



## **Baricitinib (Olumiant)** **vid atopisk dermatit hos vuxna** *En preliminär bedömning* Datum för leverans: 2020-06-12

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Baricitinib (Lilly/Incyte) är en selektiv, reversibel hämmare av de två tyrosinkinasymer JAK1 och JAK2, tillhörande familjen Januskinaser (JAK). Som svar på inbindning av proinflammatoriska cytokiner såsom IL-4, IL-13, IL-22 och IL-31 till receptorer i T-hjälparcellers membran aktiveras dessa intracellulära enzymer i hög utsträckning. De bidrar därigenom till att upprätthålla de inflammatoriska signaleringsvägar som karakteriserar sjukdomsbilden vid atopisk dermatit [1].

Baricitinib intas peroralt i tablettform en gång dagligen. Vid behandling av reumatoid artrit (RA) är 4 mg normaldosen, medan 2 mg-dosen rekommenderas till patienter 75 år eller äldre [2]. I de publicerade fas III-studierna på atopisk dermatit noterades bäst behandlingseffekt med 4 mg, men en liknande doseringsrekommendation som vid RA bedöms som sannolik [3].

#### **Förväntat godkännande**

Baricitinib är sedan 2017 godkänd för behandling av patienter med måttlig till svår reumatoid artrit (RA) och är föremål för utökad övervakning. En ansökan om utvidgad indikation som omfattar måttlig till svår atopisk dermatit lämnades in januari 2020 och skulle därmed kunna bli godkänd under hösten 2020.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Den globala prevalensen av atopisk dermatit hos vuxna individer har uppskattats till mellan två och tio procent [7] och incidensen har mer än fördubblats under loppet av ett par decennier i den industrialiserade världen, där sjukdomen alltjämt är vanligast [4].

En svensk hälsoenkätstudie från 2017 indikerade prevalenssiffror kring 14 procent i en vuxen befolkning [5]. Av de 14 procent som uppgav sig vara drabbade av atopisk dermatit angav ungefär var tionde att svår atopisk dermatit förelåg [6]. Frånvaron av konsensusdefinitioner kring svårighetsgraderingen av atopisk dermatit bidrar emellertid tillsammans med den tveksamma tillförlitligheten i enkätbaserade prevalensdata till en osäkerhet kring det verkliga antalet vuxna individer som skulle kunna bli föremål för behandling med baricitinib.

Om subventionsbegränsning till svåra fall av terapiresistenta atopisk dermatit skulle bedömas aktuell, såsom för dupilumab, kan ett par tusen svenska patienter i praktiken komma att bli föremål för behandling, i enlighet med tidigare beräkningar från TLV [6].

### **Förskrivarkategori**

Dermatologer i öppen- och sjukhusansluten vård.

### **Rekommenderad behandling idag**

Grunden för behandling av atopisk dermatit utgörs av topikal administration av karbamid- eller glycerolbaserad mjukgörare, med tillägg av topikala glukokortikoider vid behov. Om topikala glukokortikoider inte ger tillfredsställande effekt alternativt inte tolereras, rekommenderas istället topikal kalcineurinhämmare såsom pimekrolimus eller takrolimus [7]. Systemisk farmakologisk behandling med immunhämmande läkemedel blir i regel aktuellt först vid svår atopisk dermatit, alternativt vid persisterande symtom trots optimerad topikal behandling med tillägg av icke-farmakologiska terapialternativ där så bedömts indicerat [8]. Bland systemiska läkemedelsalternativ kommer vanligen något av följande i fråga:

1. Ciklosporin; har atopisk dermatitindikation [9] och utgör förstahandsval för långtidsbehandling bland systemiska läkemedelsalternativ [8].
2. Metotrexat, azatioprin och mykofenolsyra; utgör vanliga exempel på systemiska andrahandsalternativ vid långtidsbehandling [8]. Samtliga saknar atopisk dermatitindikation.
3. Perorala glukokortikoider; rekommenderas endast för korttidsbehandling under cirka en veckas tid för att bryta en svårare, akut episod av uppblossande atopisk dermatit eller som en brygga till annan systemisk behandling [8].

År 2017 godkändes det första biologiska läkemedlet för användning vid atopisk dermatit; den monoklonala interleukin-4-receptorantikroppen dupilumab (Dupixent). Dupilumab har för närvarande begränsad subvention endast till patienter med svår atopisk dermatit som saknar andra effektiva behandlingsalternativ [10]. Detta får i praktiken till följd att såväl ciklosporin som metotrexat, azatioprin och mykofenolsyra rekommenderas framför dupilumab i frånvaro av specifika kontraindikationer [11]. Skulle baricitinib bli godkänt för behandling av atopisk dermatit kommer det genom sin specifika verkningsmekanism via tyrosinkinashämning att utgöra ett nytt behandlingsalternativ.

### **Klinisk effekt**

Enligt den amerikanska studiedatabasen Clinicaltrials.gov har en fas II-studie och tre fas III-studier av baricitinib på indikationen atopisk dermatit avslutats. Det föreligger publicerade data från fas II-studien [12] och från de två fas III-studierna BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2 [3, 13], som presenterats gemensamt i en och samma publikation [3]. Opublicerade nyckelresultat från den tredje avslutade fas III-studien, BREEZE-AD7, har erhållits via läkemedelsföretaget [14]. Samtliga fyra studier var dubbelblinda, randomiserade, och placebokontrollerade. Detaljer kring de viktigaste resultaten från fas III-studierna presenteras i Tabell 1.

#### *Definitioner och gränsdragningar*

Alla fyra studier inkluderade vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit [3, 12]. Definitioner och gränsdragningar avseende svårighetsklassificering var inte identiska. Patienterna i fas III-studierna var i genomsnitt något sjukare enligt den så kallade EASI-skalan (Eczema Area and Severity Index). EASI tar hänsyn till intensiteten och utbredningen av dermatitmanifestationer och uttrycks som en sifferpoäng mellan noll och 72. Föreslagna tröskelvärden för måttlig respektive svår atopisk dermatit har angivits till cirka sju poäng

respektive 21 poäng [15]. För att inkluderas i fas II-studien krävdes minst 12 EASI-poäng, medan minst 16 poäng krävdes för inklusion i fas III-studierna. Uppföljningstiden var i samtliga fyra studier 16 veckor. De dygnsdoser av baricitinib som jämfördes mot placebo var 2 mg respektive 4 mg i fas II-studien och i BREEZE-AD7, medan 1 mg, 2 mg respektive 4 mg utvärderades i BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2.

Utsättning av eventuell underhållsbehandling mot atopiskt eksem gjordes i alla studier under två till fyra veckor före studiestart. I fas II-studien följdes detta av standardiserad behandling med den topikala glukokortikoiden triamcinolon (0,1 %) som påbörjades fyra veckor före randomisering och pågick under hela studien enligt produktresumén den ansvariga provares bedömning [12]. I BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2 kombinerades baricitinib respektive placebo enbart med mjukgörande behandling, men topikal eller systemisk ”rescue”-behandling tilläts under studiernas gång vid oacceptabla dermatitsymtom enligt behandlande läkares bedömning [3]. I BREEZE-AD7 tilläts samtidig behandling med låg- och medelpotenta topikala glukokortikoider, samt topikala kalcineurinhämmare för problemområden [14].

### *Fas II*

Det primära utfallsmåttet i fas II-studien var andelen patienter som uppnådde en minst 50-procentig symtomförbättring, mätt som reduktion av EASI-poäng 16 veckor efter studiestart [12]. Statistisk signifikans nåddes endast för den högre baricitinibdosen om 4 mg, som tillsammans med topikalt triamcinolon medförde att 61 procent av patienterna nådde målet, vilket kunde jämföras med 37 procent av patienterna som erhöll placebo. Man noterade att patienterna i de aktiva behandlingsarmarna i genomsnitt förbrukade cirka 30 procent mindre topikala kortikosteroider per månad än patienterna i placebogruppen [12].

### *Fas III – BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2*

I fas III-studierna BREEZE-AD1 respektive BREEZE-AD2 var det primära utfallsmåttet andelen patienter som förbättrades till noll eller en poäng på den så kallade vIGA-AD-skalan, med minst två poängs förbättring från studievecka noll till 16 [3]. vIGA-AD (eng. Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis) är en femgradig skattningsskala som utvecklats av studiesponsorn [16]. På denna skala motsvarar noll poäng frånvaro av dermatitsymtom och en poäng motsvarar knappt förnimbara symtom, följt av lindriga, måttliga respektive svåra symtom som representeras av två till fyra poäng på skalan.

I BREEZE-AD1 nådde 11–17 procent av patienterna i de tre aktiva behandlingsarmarna det primära utfallsmåttet, det vill säga inga eller knappt märkbara dermatitsymtom, att jämföra med knappt fem procent av patienterna i placebogruppen [3]. I BREEZE-AD2 uppgick motsvarande andelar till 9–14 procent för baricitinib vid de tre olika dosnivåerna, att jämföra med knappt fem procent i placebogruppen [3]. Skillnaderna nådde statistisk signifikans avseende det primära effektmåttet för samtliga dosnivåer i bägge fas III-studierna. Utifrån en sammanvägd analys av BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2 anges NNT 10 avseende det primära effektmåttet för dosnivån 4 mg. Med andra ord måste tio patienter behandlas med 4 mg baricitinib under 16 veckor för att ytterligare en patient ska bli symptomfri eller med knappt förnimbara symptom.

Vid doseringen 4 mg noterades statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo även avseende sekundära effektmått i både BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2. Exempel på dessa sekundära effektmått var procentuell förändring av EASI-poäng, andelen patienter som uppnådde mer än 75 respektive mer än 90 procents reduktion av EASI-poäng respektive patientrapporterade förbättringar avseende klåda, smärta och nattliga uppvaknanden.

Efter 16 veckor i BREEZE-AD1 var behovet av ”rescue”-behandling 40,8 procent med baricitinib 4 mg medan behovet förelåg hos 66,7 procent i placebogrupperna. Patienterna i BREEZE-AD2 hade en högre sjukdomsaktivitet redan vid studiestart och behovet av ”rescue”-behandling var 58,5 procent med baricitinib och 76,6 procent med placebo [3].

Såväl BREEZE-AD1 som BREEZE-AD2 redovisar förändringar på det dermatologiska livskvalitetsindex DLQI, som anges på en skala från 0–30 poäng:

- 0–1 föreligger inte någon påverkan på livskvalitén
- 11–20 tyder på mycket stor påverkan av livskvalitén
- 21–30 extremt stor påverkan på livskvalitén.

DLQI vid studiestart låg mellan 13–14 poäng i BREEZE AD-1 och mellan 14–15 poäng i BREEZE AD-2. Den placebojusterade minskningen avseende DLQI efter 16 veckor med 4 mg baricitinib var 4,3 respektive 4,2 poäng. Andelen med DLQI (0,1) var 12 respektive 12,5 procent högre med baricitinib 4 mg än med placebo (tabell 1).

### *Fas III – BREEZE-AD7*

Den avslutade men ännu opublicerade fas-III-studien BREEZE-AD7 inkluderade en liknande patientpopulation som föregående studier. I denna studie kombinerades baricitinib respektive placebo med låg- och medelpotenta topikala glukokortikoider [14]. Med 4 mg baricitinib uppnådde cirka 31 procent av patienterna det primära utfallsmåttet uttryckt som vIGA-AD-förbättring enligt tidigare beskrivning, att jämföra med cirka 15 procent i placebogrupperna. För 2 mg förelåg dock ingen statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo. Även denna studie har använt sig av DLQI, men vi har inte fått tillgång till data för detta utfallsmått.

### *Fas III – BREEZE-AD4*

Den 27 januari 2020 publicerades ett pressmeddelande med information om resultat från fas III-studien BREEZE-AD4 [17]. Denna studie inkluderade patienter med AD, som inte tolererat, alternativt bedömts olämpliga för behandling med ciklosporin. Studiepopulationen förefaller i övrigt ha varit jämförbar med tidigare fas III-studier. Såsom i BREEZE-AD7 kombinerades baricitinib-behandlingen med topikala glukokortikoider. Det primära utfallsmåttet var andelen patienter som uppnått 75-procentig reduktion av EASI-poäng (EASI-75) eller mer efter 16 veckors behandling. För den högre baricitinibdoseringen om fyra milligram rapporterades knappt 32 procent av patienterna ha uppnått målet, att jämföra med cirka 17 procent i placeboarmen [17]. Statistisk signifikans nåddes endast för denna dosnivå. Eftersom vi inte har tillgång till fullständiga data för denna studie har den inte inkluderats i tabellerna.

### *Indirekt jämförelse med dupilumab*

Sammanfattningsvis förefaller behandlingseffekterna av baricitinib vid atopisk dermatit i fas III-studier som något mindre än med dupilumab i jämförbara patientpopulationer [18, 19]. Resultaten från de pivotala studierna för respektive substans i monoterapi respektive i kombination med topikala kortikosteroider sammanfattas i tabell 2 och tabell 3.

## **Kliniska observanda**

Enligt produktresumén för Olumiant, med data från drygt 3 000 patienter (4 214 patientår) med reumatoid artrit, som exponerades för baricitinib i samband med kliniska studier förknippades baricitinib med en ökad infektionsfrekvens [2]. Totalt drabbades upp till 32 procent av patienterna av infektioner under studiernas 16 veckor, att jämföra med cirka 24 procent i placebogruppen. De flesta infektionerna involverade övre luftvägar och var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad. Frekvensen av allvarliga infektioner var jämförbar med placebo. Neutropeni och trombocytos var något vanligare bland baricitinibbehandlade patienter och

venös tromboembolism rapporterades som en mindre vanlig biverkan bland artritpatienter behandlade med baricitinib.

Data avseende biverkningar av baricitinib vid behandling av atopisk dermatit föreligger från samtliga fyra avslutade studier registrerade på Clinicaltrials.gov, som refererats ovan [3, 12, 14]. Detta innebär biverkningsdata från totalt 1 040 baricitinib-exponerade dermatitpatienter (placebokontroller borträknade), av vilka majoriteten (965 patienter) behandlades i fas III [3, 14]. I dessa fyra studier noterades allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) hos totalt 25/1 040 (2,4 %) patienter behandlade med baricitinib i någon av doserna om ett till fyra milligram dagligen, vilket kan jämföras med totalt 20/650 (3,1 %) patienter i placebogrupperna. Biverkningar som ledde till studieavbrott sågs hos totalt 26/1040 (2,5 %) baricitinib-behandlade patienter och hos 11/650 (1,7 %) av placebobehandlade patienterna. Däremot var studieavbrott oberoende av orsak mindre vanliga med baricitinib än med placebo i BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2 (Tabell 2).

Huvudvärk och asymtomatisk kreatinkinas-stegring sågs hos en något högre andel av patienterna i högsta dosgruppen om 4 mg, men i övrigt framträdde inga tydligt dosberoende biverkningar. Ett fall av lungemboli rapporterades hos en patient som behandlats med 4 mg baricitinib (BREEZE-AD7). Inga dödsfall, allvarliga kardiovaskulära händelser eller opportunistiska infektioner noterades, och säkerhetsprofilen föreföll sammanfattningsvis inte avvika nämnvärt från vad som tidigare rapporterats för artritpatienter behandlade med baricitinib.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Den pågående fas III-studien BREEZE-AD3, som delvis rekryterat patienter som fullföljt BREEZE-AD1 och BREEZE-AD2, studerar långtidsbehandling med baricitinib jämfört med placebo under upp till 52 veckor, med primära effektmått liknande de i övriga BREEZE-studier. BREEZE-AD4, som refererats tidigare, har i november 2019 fullföljts med avseende på primärt utfallsmått men är ännu registrerad som pågående i frånvaro av fullständiga studieresultat [17]. Ytterligare två fas III-studier pågår på atopisk dermatit [20, 21], inklusive den pediatrikt inriktade BREEZE-AD-PEDS på barn mellan två och 17 år [21].

De pågår även fas III-studier med baricitinib vid juvenil idiopatisk artrit, SLE, uveit, RA och alopecia areata [28].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

#### *JAK-hämmare*

Ett flertal andra hämmare av JAK/STAT-signaleringsvägen finns i pipeline som läkemedelskandidater vid atopisk dermatit [22].

- Upadacitinib och abrocitinib (PF-04965842) är orala JAK1-hämmare i utvecklingsfas III [22].
- Ruxolitinib (NCT03745651, NCT03745638) är en JAK1/JAK2-hämmare i utvecklingsfas III för topikal beredning.
- Tofacitinib är en JAK1/JAK3-hämmare godkänd för behandling av reumatoid artrit, som för närvarande är i utvecklingsfas II avseende både systemisk och topikal administrering vid atopisk dermatit [22, 23].

#### *IL-hämmare*

Den monoklonala IL-13-antikroppen tralokinumab har utvärderats mot atopisk dermatit i tre avslutade fas III-studier vars resultat ännu inte kommunicerats. Ansökan om godkännande förväntas dock under 2020 mot bakgrund av tidigare positiva resultat från fas II enligt initierade bedömare [24].

Lebrikizumab (NCT04146363, NCT04178967) är en annan IL-13-antikropp som för närvarande utvärderas i två pågående fas III-studier.

### **Pris**

Baricitinib marknadsförs redan under produktnamnet Olumiant som ett behandlingsalternativ vid reumatoid artrit. Den årliga behandlingsekostnaden är för närvarande 111 316 kr per patient [2, 25] och torde utgöra ett riktmärke för behandlingsekostnaden även vid atopisk dermatit. I likhet med dupilumab förväntas baricitinib komma att hanteras som ett receptläkemedel, och det förefaller troligt att företaget kommer att lämna in en förmånsansökan till TLV.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Med hänsyn till den höga förväntade årskostnaden per patient torde ett ordnat införande vara motiverat, åtminstone på regional nivå, liksom en uppdatering av aktuella behandlingsrekommendationer.

### **Uppföljningsmöjligheter**

I september 2019 påbörjades arbetet med att instifta SwedAD, ett nationellt kvalitetsregister för atopisk dermatit. Kvalitetsregistret torde påtagligt förbättra möjligheterna att följa upp förskrivningen av baricitinib. Täckningsgraden avseende baricitinib torde kunna bli god, med hänsyn till att läkemedlet förväntas reserveras för svårare fall av atopisk dermatit, som handläggs inom den specialiserade vården.

### **Andra marknader**

Ansökan om godkännande planeras utöver i Europa även i USA och Japan under 2020.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Sannolikt kommer baricitinib att marknadsföras som ett nytt läkemedelsalternativ i behandlingsarsenalen vid atopisk dermatit, snarare än som en revolutionerande terapi med generell överlägsen effekt gentemot befintliga, systemiska behandlingsalternativ. Lotus Mallbris, direktör för immunologisk utveckling på Lilly anger följande: ”There is a high need for additional treatment options for patients living with moderate to severe AD, particularly those who failed conventional systemic treatments like cyclosporine” [17]. Liknande argument har framförts av Eric Simpson, global huvudprövare för flera av BREEZE-studierna, som sagt att ”The results show the potential that baricitinib could offer as an additional treatment option to patients where there are otherwise limited choices” [26]. Den perorala administreringen kommer sannolikt att betonas som en fördel gentemot dupilumab.

### **Författare**

Gustaf Beijer  
ST-läkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller  
Docent, Överläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga bindningar eller jävsförhållanden.

**Tabell 1. Studieupplägg och utvalda nyckelresultat.**

	BREEZE-AD1 [3]	BREEZE-AD2 [3]	BREEZE-AD7 [14]
Studietyp	Randomiserad, dubbelblindad, parallellgrupps-, placebokontrollerad, fas III-multicenterstudie		RCT fas III
Antal patienter	624	615	329
Inklusionskriterier (urval)	Vuxna patienter med måttlig-svår atopisk dermatit under $\geq 1$ års tid. Dokumenterat otillräcklig respons av TCS inom 6 mån. EASI-poäng $\geq 16$ (av 72), vIGA-AD-poäng $\geq 3$ (av 4), BSA $\geq 10$ %.		
Exklusionskriterier (urval)	Dermatologisk komorbiditet med påverkan på AD-bedömning. Anamnes på Eczema herpeticum inom 12 mån eller vid 2 tillfällen tidigare. VTE eller MACE inom $\leq 12$ veckor. Övrigt kliniskt signifikant komorbiditet.		Sannolikt kriterier liknande i BREEZE-AD1 och -2, dock ej presenterade i poster-materialet.
Jämförelse- armar	BARI 1 mg, 2 mg resp. 4 mg vs. placebo.		TCS + BARI 2 mg resp. 4 mg vs. TCS + placebo
Uppföljningstid	16 veckor		
Primär utfallsvariabel	Andel patienter med 0–1 poäng på vIGA-AD och $\geq 2$ poängs reduktion från studiestart till studievecka 16. Superiority av BARI 2 mg resp 4 mg över placebo.		
Resultat avseende primär utfallsvariabel	BARI 4 mg: 16,8 % *** BARI 2 mg: 11,4 %* BARI 1 mg: 11,8 %* Placebo: 4,8 %	BARI 4 mg: 13,8 %*** BARI 2 mg: 10,6 %* BARI 1 mg: 8,8 % (n.s.) Placebo: 4,5 %	BARI 4 mg + TCS: 30,6 %** BARI 2mg + TCS: 23,9 % (n.s.) Placebo + TCS: 14,7 %
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Genomsnittlig reduktion av EASI-poäng från studiestart till vecka 16. Andel pat. med $\geq 75$ % resp. $\geq 90$ % reduktion av EASI-poäng (= EASI-75 resp. EASI-90). Livskvalitet: DLQI reduktion, andel med DLQI (0-1) Patientrapporterad förbättring av klåda (NRS), sömn (ADSS), smärta (NRS), och eksem-symtom (POEM). Andel TCS-fria dagar, resp. total användning av medelpotent TCS.		
Resultat avseende sekundära utfallsvariabler (urval)	<u>EASI-reduktion (medel):</u> BARI 4 mg: 59 %*** BARI 2 mg: 52 %** BARI 1 mg: 48 %* Placebo: 35 %  <u>Andel pat. med EASI-90:</u> BARI 4 mg: 16%*** BARI 2 mg: 11%* BARI 1 mg: 9 % (n.s.) Placebo: 5 %  <u>DLQI-reduktion (medel) 16v</u> BARI 4 mg: 6,8 *** BARI 2 mg: 4,3 * BARI 1 mg: 4,6 * Placebo: 2,5  <u>Andel med DLQI (0-1) 16 v</u> BARI 4 mg: 16,8 %***	<u>EASI-reduktion (medel):</u> BARI 4 mg: 55 %*** BARI 2 mg: 55 %*** BARI 1 mg: 42 % (n.s.) Placebo: 29 %  <u>Andel pat. med EASI-90:</u> BARI 4 mg: 13 %*** BARI 2 mg: 9 %** BARI 1 mg: 6 % (n.s.) Placebo: 3 %  <u>DLQI-reduktion (medel) 16 v</u> BARI 4 mg: 7,6 *** BARI 2 mg: 7,4 *** BARI 1 mg: 5,1 (n.s.) Placebo: 3,4  <u>Andel med DLQI (0-1) 16 v</u> BARI 4 mg: 15,4 %***	<u>EASI-reduktion (medel):</u> BARI 4mg+TCS: 67 %** BARI 2mg+TCS: 58 %* Placebo + TCS: 45 %  <u>Andel pat. med EASI-75:</u> BARI 4mg+TCS: 48 %** BARI 2mg+TCS: 43 %** Placebo + TCS: 23 %  DLQI ej tillgängligt

	BARI 2 mg: 11,4 %* BARI 1 mg: 7,9 % (n.s.) Placebo: 4,8 %	BARI 2 mg: 11,4 %** BARI 1 mg: 9,6 %** Placebo: 2,9 %	
Bortfall	BARI 4mg: 4% (5/125) BARI 2 mg: 8% (10/123) BARI 1 mg: 9 % (11/127) Placebo: 9% (23/249)	BARI 4 mg: 5% (6/123) BARI 2 mg: 8% (10/123) BARI 1 mg: 8% (10/125) Placebo: 8% (19/244)	(Ej presenterat i poster- materiallet).

