum.dk/Media/637642838653570722/Regionernes%20investerings-%20og%20sygehusplaner%20-%20Screening%20og%20vurdering%202.pdf>
30. Region Hovedstaden. Rigshospitalets Labportal [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://labportal.rh.dk/Labportal.asp>
31. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Chibinco (Abrocitinib) [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinco-epar-public-assessment-report_en.pdf
32. Lægemiddelstyrelsen. Medicinpriser [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinpriser.dk/>
33. Webapoteket [internet]. Tilgængelig fra: www.webapoteket.dk



34. Praktiserende Lægers Organisation (PLO). Honorartabel [internet]. 2022. Tilgængelig fra:
https://www.laeger.dk/media/owclyvfi/honorartabel_2022_oktober.pdf
35. Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS). Dermato-venerologi takstkort [internet]. 2022. Tilgængelig fra:
<https://www.laeger.dk/media/ss3otqw/takstkort-dermato-venerologi-21a-21b-21c.pdf>
36. Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS). Øjenlægehjælp takstkort (14B) [internet]. 2022. Tilgængelig fra:
<https://www.laeger.dk/media/222h1ppd/takstkort-14b-15a-16a-oejenlaegehjælp.pdf>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Danske Regioner
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegnings sat i bero</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegnings sat i bero</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Udpegnings sat i bero</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
<i>Udpegnings sat i bero</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk