

# **Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta**

ID2020\_007 Baricitinib til  
behandling av alvorleg atopisk  
eksem hos vaksne som er aktuelle  
for systemisk behandling (løp B)  
Vurdering av innsendt dokumentasjon

04-11-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene i systemet «Nye Metoder», som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsumming av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirma.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysningar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. I enkelte saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til oppsummering av effekt og sikkerheit, eller etablering av relativ effekt. I slike tilfelle blir rapporten frå Statens legemiddelverk ved behov supplert med eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette kan finnast hos EMA.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å ta ei avgjerd i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, men Legemiddelverkets rapport er ein del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei gjer ei samla vurdering av prioriteringskriteria.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle.

([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## SAMANDRAG

---

### Metode

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Olumiant (baricitnib). Legemiddelverket har i denne metodevurderinga vurdert effekt og sikkerheit ved bruk av Olumiant samanlikna med bruk av Dupixent (dupilumab) til behandling av vaksne pasientar med alvorleg atopisk dermatitt som er aktuelle for systemisk behandling i tråd med oppdatert bestilling ID2020\_007 og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Noreg

Det er i dag om lag 1000 pasientar som oppfyller krava til *alvorleg atopisk dermatitt* slik dei er spesifisert i behandlingstilrådingane frå *Norsk foreining for dermatologi og venerologi* (NFDV) og i LIS-anbødet.

### Alvorsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har i samband med utgreiing av Dupixent vurdert at atopisk dermatitt har eit absolutt prognosetap (APT) på 9,6, og har ikkje gjort nye berekningar av alvorsgrad i denne metodevurderinga.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Atopisk dermatitt blir oftast behandla lokalt med fuktigheitskremar og dessutan kremar og salver som inneheld steroid eller kalsinevrinhemmarar. Ved utilstrekkeleg effekt av slik topikal behandling, kan systemisk terapi prøvast før ev. behandling med biologisk legemiddel. Tilrådingar for bruk av behandling med biologiske legemiddel utarbeidd av NFDV, spesifiserer at minst ein systemisk terapi må vere forsøkt først. Det er for tida berre eit biologisk legemiddel, Dupixent, inkludert i LIS-anbødet for alvorleg AD.

### Innsendt effektdokumentasjon

Ei indirekte samanlikning (ITC) ligg til grunn i denne vurderinga av relativ effekt mot relevant komparator, Dupixent. Innsendt ITC inkluderer analyser for pasientpopulasjonar frå fire studiar, og inkluderer samanlikningar av endepunkta som låg til grunn i metodevurderinga for Dupixent. Analysane viser lik effekt for endepunkta EASI75 (minst 75 % betring i Eczema Area Severity Index), livskvalitet (POEM og DLQI) og kløe, men dårlegare effekt for endepunktet EASI50 + minst 4 poeng betring i DLQI-skår (Dermatology Life Quality Index) samanlikna med Dupixent.

### Sikkerheit

Dei vanlegaste biverknadene av Olumiant er hyperkolesterolemi, øvre luftvegsinfeksjonar, herpes zoster-infeksjonar, hovudpine og kvalme. Førekomsten av alvorlege biverknader er tilnærma lik for Olumiant og Dupixent.

*Effekt og sikkerheit av Olumiant er godt dokumentert. Relativ effekt og sikkerheit samanlikna med Dupixent er dokumentert.*

**Legemiddelverkets vurdering**

Klinikarar legemiddelverket har kontakta meiner effekten på livskvalitet, med betre søvn og mindre kløe, er eit minst like viktig parameter å vurdere enn rein reduksjon i EASI-skår. Ettersom det for pasientar med ein kronisk sjukdom som AD er lite prognosetap knyt til å prøve ut eit legemiddel i 16 veker før effektvurdering, bør ikkje små skilnader i effektmål nødvendigvis stå i vegen for at begge legemidla kan brukast som alternativ til behandling av vaksne pasientar med alvorleg AD som er aktuelle for systemisk behandling. Langtidseffekten er uviss då ingen analyser for seinare tidspunkt er tilgjengelege.

**INNHALD**

---

FORORD.....	2
SAMANDRAG.....	3
INNHALD .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE.....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 ATOPISK DERMATITT .....	9
1.2 BEHANDLING AV ALVORLEG ATOPISK DERMATITT .....	9
1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING .....	10
1.3.1 <i>Prosjektramme</i> .....	10
1.3.2 <i>Endringar frå ramma for metodevurderinga</i> .....	11
1.4 BEHANDLING MED BARICITINIB.....	11
1.5 BEHANDLING MED DUPILUMAB .....	12
<b>2 DOKUMENTASJONGRUNNLAG.....</b>	<b>13</b>
2.1 RELATIV EFFEKT .....	13
2.1.1 <i>Indirekte samanlikningar</i> .....	15
<b>3 PICO.....</b>	<b>17</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	17
3.2 INTERVENSJON .....	19
3.3 KOMPARATOR.....	19
3.4 UTFALL .....	19
3.4.1 <i>Utfallsmål/endepunkt</i> .....	19
3.4.2 <i>Relativ effekt</i> .....	20
3.4.3 <i>Biverknader</i> .....	24
<b>4 DISKUSJON .....</b>	<b>25</b>
REFERANSAR .....	26
APPENDIKS 1 .....	27
SYSTEMATISK LITTERATURSØK.....	27

INDIREKTE SAMANLIKNINGAR.....	31
<i>Pasientkarakteristika</i> .....	32
<i>Effektdata</i> .....	34
<i>Metode</i> .....	35
<i>Resultat</i> .....	36
<i>Oppsummering og konklusjon</i> .....	40
VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) .....	41

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2020_007 Behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Eli Lilly	
<b>Preparat:</b>	Olumiant	
<b>Virkestoff:</b>	Baricitinib	
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av voksne pasientar med moderat til alvorleg atopisk dermatitt og som er kandidatar for systemisk behandling	
<b>ATC-nr:</b>	L04A A37	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-03-2020, revidert bestilling 02-07-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-06-2020	
Klinikarar kontakta første gong	21-09-2020	
LIS kontakta første gong av Legemiddelverket.	28-08-2020	
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	28-08-2020, 18-09-2020, 06-10-2020, 10-10-2020	
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-09-2020, 22-09-2020, 21-10-2020, 13-10-2020	
Rapport ferdigstilt:	04-11-2020	
Saksbehandlingstid:	134 dagar kor av 33 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 101 dagar.	
Saksutreiar:	Tove Ragna Reksten	
Kliniske ekspertar:	Olav Sundnes Silje Michelsen Solberg	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

**ORDLISTE**

AD	Atopisk dermatitt
AE	Adverse event (uønskt hending, biverknad)
APT	Absolutt prognosetap
BSA	Body surface area
CCL	CHRONOS CAFE-lik (studiepopulasjon)
CsA	Cyklosporin A
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area Severity Index
EASI50/75/90	Minst 50 % reduksjon i EASI-skår
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IGA	Investigators global assessment
ITC	Indirekte samanlikning
JAK	Janus-kinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF, legemiddelinnkjøpssamarbeidet
NFDV	Norsk forening for dermatologi og venerologi
NRS	Numeric rating scale
OR	Odds ratio
PBO	Placebo
POEM	Patient-oriented eczema measure
Q2W	Kvar andre veke
RD	Risk difference
RR	Risk ratio
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SAE	Serious adverse event (alvorleg uønskt hending)
TCS	Topikale steroid
TEAE	Treatment emergent adverse event (uønskt hending knytt til behandlinga)



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 ATOPISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er ein kronisk, fluktuerande hudsjukdom. Dei fleste av pasientane debuterer med symptom i det første leveåret, og 70 % av pasientane vil vekse av seg sjukdommen før vaksen alder. Det er estimert at mellom 2 og 10 % av vaksne har AD (1, 2), og mellom 10 og 20 % av desse har moderat til alvorleg AD. Sjukdommen er kjenneteikna av raud og inflammatorisk – ofte tjukk og læraktig – hud, sterk kløe, tørr hud med redusert evne til å halde på fuktigheit og redusert barrierefunksjon. Sjukdommen fører med seg eit relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrningar og smerter, og er ofte knytt til andre allergiske lidingar og psykiatriske komorbiditetar (1). I norsk klinisk praksis blir det brukt ulike diagnostiske verktøy for å vurdere alvorsgrad og effekt av behandling. Norsk foreining for dermatologi og venerologi (NFDV) har utforma kriterier for bruk av biologiske legemiddel (3), der krav til alvorsgrad er sett til EASI<sup>1</sup>-skår over eller lik 21, POEM<sup>2</sup>-skår  $\geq 17$ , og DLQI<sup>3</sup>-skår  $\geq 11$ . I heilt spesielle tilfelle der hovud og/eller hals er særskilt råka kan ein vike frå EASI-kravet. Plagene ved og alvorsgraden av atopisk dermatitt kan svinge, og pasientar bør ha hatt moderat til alvorleg grad av sjukdom ved fleire høve over ein periode på 3-6 månader. Vidare seier retningslinjene at biologiske legemiddel kan brukast når behandlingsmål ikkje er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, **og** når minst ei systemisk behandling er forsøkt. Ei liste over aktuelle systemiske behandlingalternativ finst i tabell 1. Om lag 1000 pasientar reknast å ha alvorleg AD etter NFDV-kriteria og vere aktuelle for behandling med biologiske legemiddel<sup>4</sup> i Noreg.

## 1.2 BEHANDLING AV ALVORLEG ATOPISK DERMATITT

Dupilumab (Dupixent) (4) er einaste godkjente biologiske behandling for alvorleg atopisk dermatitt, og skal brukast saman med fuktigheitskremar og topikale steroid ved behov. NFDV skriv at behandlinga bør avsluttast dersom det etter 16 veker ikkje er god nok respons, definert som

- EASI50 (minst 50 % betring i EASI score)
- minst 4 poeng reduksjon i DLQI
- og/eller minst 4 poeng reduksjon i POEM

Ved god behandlingseffekt og minimal sjukdomsaktivitet siste 12 månader, tilrår NFDV å stoppe behandlinga fram til eventuelt residiv. For pasientar som oppfyller desse kriteria, men som av ulike årsaker ikkje kan bruke dupilumab eller får effekt av denne behandlinga, finst det i dag ingen alternativ. Kliniske ekspertar Legemiddelverket har kontakta trur ikkje kriteriet for alvorsgrad vil endrast sjølv om nye behandlingalternativ blir tilgjengelege i LIS-anbodet.

---

<sup>1</sup> Eczema Area Severity Index

<sup>2</sup> Patient-Oriented Eczema Measure

<sup>3</sup> Dermatology Life Quality Index

<sup>4</sup> Med *biologisk legemiddel* meiner Legemiddelverket i denne metodevurderinga alle *selektivt immunmodulerande legemiddel*

### 1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING

Metodevurdering av legemiddelet Olumiant (baricitinib) til behandling av atopisk dermatitt (AD). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerheit ved bruk av baricitinib i tråd med bestilling ID2020\_007, *Forenkla metodevurdering (løp B) med vurdering av relativ effekt mot dupilumab for behandling med baricitinib for alvorleg atopisk dermatitt hos vaksne som er aktuelle for systemisk behandling*, og godkjend preparatomtale. Den generelle kliniske effekten av baricitinib til behandling av AD er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyvet (MT) 21.10.2020.

#### 1.3.1 Prosjektramme

Legemiddelverket har tidlegare og i to omgangar vurdert dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med topikale steroid til behandling alvorleg dermatitt hos vaksne pasientar (ID2017\_055 og ID2019\_082). Vi har òg vurdert pasientgruppa ungdom (12 til 18 år, ID2019\_015), og metodevurdering av dupilumab til barn 6-11 år er bestilt (ID2020\_036). Sak ID2019\_082 vart vedtatt innført for ei subgruppe av den metodevurderte populasjonen; metodevurdert populasjon var *moderat til alvorleg AD aktuell for systemisk behandling* og metoden vart innført for populasjonen med *alvorleg AD* definert etter kriteria frå NFDV. Dupilumab er for tida einaste legemiddel i LIS-anbudet for alvorleg AD (del av TNFBIO-anbudet).

Tabell 1: Prosjektramme for metodevurdering ID2020\_007

Skildring	Prosjektramme		Løp
Bestilling	Vurdering av relativ effekt mot dupilumab for behandling med baricitinib for alvorleg atopisk dermatitt hos vaksne som er aktuelle for systemisk behandling		B
PICO			
Populasjon	Vaksne pasientar med alvorleg atopisk dermatitt, definert etter NFDV-kriteria, som er aktuelle for systemisk behandling		
Intervensjon	Baricitinib pluss støttebehandling (fuktighetskremer og topikale steroid ved behov)		
Komparator	<b>Dupilumab pluss støttebehandling<sup>§</sup></b> Cyklosporin A Metotreksat Azatioprin Mykofenolat mofetil Fototerapi Topikale steroid Topikale kalsinevrinhemmarar		
Utfallsmål	Klinisk effekt	Lever	Legemiddelverkets vurdering av relevans
	Eczema area and severity index (EASI)		
	EASI50 (50 % betring frå baseline)	Ja	Klinisk relevant #
	EASI75	Ja	Mindre relevant
	EASI90	Ja	Mindre relevant
	Dermatology life quality index (DLQI)	Ja	Klinisk relevant #
	EASI50 + ≥ 4 poeng betring i DLQI	Ja	<b>Klinisk relevant #</b>
	Patient-oriented eczema measure (POEM)	Ja	Klinisk relevant #
	Kløe (numeric rating scale, NRS)	Ja	Klinisk relevant

	Investigators global assessment (IGA)	Nei	Klinisk relevant
	<b>Sikkerheit</b>		
	Uønska hendingar	Ja	Klinisk relevant
	Alvorlege uønska hendingar	Ja	Klinisk relevant
	Uønska hendingar som førte til behandlingsstopp	Ja	Klinisk relevant
<b>Studiedesign</b>	Randomiserte placebokontrollerte dobbeltblinda studiar i indirekte samanlikningar		
<b>Modell</b>	Ikkje relevant		

§ relevant komparator for metodevurderinga

# NFDV responskriterium

### 1.3.2 Endringar frå ramma for metodevurderinga

Indikasjonsordlyden for marknadsført bruk er vidare enn i bestillinga, ettersom bestillinga er knytt til pasientgruppa med alvorleg AD definert etter kriteria i behandlingstilrådingane. Desse kriteria avgrensar behandling til pasientar som ikkje har nådd behandlingsmåla når minst ei systemisk behandling er forsøkt, og dupilumab er difor einaste relevante komparator. Det vart avgjort å endre bestillinga ID2020\_007 frå kostnad-nytte-vurdering (CUA, løp C) for baricitinib for moderat til alvorleg AD 02.07.2020, der ei bestilling på relativ effektvurdering (løp B) vart bestilt for populasjonen alvorleg AD og ei ny bestilling, ID2020\_053, vart gjort for populasjonen med moderat AD (løp C). Sidan metodevurderinga av komparator, dupilumab, er gjort for heile studiepopulasjonen moderat og alvorleg, vil resultat frå denne populasjonen ligge til grunn i denne metodevurderinga, sjølv om metodevurderinga berre gjeld populasjonen med alvorleg AD.

### 1.4 BEHANDLING MED BARICITINIB

- Indikasjon

Baricitinib er eit småmolekylært medikament indisert til behandling av moderat til alvorleg dermatitt i vaksne pasientar som er kandidatar for systemisk terapi. Baricitinib er også indisert til behandling av vaksne pasientar med moderat til alvorleg reumatoid artritt.

- Verknadsmekanisme

Baricitinib er ein selektiv og reversibel Janus-kinase (JAK) hemmar. JAK er ein enzymfamilie viktig i intracellulær cytokinmediert signaloverføring involvert i inflammasjon, hematopoese og immunfunksjon. Baricitinib hemmar JAK1 og JAK2. Verknaden er hurtig innsettande og halveringstida kort.

- Dosering

Baricitinib finst som 2 mg og 4 mg tablettar, og blir gitt ein gong dagleg. Standarddosen er 4 mg, men dosereduksjon er aktuelt i eldre pasientar med høg risiko for eller vedvarande infeksjonar, og pasientar med stabil kontroll på sjukdommen. Det er krav til kontroll av leverenzym, lymfocytt- og neutrofilteljing, lipidverdiar og blodprosent før oppstart og undervegs i behandlinga.

- Biverknader

Vanlegast rapporterte biverknader av baricitinib er hyperkolesterolemi, øvre luftvegsinfeksjonar, hovudpine og kvalme. Herpes zoster-infeksjonar og urinvegsinfeksjonar er òg rapportert. Legemidlet gir auka risiko for djup venetrombose i pasientar med andre risikofaktorar.

Sjå preparatomtalen for nærare informasjon.

### 1.5 BEHANDLING MED DUPILUMAB

- Indikasjon

Dupilumab er indisert for behandling av moderat til alvorleg atopisk dermatitt til vaksne og barn og unge over 12 år. Dupilumab er dessutan indisert til behandling av alvorleg astma.

- Verknadsmekanisme

Dupilumab er eit monoklonalt antistoff som hemmar dei inflammatoriske type 2 cytokina interleukin (IL) 4 og IL-13 og bremsar immunresponsen knytt til allergiske reaksjonar.

- Dosering

Dupilumab 300 mg administrerast subkutant kvar 2. veke (Q2W). Ved oppstart blir det gitt 2 dosar (600 mg).

- Biverknader

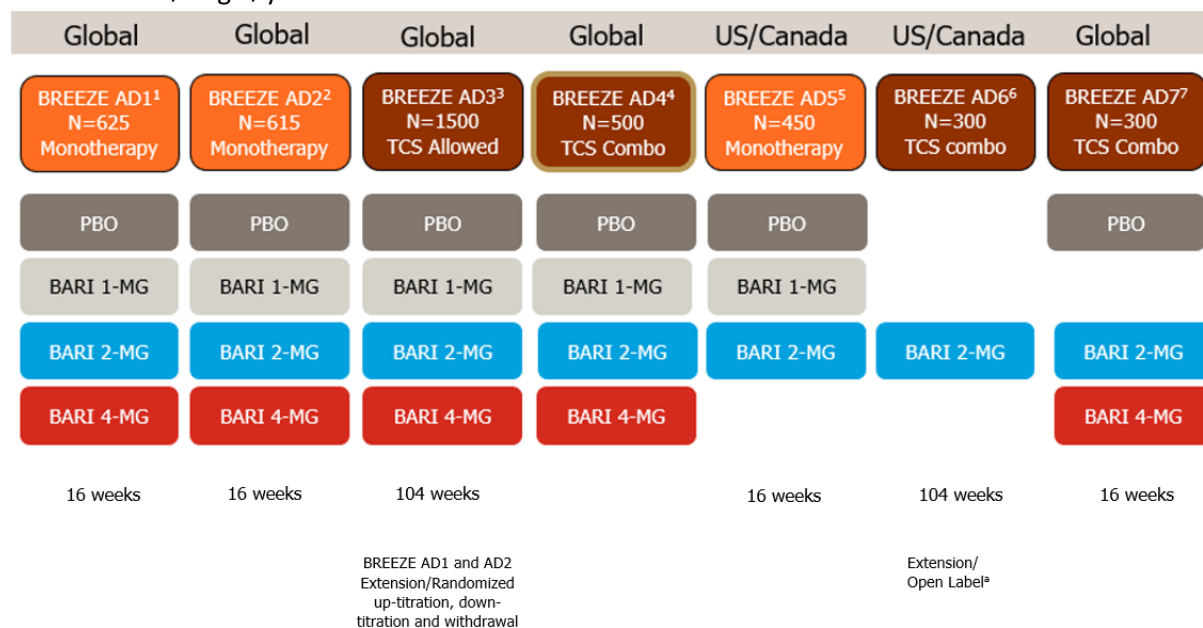
Vanlegaste rapporterte biverknader er konjunktivitt (allergisk og infeksiøs), hodepine, reaksjonar på injeksjonsstaden og eosinofili.

Sjå elles preparatomtalen for nærare opplysingar (4).

## 2 DOKUMENTASJONGRUNNLAG

### 2.1 RELATIV EFFEKT

Effekten av baricitinib i monoterapi og kombinasjonsterapi i pasientar med moderat til alvorleg atopisk dermatitt (AD) er studert i sju kliniske studiar, BREEZE AD1-7 (Figur 1), som alle ligg til grunn for utferding av marknadsføringsløyvet.



Figur 1: Kliniske studiar med baricitinib i mono- eller kombinasjonsterapi. TCS= topikale kortikosteroid; PBO= placebo

For denne metodevurderinga er berre studiar med godkjent dosering (2 og 4 mg), relevant intervensjon og komparator (kombinasjonsterapi med TCS), og relevant pasientpopulasjon (prøvd og svikta på eller intolerant for minst ei systemisk behandling<sup>5</sup>) inkludert. Desse studiane, BREEZE AD4 (NCT03428100) og BREEZE AD7 (NCT03733301), er presentert i Tabell 2.

Eli Lilly har gjennomført systematisk litteratursøk (sjå Appendiks 1) for å identifisere randomiserte kontrollerte studiar av systemisk behandling i vaksne med AD. Litteratursøket avdekkja studiar av dupilumab i mono- og kombinasjonsterapi for ulike pasientpopulasjonar. Studiane som er relevante for metodevurderinga, og som ligg til grunn i dei helseøkonomiske analysane for dupilumab CAFE og CHRONOS (5, 6), er presentert i Tabell 2. Eit viktig inklusjonskriterium i BREEZE AD4 og CAFE var tidlegare forsøkt eller kontraindikasjon for CsA; for studiane BREEZE AD7 og CHRONOS er det derfor trekt ut subpopulasjonar for å matche dette (AD4-lik og CHRONOS CAFE-lik/CCL).

<sup>5</sup> Cyklosporin A for fleirtalet

Tabell 2: Relevante, innsendte studiar brukt i ITC

Studie	BREEZE AD4 (7)	BREEZE AD7 (8)	CAFE (9)	CHRONOS-CCL (10)
<b>Design</b>	Fase III randomisert dobbelblinda, multisenter, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroid	Fase III randomisert multisenter, dobbelblinda, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroid	Fase III randomisert dobbelblinda, multisenter, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroid	Fase III randomisert dobbelblinda, multisenter, placebokontrollert; kombinasjonsterapi med topikale steroid
<b>Populasjon*</b>	Moderat til alvorleg AD i vaksne pasientar som har svikta på eller er intolerante for CsA. N=463	Moderat til alvorleg AD i vaksne pasientar. N=329 AD4-like: 70 % (n=212) tidlegare systemisk behandling	Alvorleg AD i vaksne pasientar som har svikta på eller er intolerante for CsA. N=325	Moderat til alvorleg AD i vaksne pasientar. N=329 CCL: 38 % (n=126) tidlegare systemisk behandling
<b>Intervensjon</b>	Baricitinib 4 mg (n=92) Baricitinib 2 mg (n=185) Baricitinib 1 mg (n=93)	Baricitinib 4 mg (n=111) Baricitinib 2 mg (n=109)	Dupilumab 300 mg Q2W <sup>§</sup> (n=107) Dupilumab 300 mg QW (n=110)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=106) Dupilumab 300 mg QW (n=319)
<b>Komparator</b>	Placebo (n=93)	Placebo (n=109)	Placebo (n=108)	Placebo (n=315)
<b>Primære utfallsmål<sup>#</sup></b>	EASI75 veke 16	IGA 0 ell1 med $\geq 2$ poeng betring veke 16	EASI75 veke 16	EASI75 og med både IGA 0 eller 1 og $\geq$ poeng reduksjon veke 16
<b>Sekundære utfallsmål<sup>#</sup></b>	IGA 0 eller 1; endring i EASI frå baseline; kløe NRS $\geq 4$ ; ADSS, hudsmarter NRS; DLQI-betring $\geq 4$ ; POEM ved veke 16	EASI75; endring i EASI frå baseline; kløe NRS-betring $\geq 4$ ; ADSS, hudsmarter NRS; DLQI-betring $\geq 4$ ; POEM ved veke 16	IGA 0-1 respons, Peak pruritus (kløe) NRS-betring $\geq 4$ , SCORAD, POEM og DLQI	endring i EASI frå baseline, Peak pruritus (kløe) NRS-betring $\geq 4$ , ending i DLQI
<b>Oppfølgingstid</b>	52 veker	16 veker (data inntil 52 veker)	16 veker (data inntil 32 veker)	16 veker (data inntil 52 veker)

EASI75: 75 % betring i EASI-skår frå baseline. Q2W: kvar 2. veke.

<sup>#</sup> berekna som del av pasientar<sup>§</sup>Berre denne doseringa har MT.

\*Ingen pasientar er tidlegare behandla med dupilumab eller baricitinib

### 2.1.1 Indirekte samanlikningar

Sjå Appendiks 1 for fullstendig skildring av dei indirekte samanlikningane inkludert litteratursøket. Firma har levert inn samanlikningar for både monoterapi og kombinasjonsterapi for pasientar med og utan erfaring med anna systemisk terapi. Det er berre kombinasjonsterapi i populasjonen som tidlegare har forsøkt cyklosporin som er aktuelle i denne metodevurderinga, og difor er berre desse analysane presentert.

Tabell 3: Oppsummering av indirekte samanlikningar, inkluderte studiar, populasjon, metode

Studiar inkludert i ITC (sjå tabell 2 for utfyllande informasjon)	BREEZE AD4 (BARI 2 og 4 mg) BREEZE AD7 (BARI 2 og 4 mg) CAFE (300 mg DUP Q2W) CHRONOS (300 mg DUP Q2W)
Pasientpopulasjon/subgruppe	Moderat til alvorleg AD Tidlegare svikt på eller intoleranse for CsA <i>AD4 vs CAFE</i> <i>AD4 EU vs CAFE</i> <i>AD4+AD4-like AD7 vs CAFE+CCL</i>
Metode	Bucher ITC <i>Rapporterer odds ratio (OR), relative risk (RR) og risk difference (RD)</i>
Sensureringsmetode	1. pasientdata inkludert fram til akutt symptomlindrande behandling eller permanent avslutta behandling 2. pasientdata inkludert fram til permanent avslutta behandling
Utfallsmål	EASI50 + $\geq 4$ -poeng betring i DQLI ved veke 16 Kløe NRS EASI75 EASI90 POEM DLQI

Eli Lilly meiner at studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier er like nok til å vurdere effekt, men at skilnader i bruk av og definisjon på akutt symptomlindrande behandling er for ulike til å vurdere sikkerheit. Desse skilnadene er presentert i Tabell 4. Eli Lilly har på oppfordring frå Legemiddelverket levert inn samanlikningar av uønskte hendingar.

Tabell 4: Definisjon og handtering av akutt symptomlindrande behandling (kjelde: innsendt dokumentasjon)

	Baricitinib	Dupilumab
<b>Study</b>	BREEZE-AD7 (16 week duration)	CHRONOS (16 week duration)
<b>Rescue Therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rescue medication allowed from week 2 for patients where control of symptoms cannot be achieved with increased emollient use and background TCS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rescue medication allowed from week 2 in patients with intolerable symptoms</li> <li>Any locally approved treatments for AD, including topical or systemic medications or phototherapy</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allowed rescue medication includes high and ultra high potency TCS, and oral systemic medications.</li> <li><b>Phototherapy prohibited</b></li> </ul>	
<b>Investigational product continuation during rescue therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>If rescue is TCS investigational product could be continued</li> <li>If <b>rescue treatment was systemic investigational product is permanently discontinued</b> for the remainder of the 16 week study duration.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>If rescue was high potency TCS investigational product could be continued</li> <li>If <b>rescue treatment is systemic investigational product was discontinued. Investigational product could be restarted after discontinuation of rescue treatment and a 5 half-lives washout period.</b></li> <li>If <b>rescue treatment was phototherapy investigational product was discontinued.</b> Investigational product could be restarted 1 month after phototherapy.</li> </ul>
<b>Study</b>	BREEZE-AD4 (52 week duration)	CAFÈ (16 week duration)
<b>Rescue Therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allowed rescue medication includes high and ultra high potency TCS, systemic medications (conventional or <b>biologics</b>), and/or phototherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allowed rescue medication includes high and very high potency TCS, or systemic medications</li> <li>Phototherapy or tanning bed/booth prohibited</li> </ul>
<b>Investigational product discontinuation during rescue therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>If rescue treatment is TCS, investigational product could be continued</li> <li>If rescue treatment is <b>systemic, investigational product is permanently discontinued.</b></li> <li>If rescue therapy was phototherapy, investigational product is temporarily discontinued until completion of phototherapy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>If rescue treatment is TCS, investigational product could be continued</li> <li>If <b>rescue treatment is systemic, investigational product was discontinued. Investigational product could be restarted after discontinuation of rescue treatment and a 5 half-lives washout period.</b></li> </ul>



### 3 PICO<sup>6</sup>

#### 3.1 PASIENTPOPULASJON

Pasientpopulasjonane i studiane BREEZE AD4, BREEZE AD7, CHRONOS og CAFE er skildra i Tabell 5. Studiane BREEZE AD7 og CHRONOS inkluderte også pasientar som ikkje tidlegare hadde prøvd systemisk behandling, og i tabellen er pasientkaraktaristika for heile studiepopulasjonen presentert. Data frå desse studiane er inkludert i ITC.

Tabell 5: Pasientkaraktaristika i dei fire studiane brukt i ITC

Study name		JAIY (BREEZE-AD-7) <sup>6</sup>			JAIN (BREEZE-AD-4) <sup>7</sup>			CAFE <sup>8,9</sup>		CHRONOS <sup>10-12</sup>	
Study design		DB phase III			DB phase III			DB phase III		DB phase III	
Patient population		Moderate to severe adult AD patients			Moderate to severe adult patients with AD who have experienced failure to cyclosporine or are intolerant to, or have contraindication to, cyclosporine			Moderate to severe AD, cyclosporine inadvisable		Moderate to severe adult AD patients	
Intervention		Placebo + TCS	Baricitinib 2mg QD + TCS	Baricitinib 4mg QD + TCS	Placebo + TCS	Baricitinib 2mg QD + TCS	Baricitinib 4mg QD+ TCS	Dupilumab 300 mg q2w + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg q2w	Placebo
Baseline population (N)		109	109	111	93	185	92	107	108	106	315
Males, %		65	64	68	53	72	62	60.7	63	58	61
Race	White, n(%)	46 (42.2)	50 (45.9)	54 (48.6)	-80	-78	-77	104 (97.2)	104 (96.3)	74 (69.8)	208 (66)
	Black, n(%)	---	---	---	---	---	---	0 (0)	0 (0)	2 (1.9)	19 (6)
	Asian, n(%)	57 (52.3)	57 (52.3)	54 (48.6)	-17	-20	-20	2 (1.9)	2 (1.9)	29 (27.4)	83 (26.3)
Geographic region	Europe, %	35	35	35	70	69	70	100	100	---	---
	Japan, %	19	18	20	16	17	17	---	---	---	---
	Rest of world, %	46	47	45	14	14	13	---	---	---	---
Age (Years) Mean (SD)		33.7 (13.2)	33.8 (12.8)	33.9 (11.4)	38.7 (14)	37.3 (14)	38.7 (13)	37.5 (12.9)	38.9 (13.3)	---	---
Age (Years) Median (range)		---	---	---	---	---	---	---	---	40.5	34
Baseline Scores	EASI, Mean	29 (12.3)	29 (11.9)	31 (12.6)	31 (11.6)	31 (12.4)	33 (13.7)	33.3 (9.3)	32.9 (10.8)	33.6 (13.3)	32.6 (12.9)
	SCORAD, Mean	67 (13.8)	67 (14.0)	68 (13.2)	69 (13.0)	68 (13.4)	69 (13.4)	68.6 (11.9)	67 (12.2)	69.3 (15.2)	66 (13.5)

<sup>6</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

	<b>IGA, Mean</b>	---	---	---	---	---	---	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)
	<b>DLQI, Mean</b>	15 (7.9)	15 (7.7)	15 (7.9)	14.5 (6.9)	13.6 (7.4)	14.0 (8.1)	14.5 (7.6)	13.2 (7.6)	14.5 (7.3)	14.7 (7.4)
	<b>Itch NRS, Mean</b>	7.4 (1.7)	7.0 (2.1)	7.0 (2.0)	7.1 (1.9)	6.7 (1.9)	6.7 (2.3)	---	---	---	---
	<b>Pruritus NRS, Mean</b>	---	---	---	---	---	---	6.6 (2.3)	6.4 (2.23)	7.4 (1.7)	7.3 (1.8)
	<b>BSA, Mean</b>	48 (24.4)	51 (21.6)	52 (23.3)	48 (21.3)	50 (22.2)	54 (23.8)	56.1 (17.83)	55 (20.51)	59.5 (20.8)	56.9 (21.7)
	<b>POEM, Mean</b>	21 (6.7)	21 (6.3)	21 (6.0)	21 (5.7)	21 (5.9)	21 (6.0)	19.3 (6.2)	19.1 (5.9)	20.3 (5.7)	20 (6)
	<b>HADS, Mean</b>	12.6 (7.8)	11.7 (7.1)	12.2 (7.8)	6.9 (4.2)	5.9 (4.1)	6.4 (3.9)	12.8 (8.01)	13 (7.85)	12.9 (7.7)	12.6 (8.1)
	<b>EQ-5D, Mean</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

EASI: Eczema Area and Severity Index; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; IGA: Investigator's global assessment; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Itch Numeric Rating Scale; BSA: Body Surface Area; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; TCS: Topical corticosteroids; qw: once Weekly. q2w: once every 2 Weeks. q4w: once every 4 Weeks; DB: double blind

\*\*Café+Chronos-CaféLike Like: Countries as LIBERTY AD CAFÉ & CHRONOS; Defined as "(1) CAFÉ: whole population including those who were ciclosporin naïve and those whose disease was inadequately treated with ciclosporin n=325 and (2) CHRONOS: post hoc subgroup of patients who cannot take ciclosporin or whose disease did not adequately respond to ciclosporin n=137 (19%). Total CAFÉ & CHRONOS-CAFÉ-like: n=462." For the analysis Dupilumab 300 mg QW is not included, hence total comes to 299

\*\*\*SOLO1/SOLO2 Café Like: Countries as SOLO 1, SOLO 2 and LIBERTY AD CAFÉ; Defined as "post hoc subgroup of patients who previously used immunosuppressants (commonly ciclosporin). Total n=288"; Dupilumab 300 mg QW is not included, hence total comes to 192

\*Median values

Legemiddelverket fekk validert at CAFE og CHRONOS-populasjonane er relevante for norsk klinisk praksis i samband med dei tidlegare metodevurderingane (5, 6). I CAFE-studien var alle utprøvningsstadene i Europa og Russland, medan dei andre tre studiane hadde utprøvningsstader i andre delar av verda.

Alder og kjønnsfordeling er lik i alle studiane, det same er dei fleste sjukdomsspesifikke målingane ved baseline, slik som DLQI, SCORAD, POEM og EASI. Det er brukt to ulike mål på kløe: BREEZE AD-studiane brukte *Itch NRS*, som er utvikla for plakkpsoriasis, medan CAFE og CHRONOS brukte *Peak Pruritus NRS*, som er utvikla for AD. Tilsvarande er det brukt ulike definisjonar i IGA-vurdering, der BREEZE AD-studiane har brukt eit nyleg validert verkty som inkluderer ein fjerde dimensjon, væsking og skorper, i tillegg til erytem, paplar og infiltrat som ligg til grunn i IGA-vurdering.

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonane er like nok for samanlikning i indirekte samanlikningar. Kliniske ekspertar opplyser at det er enkelte skilnader i komorbiditetar i pasientpopulasjonane dei vurderer som aktuelle for baricitinib og dupilumab, knytt til kjente risikofaktorar ved behandlingane. Dette inkluderer hjarte-/karsjukdomar og blodpropprisiko med baricitinib og allergisk konjunktivitt med dupilumab. Ingen av desse er prognostiske eller effektmodifiserande og difor ikkje vurdert spesielt av oss. Klinikarane påpeiker òg at det ikkje er forventta endringar i krav til alvorsgrad for oppstart av behandling med biologiske legemiddel, og Legemiddelverket forventar derfor at talet på 1000 pasientar som er kandidat for biologisk behandling eller småmolekylære medisinar held seg uendra.

## 3.2 INTERVENSJON

Eli Lilly har sendt inn indirekte samanlikningar både for 2 og 4 mg døgndosar baricitinib i kombinasjon med topikale steroid. Standarddosen er 4 mg og Legemiddelverket reknar denne doseringa som mest relevant for samanlikninga med dupilumab. Vi vil presentere analyseresultat for 2 mg også, sidan denne dosen kan vere relevant for einsskilte pasientar.

## 3.3 KOMPARATOR

Som det einaste godkjente biologiske legemiddelet til behandling av alvorleg AD, er Legemiddelverket einig i bruk av dupilumab med marknadsført dosering 300 mg Q2W i kombinasjon med topikale steroid som komparator i den indirekte samanlikninga.

## 3.4 UTFALL

### 3.4.1 Utfallsmål/endepunkt

Legemiddelverket fekk i samband med dupilumab-utgreiinga (ID2019\_082 (6)) opplyst at responsendepunktet i NFDV-kriteria, EASI50 +  $\geq 4$  poeng betring i DLQI, var eit meir klinisk relevant endepunkt enn EASI75 eller EASI90. Klinikarar Legemiddelverket har konferert med for denne metodevurderinga stadfester dette, og meiner effekten på livskvalitet, med betre søvn og mindre kløe, er eit minst like viktig parameter å vurdere enn rein reduksjon i EASI-skår. Dei påpeiker at pasientar kan ha stor betring i pasientrapporterte utfallsmål sjølv om objektiv respons er mindre tydeleg. Enkeltstående resultat for samanlikning av EASI50, EASI75 og EASI90 er derfor mindre viktige, då desse endepunkta ikkje fangar opp betring i livskvalitet og kløe. Legemiddelverket presenterer resultatata frå EASI75.

Dei indirekte samanlikningane rapporterer *odds ratio (OR)*, *relativ risk/risk ratio (RR)* og *risk difference (RD)* for alle endepunkta. Sidan det er relativt mange hendingar i alle armar, ligg OR lengre frå 1 enn RR gjer. RR-verdiar under 0,5 eller over 2 blir vanlegvis rekna som klinisk relevante, men OR og RR må tolkast i kontekst av RD. RD ligg på [ ] for kløe, [ ] for EASI75 og [ ] for EASI50 og  $\geq 4$  poeng betring i DLQI. Den kliniske relevansen av RD må seest opp mot sannsynet for å nå kvart av endepunkta i dei individuelle studiane, men kan i desse analysane vere vanskeleg å tolke gitt den store skilnaden i placeborespons.

Grunna skilnader i verktøy brukt for måling av IGA og kløe, er ikkje desse viktige endepunkta mogleg å samanlikne direkte. Eli Lilly har ikkje levert dokumentasjon på kvifor det ikkje er mogleg å justere for desse skilnadene i analysane, eller korleis desse skilnadene vil påverke resultatata og slik gjere dei ugyldige. Indirekte samanlikningar av kløe vert likevel presentert og diskutert under.

Grunna skilnader i definisjon og bruk av akutt symptomlindrande behandling (sjå Tabell 4), hadde Eli Lilly i utgangspunktet ikkje levert inn samanlikningar av *sikkerheitsprofilen*. Legemiddelverket etterlyste likevel slike analysar, og fekk desse ettersendt.

### 3.4.2 Relativ effekt

Relativ effekt av baricitinib 2 mg og 4 mg mot dupilumab 300 mg Q2W er henta frå innsendt ITC og presentert i samla for kvart endepunkt for kvar analysepopulasjon. Legemiddelverket har vurdert resultat utifrå primær sensurregel, der pasientar er sensurert frå analysen ved behov for akutt symptomlindrande behandling og ved permanent avslutta behandling. Dette er same sensureringsregel brukt i den hurtige metodevurderinga av komparator (dupilumab). Det speglar ikkje dermed bruk i norsk klinisk praksis, der biologisk behandling ofte vil halde fram under eller bli starta opp igjen etter akutt symptomlindrande terapi.

#### 3.4.2.1 EASI50 og $\geq 4$ poeng betring i DLQI

Dette endepunktet representerer responskriteriet ved biologisk behandling av AD. Indirekte samanlikning av dette endepunktet er berre tilgjengeleg for dei samla studiane CAFÉ+CHRONOS CAFÉ-lik (CCL) og BREEZE AD4+BREEZE AD7 AD4-lik (Tabell 6).

Tabell 6: Indirekte samanlikning av responsendepunktet i NFDV-kriteria i BREEZE AD4 + AD4-lik AD7 vs CAFE+CCL, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
JAIN	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
JAIY-JAINlike				
FE Meta-analysis /MH/				
Café+Chronos-CaféLike	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
FE Indirect Comparison	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

For samanlikninga av 2 mg baricitinib + TCS med dupilumab + TCS, er resultatane:

- OR: [REDACTED]
- RR: [REDACTED]
- RD: [REDACTED]

RR viser at under halvparten så mange pasientar vil oppnå respons ved behandling med baricitinib samanlikna med ved behandling med dupilumab.

### 3.4.2.2 EASI75

Indirekte samanlikning av dette endepunktet er tilgjengeleg for BREEZE AD4 vs CAFE (Tabell 7) og for dei samla studiane CAFÉ+CHRONOS CAFÉ-lik (CCL) og BREEZE AD4+BREEZE AD7 AD4-lik (Tabell 8).

Tabell 7: Indirekte samanlikning av EASI75 i BREEZE AD4 vs CAFE, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>Café</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

For samanlikninga av 2 mg baricitinib + TCS med dupilumab + TCS, er resultatata:

- OR: [REDACTED]
- RR: [REDACTED]
- RD: [REDACTED]

Tabell 8: Indirekte samanlikning av EASI75 i BREEZE AD4+BREEZE AD7 AD4-lik vs CAFÉ+CHRONOS CAFÉ-lik (CCL), baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
<b>JAIY-JAINlike</b>				
FE Meta-analysis /MH/				
<b>Café+Chronos-CaféLike</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

For samanlikninga av 2 mg baricitinib + TCS med dupilumab + TCS, er resultatata:

- OR: [REDACTED]
- RR: [REDACTED]
- RD: [REDACTED]

Dupilumab kjem numerisk betre ut enn baricitinib i samanlikninga av kor mange pasientar som oppnår minst 75 % betring i EASI-skår, men Legemiddelverket meiner, i tråd med innspel frå det kliniske fagmiljøet, at det trass signifikant skilnad i *risk difference* ikkje er klinisk relevant skilnad i effekt på dette endepunktet.

### 3.4.2.3 Kløe

Betring i kløe var registrert med to ulike verkty i baricitinib-studiane (*Itch NRS*) og dupilumab (*peak puritus NRS*) og målt som minst 4 poengs betring på måleskalaen. Eli Lilly opplyser at pasientane i begge studieprogramma (baricitinib og dupilumab) dagleg rapporterte maksimal kløe dei siste 24 timane fram til veke 16 (deretter kvar veke). Begge måleskalaene går frå 0 (ingen kløe) til 10 (verst tenkelege kløe). Det er to vesentlege skilnader i korleis målingar er inkludert og korleis berekningane er gjort:

- i dupilumab-studiane vart vekesnittet av daglege målingar brukt; i baricitinib-studiane vart siste måling (24 t) brukt
- i dupilumab-studiane vart berre pasientar med vekesskår på minst 4 poeng ved baseline inkludert; i baricitinib-studiane var det ingen minimumskrav til kløe ved baseline

Indirekte samanlikningar er berre tilgjengeleg for BREEZE-AD4- vs CAFE-populasjonane, og resultatata frå samanlikning av 4 mg baricitinib mot dupilumab er presentert i Tabell 9.

Tabell 9: Indirekte samanlikning av kløe ( $\geq 4$  poeng NRS) i BREEZE AD4 og CAFE, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
JAIN	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
FE Meta-analysis /Inverse/				
Café	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
FE Indirect Comparison	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

For samanlikninga av 2 mg baricitinib + TCS med dupilumab + TCS, er resultatata:

- OR: [REDACTED]
- RR: [REDACTED]
- RD: [REDACTED]

Begge legemidla gir signifikant og klinisk relevant lindring av kløe samanlikna med placebo. *Itch NRS* er utvikla for og validert i psoriasis, ein sjukdom som oftast har mindre uttalt kløe enn atopisk dermatitt. Gitt

skilnadene i verktya brukt og korleis berekningane er gjort, er det noko uvisse knytt til den indirekte samanlikninga, men Legemiddelverket meiner det er god nok evidens til å hevde at baricitinib er minst like god som dupilumab på dette endepunktet.

#### **3.4.2.4 Livskvalitet**

Kløe og utslett gir redusert livskvalitet gjennom redusert søvnkvalitet, psykologisk stress og vanskar i sosiale relasjonar, jobb og/eller utdanning. Livskvalitet målt med det generiske verktøyet EQ-5D, er ikkje samla inn i kombinasjonsstudiane med dupilumab og kunne derfor ikkje analyserast i ITC. Livskvalitet målt med det sjukdomsspesifikke verktøyet DLQI, derimot, er samla inn i alle dei relevante studiane. Betring i DLQI på minst 4 poeng er eit av responskriteria i NFDV-tilrådingane (komposittendepunktet er skildra i 3.4.2.1). Det er gjort indirekte samanlikningar av absolutt endring i DLQI-skår frå baseline i BREEZE-AD4 vs CAFE og BREEZE-AD7 vs CHRONOS. Baricitinib reduserte DLQI i snitt med 7,95 poeng mot dupilumabs 9,5 poengs reduksjon. Skilnaden er ikkje signifikant (mean difference BREEZE-AD4 vs CAFE: [REDACTED]).

#### **3.4.2.5 Pasientrapportert sjukdomsaktivitet**

Pasientens sjølvopplevde sjukdomsaktivitet er, i følgje kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert med, eit viktig klinisk behandlingsmål. Kløe (subjektivt) heller enn utslett (objektivt) er vanlegaste grunnen til at pasientar t.d. ikkje klarer å vere i arbeid. Sjølv om det er ein tydeleg samanheng mellom kløe og utslett, kan opplevd, subjektiv betring, målt ved t.d. POEM, vere markant større enn objektiv måling av utslett (EASI). Indirekte samanlikningar av absolutt endring i POEM-skår viser numerisk men ikkje signifikant større reduksjon i POEM-skår for dupilumab samanlikna med baricitinib (mean difference BREEZE-AD4 vs CAFE: [REDACTED]).

#### **3.4.2.6 Langtidseffekt**

Det var berre mogleg med samanlikning av resultat ved veke 16. Legemiddelverket brukte data frå oppfølgingsstudiar av dupilumab som støtte i vurdering av effektframskriving i metodevurderinga av dupilumab. Tilsvarande oppfølgingsdata frå baricitinibstudiane er ikkje publisert enno, men Legemiddelverket har fått tilgang til preliminære, upubliserte data med inntil 52 veker oppfølging. Data stadfester stabile responsrater og endring i EASI-skår frå baseline til og med veke 52 (Figur 2). Ved god behandlingseffekt og minimal sjukdomsaktivitet siste 12 månader tilrår NFDV å stoppe behandlinga fram til eventuelt residiv. Det er forventa at regelen vil gjelde baricitinibbehandling òg.



Figur 2: Endring i EASI-skår frå baseline (veke 0) til og med veke 52 i BREEZE-AD4

### 3.4.3 Biverknader

Ei oppsummering av biverknader rapportert i dei kliniske studiane som ligg til grunn for marknadsføringsløyvet for baricitinib er presentert i Tabell 10.

Tabell 10: Sikkerhetsdata ved bruk av baricitinib i AD, samanstilling av data sendt til EMA i MT-søknad

Kategori	16-veker placebokontrollert periode			Ext BARI 2-mg og 4-mg AD	
	PBO (N = 650) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N = 392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N = 397) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N = 392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N = 397) n (adj %) [adj IR]
Død	0	0	0	0	0
SAE	19 (2.9) [10.1]	7 (1.6) [5.3]	8 (1.8) [5.7]	7 (1.6) [2.7]	25 (6.8) [8.5]
TEAE	338 (51.5) [273.0]	222 (56.9) [306.7]	231 (57.7) [305.2]	245 (63.8) [237.4]	280 (72.1) [217.4]
Mild	189 (28.7) [121.9]	131 (34.0) [148.1]	138 (35.5) [151.4]	128 (33.1) [75.2]	140 (36.0) [64.7]
Moderat	130 (19.9) [76.7]	76 (19.3) [71.7]	82 (19.7) [70.1]	99 (26.2) [53.5]	117 (30.0) [47.9]
Alvorleg	19 (2.9) [10.0]	15 (3.5) [11.8]	11 (2.5) [8.4]	18 (4.4) [7.5]	23 (6.1) [7.8]
Behandlingsstopp grunna AE	12 (1.8) [5.9]	7 (1.8) [5.6]	14 (2.9) [9.0]	9 (2.4) [3.8]	21 (5.0) [7.0]
Studiestopp grunna AE	7 (1.0) [3.3]	7 (1.7) [5.2]	11 (2.3) [6.8]	9 (2.3) [3.7]	17 (4.0) [5.6]

PBO = placebo; BARI = baricitinib; Ext = forlengingsstudie; adj IR = insidensrate justert etter studiestorleik; adj % = prosent justert etter studiestorleik; IR = insidensrate; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Auka kreatinin i blod, hovudpine, herpes simplex-infeksjon og magesmerter var signifikant oftare rapportert i baricitinib 4 mg-armane enn i placebogruppa. Øvre luftvegsinfeksjonar, diaré og urinvegsinfeksjonar er òg hyppigare rapportert i baricitinib 4 mg-armane. Sjekking av blodverdiar er standard praksis ved bruk av all systemisk terapi og vil baricitinib vil ikkje føre til endra ressursbruk for denne screeninga. I pasientar med kjent risiko for uønskte hendingar ved baricitinibbehandling (sjå kap. 3.1), vil ikkje behandlinga startast. Til samanlikning var det i CAFE-studien (16 veker) meldt ein førekomst av SAE på 1,9 % i både dupilumab og placebo-armane. Tilsvarande tal i CHRONOS (52 veker) var 4 og 5 %. To prosent av pasientane i dupilumab Q2W-armen i CHRONOS avslutta behandlinga grunna uønskte hendingar. Eli Lilly har etter spørsmål frå Legemiddelverket gjort samanliknande analysar av sikkerheit og biverknader ved bruk av baricitinib versus dupilumab (Tabell 11). Samanlikningar er berre tilgjengeleg for BREEZE-AD4 (baricitinib 4 mg) vs CAFE ved veke 16. Grunna ulikskaper skildra i Tabell 4, må resultatata tolkast med varsemd.

Tabell 11: Indirekte samanlikning av uønskte hendingar (AE), alvorlege AE (SEA) og AE som førte til behandlingsstopp (DAE)

	OR	RR	RD
AE			
SAE			
DAE			



## 4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

Baricitinib (Olumiant) representerer eit nytt behandlingssprinsipp i biologisk behandling av moderat til alvorleg atopisk dermatitt (AD). Denne JAK-hemmaren har vist i kliniske studiar å betre plagene ved AD samanlikna med placebo. Denne metodevurderinga er ei vurdering av relativ effekt av baricitinib samanlikna med dupilumab til pasientar med alvorleg AD som er aktuelle for systemisk behandling og som har prøvd minst ein systemisk terapi tidlegare, jamfør behandlingstilrådingane (3). JAK-hemmarar er småmolekyl som verkar *intracellulært* for å hemme immunresponsen, i motsetning til andre biologiske legemiddel som hemmar immunresponsen ved å blokkere proinflammatoriske cytokin *ekstracellulært*. Trass i ulike verknadsmekanismar og immundempande effekt, gjeld same rasjonale for pause i behandling etter eit år ved stabil symptomfridom for både dupilumab og baricitinib (3, 11).

Felles for studiane av baricitinib og dupilumab er ein klinisk relevant placeborespons. Denne placeboresponsen er vist å halde seg stabil til studieslutt, og er truleg eit resultat av både ekstra motivasjon til smørjing med fuktigheitskremar og tett oppfølging av helsepersonell. Dette demonstrerer nytta og viktigheita av riktig bruk av fuktigheitskrem, men smørjing er tidkrevjande og klissete, og redusert behov for smørjing vil truleg følgje av effektiv behandling med baricitinib slik som for dupilumab. Stress og psykisk påverknad er viktige komponentar i sjukdomsbiletet, og tett oppfølging av helsepersonell i samband med studiar vil bidra stort til placeboresponsen. Det er difor lite truleg at denne effekten held fram etter studieslutt.

Resultata frå ei indirekte samanlikning av komposittendepunktet brukt som responskriterium i NFDV-tilrådingane, EASI50 og minst 4 poeng betring i DLQI, viser at det er færre som får respons av baricitinib enn av dupilumab. Det er ikkje dermed sagt at denne statistisk signifikante skilnaden i den indirekte samanlikninga er klinisk relevant. Sidan kostnadseffektivitet for dupilumab er berekna med dette endepunktet, er det vanskeleg å seie ved kva pris baricitinib er kostnadseffektiv.

Når det gjeld resultata frå dei harde endepunkta i studiane, EASI75 og EASI90, viser analysane numerisk men ikkje signifikant dårlegare resultat. På pasientrapporterte utfallsmål på kløe er resultata like. Klinikarar legemiddelverket har kontakta meiner effekten på livskvalitet, med betre søvn og mindre kløe, er eit minst like viktig parameter å vurdere enn rein reduksjon i EASI-skår. Både POEM- og DLQI-reduksjon er av same omfang i baricitinib-studiane som i dupilumab-studiane. Til trass for litt høgare førekomst av uønskte hendingar, er desse relativt enkle å handtere i klinisk praksis. Ettersom det for pasientar med ein kronisk sjukdom som AD er lite prognosetap knyt til å prøve ut eit legemiddel i 16 veker før effektvurdering, bør ikkje små skilnader i effektmål nødvendigvis stå i vegen for at begge legemidla kan brukast som alternativ til behandling av vaksne pasientar med alvorleg AD som er aktuelle for systemisk behandling.

Statens legemiddelverk, 04-11-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Saksutgreiar  
Tove Ragna Reksten

**REFERANSAR**

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* (London, England). 2016;387(10023):1109-22.
2. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(8):1045-60.
3. Rehbinder EM, Sandvik LF, Saunes M. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. In: Norsk forening for dermatologi og venerologi, editor. 2019.
4. EMA. Preparatomtale Dupixent. 2017.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab\\_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevudering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevudering.pdf)].
6. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Dupilumab ved alvorleg atopisk dermatitt - revurdering vaksne (notat). 2020.
7. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4) [Internet]. 2020 [cited 09.10.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100?term=NCT03428100&draw=2&rank=1>.
8. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2020.
9. de Bruin-Weller M. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *British Journal of Dermatology*. 2017:1-19.
10. Blauvelt A. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;389:2287-303.
11. Moodley D, Yoshida H, Mostafavi S, Asinowski N, Ortiz-Lopez A, Symanowicz P, et al. Network pharmacology of JAK inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(35):9852-7.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.

## APPENDIKS 1

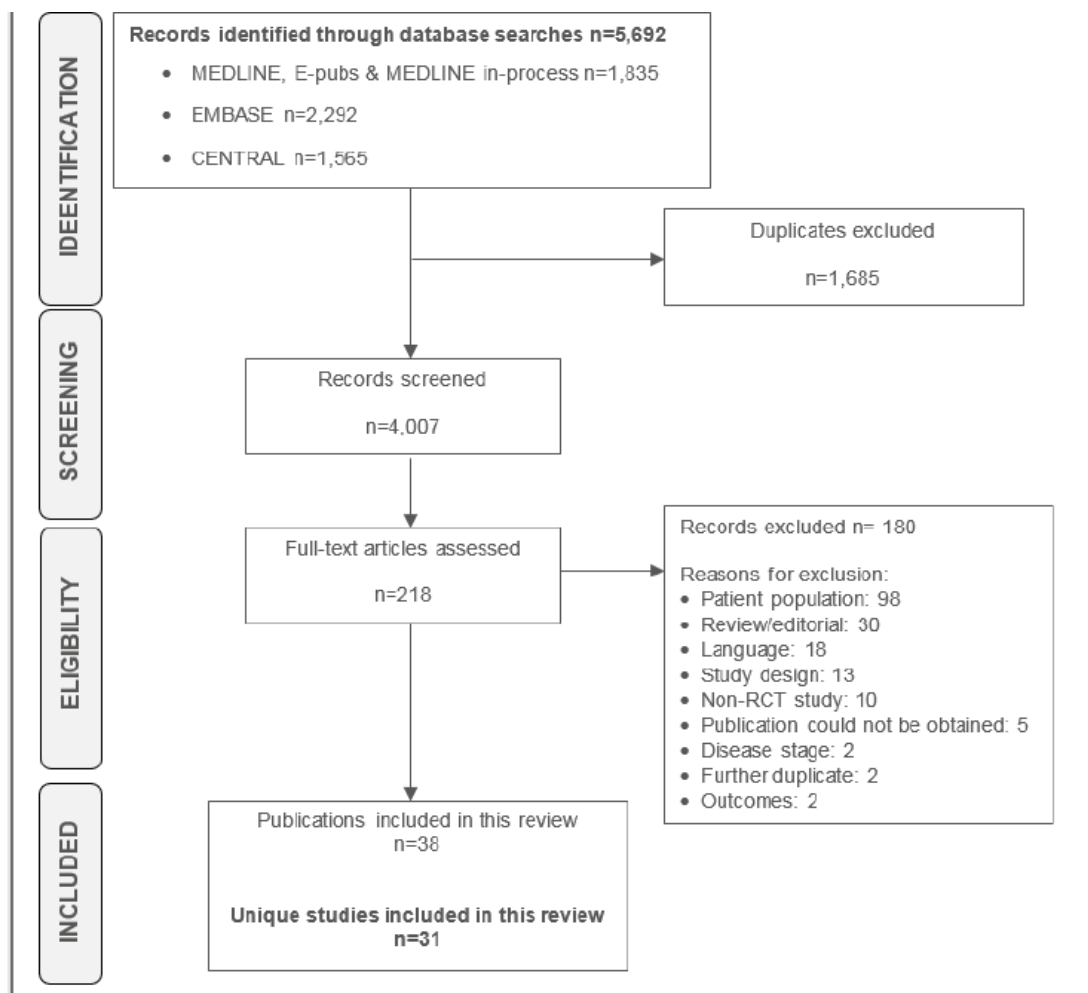
### SYSTEMATISK LITTERATURSØK

Eli Lilly har gjennomført eit litteratursøk for å identifisere randomiserte, placebokontrollerte studiar i pasientpopulasjonar med moderat til alvorleg atopisk dermatitt. Målet med søket er å informere indirekte samanlikningar og estimere relativ effekt av baricitinib mot dupilumab. Eit samandrag av søket finst i Tabell 12.

Tabell 12: Samandrag av litteratursøket

	Detaljar
Inkluderte studiar	Baricitinib+TCS vs placebo+TCS <ul style="list-style-type: none"><li>• JAIY (BREEZE-AD4)</li><li>• JAIN (BREEZE-AD7)</li></ul> Dupilumab+TCS vs placebo+TCS <ul style="list-style-type: none"><li>• CHRONOS</li><li>• CAFE</li></ul>
Databasar og register søkt i	<ul style="list-style-type: none"><li>• MEDLINE, MEDLINE In-process, og E-pubs ahead of prints (OVID SP)</li><li>• Embase (OVID SP)</li><li>• Cochrane sentrale register over kontrollerte studiar (CENTRAL)</li><li>• HTA-institusjonar</li><li>• European Academy of Dermatology and Venerology congress</li><li>• American Academy of Dermatology and Vereology congress</li><li>• ClinicalTrials.gov</li><li>• WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</li></ul>
Dato for søk	April 2018, oppdatert oktober 2019 og mars 2020
Stikkord/søkestreng	Atopisk dermatitt/eksem, fagfellevurdert og publisert, HTA-innsendingar, RCT, vaksne pasientar
Inklusjonskriterier	Sjå Tabell 13
Eksklusjonskriterier	Sjå Tabell 13
Datorestriksjonar	Ingen
Andre restriksjonar	Berre engelske og tyske publikasjonar

Alle samandraga vart vurdert av to uavhengige fagfeller, og usemje vart løyst ved å involvere ein tredje fagfelle. Fullstendige publikasjonar valt ut etter gjennomgang av samandraga vart vurdert på same måte. PRISMA flytskjemaet i Figur 3 skildrar prosessen med seleksjon av relevante studiar.



Figur 3: PRISMA flytskjema for litteratursøket

I det opprinnelege litteratursøket (april 2018) vart 38 publikasjonar over 31 unike studiar identifisert. I det første oppdaterte søket (oktober 2019) vart fem nye studiar, inkludert ein HTA-rapport med samanslåtte (poola) data, identifisert, og i det siste søket (mars 2020) vart 19 nye publikasjonar identifisert. Fire av desse var unike studiar og resten var samanslåtte data frå tidlegare identifiserte studiar brukt i HTA-rapportar. Til saman vart data frå 40 unike studiar inkludert:

- Baricitinib: n=3
- Dupilumab: n=11
- Cyklosporin: n=5 (berre ein placebokontrollert)
- Lysbehandling: n=6
- Tacrolimus: n=3

I tillegg vart studiar med betametason (n=4), desoximetason (n=1), pimecrolimus (n=1), metotreksat (n=1), mometason (n=1), upadacitinib (n=1), abrocitinib (n=1), og trakolinumab (n=1) inkludert.

Tabell 13: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i litteratursøket

Eligibility criteria	Inclusion	Exclusion
Patient population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adult patients (18 years or older) who have confirmed moderate-to-severe AD<sup>a</sup></li> <li>Includes patients with moderate disease and patients with severe disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paediatric patients</li> <li>Studies of patients with mild-to-moderate AD where results are not separated according to disease severity<sup>c</sup></li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baricitinib</li> </ul>	
Comparators	<p>For inclusion, a publication must report comparative investigation of at least two of these comparators:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dupilumab</li> <li>Upadacitinib</li> <li>PF-04965842</li> <li>Tralokinumab</li> <li>Immunosuppressants: Cyclosporine, azathioprine, methotrexate</li> <li>Oral steroids</li> <li>Topical glucocorticosteroids (class 2-4)</li> <li>Systemic glucocorticosteroids</li> <li>Topical tacrolimus</li> <li>Topical calcineurin inhibitors</li> <li>Crisaborole</li> <li>Alltretinoin</li> <li>Phototherapy including UV radiation (UVA/NB-UVB) or psoralen-UVA (PUVA)</li> <li>Best supportive care in the UK (limited to emollients, low-mid potency topical corticosteroids, high potency oral corticosteroids)</li> <li>Placebo</li> </ul>	<p>Studies of combination therapies that only include one therapy of interest.</p>
Outcome	Efficacy, safety and HRQoL outcomes detailed in section Error! Reference source not found.	
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomised controlled trials (RCTs) (including those with cross-over design [pre-specified treatment crossover])</li> <li>Systematic reviews were included and screened at the abstract review stage only but were ordered as full papers.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single arm trials</li> <li>Non-randomised trials</li> <li>Maximum tolerated dose studies/ dose escalation studies</li> <li>Dose-limiting toxicity studies</li> <li>Pharmacokinetic/ treatment mechanism studies</li> <li>Case studies and case series that are not designed to compare clinical effectiveness</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Commentaries</li> <li>Cytological studies</li> </ul>
Limits	<ul style="list-style-type: none"> <li>No date limits applied</li> <li>English and German language publications only<sup>a</sup></li> </ul>	

Data vart ekstrahert for baseline og 16 ( $\pm$  4) veker, og oppfølgingsdata for seinare tidspunkt notert (ja/nei). Etter det siste søket vart dessutan data for dupilumab og baricitinib retrospektivt ekstrahert for tidspunkta 24, 36 og 52 veker der tilgjengeleg.

Data vart i hovudsak ekstrahert manuelt av ein person, og validert mot originalpublikasjon av ein annan. Digitalisering av effekt- og livskvalitetsdata vart gjort der berre figurar og grafar var tilgjengelege. Følgande variablar vart trekt ut i den grad dei var tilgjengelege i publikasjonane:

- Studiekarakteristika
- Pasientkarakteristika

- Intervensjonar og komparatorar (inkl. doseringar og tillatne/ikkje tillatne tilleggsbehandlingar)
- Utfallsmål effekt
- Livskvalitet
- Sikkerheitsdata

To ulike definisjonar for sensurering av data vart brukt

- 1) Sensurering av alle pasientar som måtte bruke akutt symptomlindrande behandling; sett til non-responders i analysane
- 2) Ingen sensurering av pasientar til trass for bruk av akutt symptomlindrande behandling.

Ei kvalitetsvurdering av dei identifiserte studiane vart gjort i tråd med *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care (University of York Centre for Reviews and Dissemination)*.

#### *Legemiddelverkets vurdering*

Søkestrategi og søkestreng er godt dokumentert i innsendt SLR-rapport, og inklusjon og eksklusjon av studiar er transparent og godt skildra. Søket er gjort i relevante databasar. Litteratursøket er oppdatert siste gong i mars 2020, og omfattar både fagfellevurderte publikasjonar og andre lands metodevurderingar med samanslåtte data for komparator. Desse er dei same samanslåtte dataa Legemiddelverket har brukt i egne metodevurdringar. Alle relevante komparatorar er inkludert, men vi har fokusert på relevant intervensjon (baricitinib) og relevant komparator (dupilumab) i vår evaluering av litteratursøket. Sjølv om relevant pasientpopulasjon for metodevurderinga er pasientar med *alvorleg AD*, er den inkluderte pasientpopulasjonen med *moderat til alvorleg AD* relevant og riktig for dei indirekte samanlikningane. Datauttrekket er omfattande og inkluderer alle relevante endepunkt, inkludert effektmål, livskvalitet og sikkerheit.

## INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

Eli Lilly har sendt inn indirekte samanlikningar basert på data ekstrahert frå studiane identifisert i litteratursøket. Innsendt dokumentasjon omfattar analysar for både monoterapi og kombinasjonsterapi (samtidig bruk av topikale steroid), og for pasientpopulasjonar med og utan tidlegare bruk av systemisk terapi<sup>7</sup>. I metodevurderinga ID2020\_007 er relevant intervensjon (baricitinib) og komparator (dupilumab) kombinasjonsbehandling med topikale steroid (TCS), og relevant pasientpopulasjon pasientar som av ulike årsaker ikkje kan bruke cyklosporin A (CsA). Legemiddelverket har ikkje vurdert dei indirekte samanlikningane for monoterapi eller CsA-naive pasientar. Ei samanstilling av dei fire studiane relevante for vurderinga er presentert i Tabell 14.

Tabell 14: Samanstilling av studiedesign i BREEZE-AD4 og –AD7, CAFE og CHRONOS

Studie/ IDs	BREEZE-AD4	BREEZE-AD7	CAFE	CHRONOS
Studiesenter	103 senter i 14 land	68 senter i 10 land	73 senter i 9 land	149 senter i 14 land
Blinding	Dobbel-blinda	Dobbel-blinda	Dobbel-blinda	Dobbel-blinda
Populasjon	500	329	325	740
Intervensjon	Baricitinib 1 mg Baricitinib 2 mg Baricitinib 4 mg	Baricitinib 2 mg Baricitinib 4 mg	Dupilumab 300 mg QW Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW Dupilumab 300 mg Q2W
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Datakutt	25.11.2019	29.07.2019	04.01.2017	17.10.2017
Studielengde	16 veker (1.analyse) 52 veker (ext)	16 veker	16 veker	16 veker (1.analyse) 52 veker (ext)
Primærendepunkt	IGA 0 eller 1 med minst 2 poeng betring	IGA 0 eller 1 med minst 2 poeng betring	EASI75	IGA 0 eller 1 med minst 2 poeng betring
Relevante sekundær- endepunkt	EASI50, EASI75, EASI90, DLQI, POEM, itch NRS	EASI50, EASI75, EASI90, DLQI, POEM, itch NRS	IGA 0 eller 1, EASI50, EASI90, DLQI, POEM, peak pruritus NRS	EASI50, EASI75, EASI90, DLQI, POEM, peak pruritus NRS
Randomisering	Pasientar randomisert 1:1:2:1 (placebo, 1 mg, 2	Pasientar randomisert 1:1:1 (placebo, 2 mg, 4 mg)	Pasientar randomisert 1:1:1 (placebo, dupilumab 300 mg QW,	Pasientar randomisert 3:3:1 (placebo, dupilumab 300 mg QW,

<sup>7</sup> Systemisk terapi var i all hovudsak cyklosporin (CsA). Pasientar har anten ikkje hatt god nok effekt, eller CsA er kontraindisert.

	mg, 4 mg) Stratifisert - IGA 3 el 4 - Geografisk region	Stratifisert - IGA 3 el 4 - Geografisk region	dupilumab 300 mg Q2W) Stratifisert - IGA 3 el 4 - CsA ja/nei	dupilumab 300 mg Q2W) Stratifisert - IGA 3 el 4 - Geografisk region
<b>Akutt symptomlindrande terapi<sup>§</sup></b>	<i>Tillate:</i> TCS (inkl. høgpotent), systemisk terapi (inkl. biologisk), og/eller lysbehandling  Behandling vart permanent seponert ved bruk av systemisk terapi, mellombels seponert ved lysbehandling	<i>Tillate:</i> TCS (inkl. høgpotent), systemisk terapi (ikkje biologisk) <i>Ikkje tillate:</i> lysbehandling  Behandling vart permanent seponert ved bruk av systemisk terapi.	<i>Tillate:</i> TCS (inkl. høgpotent), systemisk terapi (ikkje biologisk) <i>Ikkje tillate:</i> lysbehandling  Behandling vart mellombels seponert ved bruk av systemisk terapi (oppstart igjen etter minst fem T <sub>1/2</sub> washout)	<i>Tillate:</i> TCS, systemisk terapi (ikkje biologisk), og/eller lysbehandling  Behandling vart mellombels seponert ved bruk av systemisk terapi (oppstart igjen etter minst fem T <sub>1/2</sub> washout) eller lysbehandling (4 veker pause)

§ ved bruk av topikale steroid (TCS) vart ikkje studielegemidlet seponert

### Legemiddelverkets vurdering

Alle dei inkluderte studiane er randomiserte, dobbelt-blinda, placebokontrollerte, multisenterstudiar med fleire parallelle armar. Inklusjons- og eksklusjonskriteria er i stor grad overlappande, og studiedesign er like. Det er enkelte skilnader i kva type akutt symptomlindrande terapi som var tillatne, og kor vidt behandling med studielegemidlet vart permanent eller mellombels seponert. Dersom ein legg sensurmetode 1) til grunn, vil alle pasientar som måtte ta i bruk slik behandling bli sensurert og definert som non-responders. Denne metoden vil ikkje reflektere norsk klinisk praksis, der pasientar vil få halde fram med behandling etter at akutterapien er avslutta, og derfor underestimere eit absolutt tal på respondere, men metoden gir resultat som lettare kan samanliknast.

### Pasientkarakteristika

Ei samanstilling av pasientkarakteristika i dei relevante studiane er presentert i Tabell 15. BREEZE-AD7 og CHRONOS inkluderte både CsA-naive pasientar og CsA-eksponerte pasientar; data for desse studiane inkluderer begge desse populasjonane og er difor ikkje representativ for pasientpopulasjonane som er trekt ut i analysane (BREEZE-AD4-lik og CAFE-lik).





### Legemiddelverkets vurdering

Felles for alle studiane var krav til alvorgrad av atopisk dermatitt ved inklusjon. Pasientane måtte ha EASI-skår på minst 16, IGA-skår på minst 3 og BSA på minst 10 %. Pasientane i studiane skårar jamt over likt på verktya brukt ved måling av symptom og livskvalitet ved grunnlinja. Snittalderen varierer frå 33,7 til 38,9; i CHRONOS er berre medianalder rapportert (40,5 i intervensjonsarmen og 34 i placeboarmen). Det er flest menn (72 %) i 2 mg-armen i BREEZE-AD4 og færrest (53 %) i placeboarmen i same studie. Det er ubalansar i fordeling på geografiske regionar og rase, men det er vanskeleg å vurdere om desse ubalansane har nokon effektmodifiserande eller prognostisk verdi. Skilnader i hudtype, klima og soleksponering er truleg like varierende frå nord til sør i Europa som i dei inkluderte asiatiske studiane. Utfordringar knytt til tilgang på adekvat helsehjelp (fuktighetskremar, lysbehandling o.l.) som følger av ulikskapar i sosioøkonomisk status, er tatt omsyn til i studiane. Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonane er like nok for indirekte samanlikningar utan vidare justeringar.

### Effektdata

Endepunkta ekstrahert for populasjonen med *moderat til alvorleg AD som har svikta på, er intolerant for, eller er kontraindisert for behandling med CsA og som står på TCS-støttebehandling* i det systematiske litteratursøket er presentert i Tabell 16. Endepunkta som faktisk er analysert i ITC er utheva.

Tabell 16: Relevante endepunkt ekstrahert i samband med litteratursøket

	BREEZE-AD4 <sup>#</sup> og AD7	CAFE	CAFE+CCL
Endepunkt	EASI-skår <b>EASI50</b> <b>EASI75</b> <b>EASI90</b> IGA 0 eller 1 BSA <b>Kløe NRS minst 4 pkt</b> SCORAD (total) SCORAD75 SCORAD90 SCORAD (pruritus) ADSS Hudsmerte NRS HRQoL HADS POEM DLQI EQ-5D	EASI-skår <b>EASI50</b> <b>EASI75</b> <b>EASI90</b> IGA 0 eller 1 BSA (%) <b>Kløe NRS minst 4 pkt</b> SCORAD (total, %) SCORAD (pruritus, %) HRQoL HADS (angst) POEM (abs.) DLQI (abs.)	EASI-skår <b>EASI50</b> <b>EASI75</b> <b>EASI50+DLQI≥4pkt</b>
Sikkerheit	AE SAE TEAE Seponering pga TEAE	AE SAE TEAE Hudinfeksjon <sup>§</sup> Seponering pga TEAE	Ingen

<sup>#</sup> både absolutt og prosent endring tilgjengeleg for relevante endepunkt

<sup>§</sup> med behov for systemisk behandling

abs. Absolutt endring; % prosent endring

### Legemiddelverkets vurdering

Det er sterkt avgrensa kva data som er tilgjengeleg for analyse av dei samanslåtte pasientpopulasjonane frå CAFE og CHRONOS CAFE-lik. Dei tre endepunkta EASI50, EASI75 og ikkje minst EASI50+DLQI $\geq$ 4pkt var sentrale i Legemiddelverkets hurtige metodevurdering av dupilumab (ID2019\_082) og er sentrale for å vurdere om baricitinib+TCS har tilsvarende effekt som den innførte metoden dupilumab+TCS. Data frå CAFE aleine er også relevante, sidan studien dekker relevant pasientpopulasjon.

Eli Lilly har på spørsmål frå Legemiddelverket levert analysar for sikkerheitsdata. Eli Lilly meiner desse resultatane må tolkast med varsemd, og viser til skilnader i bruk av akutt symptomlindrande behandling og i kor vidt pasientane vart ekskludert frå studien permanent eller fekk halde fram etter ein utvaskingsperiode. Legemiddelverket er ikkje ueinig i at dette truleg vil påverke samanlikningsresultata, men meiner desse utfordringane knytt til resultatane kan diskutert i lys av kva studiar som tillét kva.

### Metode

Eli Lilly har brukt Bucher ITC (12), ein frekventist metode for parvis samanlikning av to legemiddel med felles komparator. Statistisk heterogenitet mellom studiane er vurdert å vere fråverande, og *fixed effect*-modell er brukt. ITCen er informert av to multiarmstudiar: BREEZE-AD4 og CAFE. I tillegg er det gjort indirekte samanlikningar med same metodikk med samanslåtte resultat frå BREEZE-AD4 og AD7, og CAFE og CHRONOS-CAFE-lik. Behandlingseffekt og varians for denne siste analysen er berekna med Mantel-Haenszel-metoden (berre binære utfallsmål brukt).

Berre binære endepunkt er analysert, og odds ratio (OR), relativ risk (RR) og risk difference (RD) er rapportert. Den relative behandlingseffekten (OR og RR) av behandling A og B via felles komparator C kan uttrykkast slik:

$$\ln(OR_{AB}) = \ln(OR_{AC}) - \ln(OR_{BC})$$

Den korresponderande variansen er summen av variansen av behandlingseffekten i dei direkte samanlikningane:

$$\text{Var}(\ln OR_{AB}) = \text{Var}(\ln OR_{AC}) + \text{Var}(\ln OR_{BC})$$

For RD er det ikkje naudsynt å logtransformere først. Analysene er gjort med *R*-pakken *meta*.

Manglande data i ITC er handtert med *non-responder imputation* (NRI) som reknar med at alle pasientar med manglande data er non-respondere. Eli Lilly har inkludert analyser med to ulike definisjonar på når NRI skulle brukast: 1) når akutt symptomlindrande behandling er gitt eller studielegemiddel er seponert, og 2) når studielegemiddel er seponert.

### Legemiddelverkets vurdering

Bucher-metoden er ikkje utvikla for multiarmstudiar og Legemiddelverket meiner ein NMA ville ha vore meir metodisk korrekt å bruke. Resultat frå multiarmstudiar vil vere korrelerte, men for analysane i denne ITCen vil det ikkje bety noko. Med berre to studiar er det ingen heterogenitet å måle og resultat av random og fixed effect er forventa å vere like. Innsendt analyserapport er grundig og transparent.

## Resultat

Studieresultata frå BREEZE-AD7, CAFE og CHRONOS er presentert i Tabell 17 og 7. Individuelle studieresultat frå BREEZE-AD4 og samanslåtte BREEZE-AD4+AD4-lik BREEZE-AD7 var ikkje publisert ved utarbeiding av denne rapporten. Legemiddelverket har fått tilgang på desse resultatata, men vil ikkje presentere dei her.