\*=P<0,05 (vs. Placebo). \*\*=P<0,01. \*\*\*= P<0,001. **AD**=Atopisk Dermatit. **ADSS**=Atopic Dermatitis Sleep Scale. **BARI**=Baricitinib. **BSA**=Body Surface Area (involvement). **EASI**=Eczema Area Severity Index. **MACE**= Major Adverse Cardiovascular Event. **NRS**=Numeric Rating Scale. **N.S.**= Non-significant. **POEM**=Patient-Oriented Eczema Measure. **TCS**=Topikala Kortikosteroider. **vIGA-AD**=validated Investigator Global Assessment-Atopic Dermatitis. **VTE**=Venös tromboembolism.



**Tabell 2. Jämförelse av utvalda fas III-studierresultat för baricitinib respektive dupilumab i monoterapi.**

	Baricitinib				Dupilumab			
	BREEZE-AD1 [3]		BREEZE-AD2 [3]		SOLO 1 [18]		SOLO 2 [18]	
Antal patienter	624		615		671		708	
Inklusionskriterier (urval)	Vuxna patienter med måttlig-svår AD under ≥ 1 års tid. Otillräcklig respons av TCS. EASI-poäng ≥ 16. vIGA-AD ≥ 3.				Måttlig-svår atopisk dermatit ≥ 3 år. Otillräcklig respons av TCS. EASI-poäng ≥ 16. IGA ≥ 3.			
Uppföljningstid	16 veckor							
Primär utfallsvariabel	Andel patienter med 0–1 poäng (av 4) på vIGA-AD och ≥ 2 poängs reduktion från studiestart till vecka 16.							
Resultat primär utfallsvariabel	<b>BARI 4 mg:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 8 (100/12)</b>	<b>17 %</b> <b>5 %</b>	<b>BARI 4 mg:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 11 (100/9)</b>	<b>14 %</b> <b>5 %</b>	<b>DUPI v2v:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: (100/28)</b>	<b>38%</b> <b>10 %</b> <b>4</b>	<b>DUPI v2v:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: (100/28)</b>	<b>36%</b> <b>8 %</b> <b>4</b>
Sekundär utfallsvariabel (utvald)	Andel patienter med ≥ EASI-75 efter 16 veckor.							
Resultat sekundär utfallsvariabel (EASI-75)	<b>BARI 4 mg:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 7</b>	<b>25 %</b> <b>9 %</b>	<b>BARI 4 mg:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 7</b>	<b>21 %</b> <b>6 %</b>	<b>DUPI v2v:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 3</b>	<b>51 %</b> <b>15 %</b>	<b>DUPI v2v:</b> <b>Placebo:</b> <b>NNT: 4</b>	<b>44 %</b> <b>12 %</b>
Bortfall	BARI 4mg:	4 %	BARI 4 mg:	5 %	DUPI v2v:	7 %	DUPI v2v:	6 %
	Placebo:	9 %	Placebo:	8 %	Placebo:	18 %	Placebo:	19 %

AD=Atopisk Dermatitis. BARI=Baricitinib. DUPI=Dupilumab. EASI=Eczema Area and Severity Index. EASI-75=75% reduktion av EASI-poäng. IGA=Investigator Global Assessment. vIGA-AD=validated Investigator Global Assessment-Atopic Dermatitis. LTE=Long Term Extension. TCS=Topikal kortikosteroider. v2v=varannan vecka. NNT: Number needed to treat avseende primär utfallsvariabel