Tabell 17: Resultat frå BREEZE-AD7 (8)

Outcome	Placebo and TCSs (n = 109)	2 mg of Baricitinib and TCSs (n = 109)			4 mg of Baricitinib and TCSs (n = 111)		
		All	Comparison with placebo (95% CI)	P value <sup>b</sup>	All	Comparison with placebo (95% CI)	P value <sup>b</sup>
<b>Primary outcome</b>							
vIGA-AD score of 0 or 1 <sup>c</sup>	16 (15)	26 (24)	1.9 (0.9 to 3.9)	.08	34 (31)	2.8 (1.4 to 5.6)	.004
<b>Key secondary outcomes</b>							
EASI75 <sup>c</sup>	25 (23)	47 (43)	2.6 (1.4 to 4.8)	NA	53 (48)	3.3 (1.8 to 6.0)	<.001
Percent change from baseline in total EASI score, LSM (SE) <sup>d</sup>	-45.1 (3.8)	-58.2 (3.7)	-13.1 (-23.4 to -2.7)	NA	-67.2 (3.7)	-22.1 (-32.5 to -11.8)	<.001
<b>≥4-Point improvement in Itch NRS score<sup>c</sup></b>							
Day 2	2/104 (2)	5/97 (5)	2.4 (0.6 to 10.5)	NA	8/100 (8)	3.9 (1.0 to 15.8)	NA
Week 1	4/104 (4)	8/97 (8)	2.1 (0.7 to 6.8)	NA	9/100 (9)	2.5 (0.8 to 8.0)	NA
Week 2	16/104 (15)	23/97 (24)	1.8 (0.9 to 3.8)	NA	33/100 (33)	3.1 (1.5 to 6.2)	NA
Week 4	11/104 (11)	33/97 (34)	4.7 (2.2 to 10.0)	NA	52/100 (52)	10.4 (4.9 to 22.2)	<.001
Week 16	21/104 (20)	37/97 (38)	2.9 (1.5 to 5.6)	NA	44/100 (44)	3.8 (2.0 to 7.5)	<.001
<b>Change from baseline, LSM (SE)<sup>d</sup></b>							
Skin Pain NRS	-2.1 (0.2)	-3.2 (0.2)	-1.2 (-1.8 to -0.5)	NA	-3.7 (0.2)	-1.7 (-2.3 to -1.0)	<.001
Item 2 of the ADSS at week 1	-0.5 (0.1)	-0.7 (0.1)	-0.2 (-0.5 to 0.0)	NA	-0.9 (0.1)	-0.4 (-0.7 to -0.2)	NA
Item 2 of the ADSS at week 16	-0.5 (0.2)	-1.3 (0.1)	-0.8 (-1.2 to -0.4)	NA	-1.4 (0.1)	-0.9 (-1.3 to -0.5)	NA
EASI90 <sup>c</sup>	15 (14)	18 (17)	1.2 (0.6 to 2.6)	NA	27 (24)	2.1 (1.0 to 4.2)	NA
SCORAD75 <sup>c</sup>	8 (7)	12 (11)	1.5 (0.6 to 3.8)	NA	20 (18)	2.7 (1.2 to 6.3)	NA

Abbreviations: ADSS, Atopic Dermatitis Sleep Scale; EASI, Eczema Area and Severity Index; LSM, least-squares mean; NA, not applicable; NRS, Numeric Rating Scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; TCS, topical corticosteroid; vIGA-AD, validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.

<sup>a</sup> Data are presented as number (percentage) of patients unless otherwise indicated. Data were assessed at week 16 unless otherwise specified. Data were analyzed with a logistic regression model with nonresponder imputation for response rates and mixed-models repeated-measure analysis for LSM change and percent change from baseline. P values are for comparisons of 2 or

4 mg of baricitinib with placebo.

<sup>b</sup> To control the overall familywise type I error rate for multiple comparisons, the primary and key secondary end points were analyzed according to the prespecified statistical analysis plan with a graphical testing procedure. Results are shown for the US and Japan graphical testing procedure.

<sup>c</sup> Comparisons are odds ratios.

<sup>d</sup> Comparisons are LSM difference.

Tabell 18: Resultat frå CAFE og CHRONOS-studiane (henta frå(5))

	Week 16 CAFE		Week 16 CHRONOS		Week 52 CHRONOS	
	Placebo qw plus TCS (n=108)	Dupilumab 300 mg, q2w plus TCS (n=107)	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)
EASI score, LS mean % change from baseline	-46,6% ± 2,76	-79,8% ± 2,59	-43,2% (2,26)	-76,7% (3,77); p<0,0001	-45,8% (2,70)	-78,3% (4,44); p<0,0001 §
Proportion of patients who achieved EASI-75	29,6% (32)	62,6% (67)	23% (73)	69% (73); p<0,0001	22% (57)	65% (58); p<0,0001
Proportion of patients who achieved EASI-50	43,5 % (47)	85,0 % (91)	37% (118)	80% (85); p<0,0001 §	30% (79)	79% (70); p<0,0001 §
Proportion of patients who achieved IGA score 0/1 and reduction of ≥ 2 points from baseline	13,9 % (15)	40,2 % (43)	12% (39)	39% (41); p<0,0001	13% (33)	36% (32); p<0,0001
SCORAD score, LS mean % change from baseline	-29,5 ± 2,55	-62,4 ± 2,48	-31,8% (1,55)	-62,1% (2,61); p<0,0001	-34,1% (1,88)	-66,2% (3,14); p<0,0001 §

For tabellen over: Continuous efficacy endpoints were analysed using multiple approaches; in this paper, we present the last observation carried forward (LOCF) approach with an ANCOVA model, which captures the last value prior to rescue or dropout.

§ Nominally significant p value.

Tabell 8, 9, 10 og 11 viser resultatata frå dei inkluderte endepunkta lista i Tabell 16.

Tabell 19: Indirekte samanlikning av responsendepunktet i NFDV-kriteria i BREEZE AD4 + AD4-lik AD7 vs CAFE+CCL, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
<b>JAIY-JAINlike</b>				
FE Meta-analysis /MH/				
<b>Café+Chronos- CaféLike</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

Tabell 20: Indirekte samanlikning av EASI75 i BREEZE AD4 vs CAFÉ, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>Café</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

Tabell 21: Indirekte samanlikning av EASI75 i BREEZE AD4+BREEZE AD7 AD4-lik vs CAFÉ+CHRONOS CAFÉ-lik (CCL), baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
<b>JAIY-JAINlike</b>				
FE Meta-analysis /MH/				
<b>Café+Chronos-CaféLike</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

Tabell 22: Indirekte samanlikning av kløe ( $\geq 4$  poeng NRS) i BREEZE AD4 og CAFE, baricitinib 4 mg + TCS versus dupilumab + TCS

Trial	Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
<b>JAIN</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>Café</b>	Dupi_300mg_q2w_TCS vs. PBO_TCS			
FE Meta-analysis /Inverse/				
<b>FE Indirect Comparison</b>	Baricitinib_4mg_TCS vs. Dupi_300mg_q2w_TCS			

Eli Lilly konkluderer med at det ikkje er noko skilnad i endepunkta EASI50, EASI75 og betring i kløe for baricitinib 4 mg+TCS samanlikna med dupilumab+TCS i studiane BREEZE-AD4 vs CAFE. I dei samanslåtte studiane, BREEZE-AD4+BREEZE-AD4-lik AD7 vs CAFE+CCL, er baricitinib 4 mg mindre effektiv enn dupilumab på endepunkta EASI50+minst 4 poeng betring i DLQI og for EASI50 aleine. Det var ingen effektstilnad for endepunktet EASI75

#### Legemiddelverkets vurdering

Det er berre presentert fire analysar for den pasientpopulasjonen som speglar populasjonen Legemiddelverket vurderte i hurtige metodevurdering av dupilumab. For to av endepunkta, inkludert endepunktet som definerer respons av biologisk behandling av atopisk dermatitt, kjem baricitinib dårlegare ut enn dupilumab. For dei to andre er effekten lik. Det er brukt ulike verkty for måling av endepunktet *kløe NRS* i studiane, men Legemiddelverket meiner likevel resultatata kan tolkast å vere like. Konfidensintervalla er for enkelte av endepunkta svært vide og estimata må seest som lite presise.

#### Oppsummering og konklusjon

Oppsummert meiner Legemiddelverket at den innsendte ITCen er fullgod til å vurdere korttidseffekten av baricitinib samanlikna med dupilumab. Analysane viser at baricitinib er dårlegare enn dupilumab på enkelte sentrale endepunkt, men like god på andre klinisk viktige endepunkt, og innafor den variasjonen som seest i dei andre anboda i TNFBIO-anbødet. Alle samanlikningar er gjort på data etter 16 vekers behandling, og seier ingenting om langtidseffekt av baricitinib. Kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert med, påpeiker at likskapar i pasientorienterte endepunkt, slik som kløe, DLQI og POEM, vil vere viktigare i ei endeleg vurdering om legemidla er like nok for rangering i anbød enn objektive endepunkt som EASI75.



## VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---

### Virkningsmekanisme

Baricitinib er et per oralt småmolekyl som selektivt og reversibelt inhiberer JAK1 og JAK2(1).

### Vekting av endepunkt

Lilly deler oppfatningen om at pasientrapporterte endepunktsmål som Dermatology Life Quality Index (DLQI) og Patient Oriented Eczema Measure (POEM) er klinisk relevante. Pasientenes egenopplevelse av sykdommen kan ha utslag som potensielt ikke fanges opp i et klinisk objektivt sykdomsaktivitetsmål som Eczema Area and Severity Index (EASI). Dette gjenspeiles i de anbefalinger NFDV gir for evaluering av respons ved biologisk behandling (EASI50 og DLQI $\geq$ 4 og/eller POEM $\geq$ 4)(2).

Det primære endepunktet i BREEZE-AD4 og CHRONOS var EASI75, mens det for BREEZE-AD7 og CAFE var vIGA 0/1 og IGA 0/1(3-6). De kliniske fase III baricitinib (BREEZE AD4/AD7) og dupilumab (CHRONOS/CAFE) -studiene er designet for å gi svar på effekt i henhold til primære endepunkt, og ønsker man å gjøre en ITC for å kunne si noe om forskjeller og likheter i effekt mellom to ulike behandlinger (i fravær av direkte sammenlinende studier) bør hovedtyngden av evalueringen ligge på de primære endepunktene. EASI75 er det eneste objektive validerte effektendepunktet som var likt på tvers av baricitinib og dupilumabstudiene. Forskjellene mellom IGA og vIGA, beskrevet i rapporten, medfører potensielle forskjeller i evaluering.

De klinikere Lilly har vært dialog med bekreftet at EASI75 er et klinisk relevant endepunkt fordi det gir objektiv informasjon om utbredelse og alvorlighet av hudlesjoner. Hudbarrierens integritet er direkte knyttet til faktorer som påvirker kløe, inflammasjon og risiko for komplikasjoner, f.eks. infeksjon, uttørking, og eksponering for allergen og triggerfaktorer(7). Lesjonenes utbredelse påvirker livskvalitet, også i forhold til faktorer som evalueres i DLQI som sjenanse, klesvalg, og sosiale/sportslige aktiviteter(8). EASI50+DLQI er et komposittendepunkt bestående av to sekundære endepunkt på tvers av alle studiene. Bruk av sekundære endepunkter i en ITC gir mening når dette sees i lys av sammenlikningen gjort på det primære endepunktet, som bør veies tyngst. Lilly deler derfor ikke SLVs konklusjon om at EASI50+DLQI skal vektet tyngre enn EASI75. Lilly mener videre at EASI90 også skal evalueres som klinisk relevant da det ikke er et komposittmål og gjenspeiler en tilnærmet tilheling av hudbarrieren (90% eller bedre forbedring av lesjonenes utbredelse og alvorlighet).

### Referanser

1. Olumiant (baricitinib) preparatomtale 19.10.2020.
2. Rehbinder EM, Sandvik LF, Saunes M. VEILEDENDE ANBEFALINGER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED ATOPISK EKSEM. Norsk Forening for Dermatologi og Venerologi 2019.
3. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol 2020; 183: 242-55.
4. Reich K, Kabashima K, Peris K et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2020.

5. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018; 178: 1083-101.
6. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303.
7. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 207-15.
8. Heintz D, Prinsen CA, Deckert S et al. Measurement properties of adult quality-of-life measurement instruments for eczema: a systematic review. *Allergy* 2016; 71: 358-70.