**Tabell 3. Jämförelse av utvalda fas III-studierresultat för baricitinib respektive dupilumab i kombination med TCS.**

	<b>Baricitinib</b>	<b>Dupilumab</b>
	BREEZE-AD7 [15]	CHRONOS [19]
Antal patienter	329	740
Inklusionskriterier (urval)	Vuxna patienter med måttlig-svår AD under ≥ 1 års tid. Otillräcklig respons av TCS. EASI-poäng ≥ 16. vIGA-AD ≥ 3.	Måttlig-svår atopisk dermatit ≥ 3 år. Otillräcklig respons av TCS. EASI-poäng ≥ 16. IGA ≥ 3.
Uppföljningstid	16 veckor	16 veckor (+ LTE 52 v.)
Primär utfallsvariabel	Andel patienter med 0–1 poäng (av 4) på vIGA-AD och ≥ 2 poängs reduktion från studiestart till vecka 16.	Andel IGA 0–1 vid 16 veckor ( <i>co-primary endpoint</i> )
Resultat primär utfallsvariabel	<b>BARI 4 mg + TCS: 31 %</b> <b>Placebo + TCS: 15 %</b> <b>NNT: 6 (100/16)</b>	<b>DUPI v2v + TCS: 39%</b> <b>Placebo + TCS: 12%</b> <b>NNT: 4 (100/17)</b>
Sekundär utfallsvariabel (utvald)	Andel patienter med ≥ EASI-75 efter 16 veckor.	Andel EASI-75 vid 16 veckor ( <i>co-primary endpoint</i> )
Resultat sekundär utfallsvariabel (EASI-75)	<b>BARI 4 mg + TCS: 48 %</b> <b>Placebo + TCS: 23 %</b> <b>NNT: 4 (100/25)</b>	<b>DUPI v2v + TCS: 69 %</b> <b>Placebo + TCS: 23 %</b> <b>NNT: 2 (100/46)</b>
Bortfall (efter 16 veckor)	(Information om bortfall är inte tillgänglig)	DUPI v2v+TCS: 7 %  Placebo+TCS: 10 %

AD=Atopisk Dermatitis. BARI=Baricitinib. DUPI=Dupilumab. EASI=Eczema Area and Severity Index. EASI-75=75% reduktion av EASI-poäng. IGA=Investigator Global Assessment. vIGA-AD=validated Investigator Global Assessment-Atopic Dermatitis. LTE=Long Term Extension. TCS=Topikala kortikosteroider. v2v=varannan vecka. NNT: Number needed to treat avseende EASI-75

## Referenser

1. Mobasher, P., et al., *Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review*. J Dermatolog Treat, 2019. **30**(6): p. 550-557.
2. Olumiant, *Produktresumé*. 2019 [cited 2020-03-03]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20160127000018&docType=6&scrollPosition=140>.
3. Simpson, E.L., et al., *Baricitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and Inadequate Response to Topical Corticosteroids: Results from Two Randomised Monotherapy Phase 3 Trials*. Br J Dermatol, 2020. Jan 5. doi: 10.1111/bjd.18898.
4. Nutten, S., *Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors*. Ann Nutr Metab, 2015. **66 Suppl 1**: p. 8-16.
5. Theodosiou, G., et al., *Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study*. Acta Derm Venereol, 2019. **99**(11): p. 964-970.
6. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). *Beslut om subventionsbegränsning för Dupixent vid atopisk dermatit*. 2018 [cited 2020-03-05]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cd5e37/1527144790875/bes180517\\_dupixent.pdf](https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cd5e37/1527144790875/bes180517_dupixent.pdf).
7. Region Stockholms läkemedelskommitté. *Kloka Listan 2020* [cited 2020-03-04]; Available from: <http://klokalistan2.janusinfo.se/20201/Hud/#271105>.
8. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(5): p. 657-682.
9. Teva Sweden AB. *Ciklosporin IVAX, Produktresumé*. 2016 [cited 2020-03-04]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040607001141&docType=6&scrollPosition=492>.
10. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). *Dupixent ingår i högkostnadsskyddet med begränsning*. 2018 [cited 2020-03-04]; Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-05-24-dupixent-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>.
11. NT-rådet. *Dupixent (dupilumab) vid svår atopisk dermatit. NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-10*. [cited 2020-03-04]; Available from: [https://janusinfo.se/download/18.7a46d11f16db00d83eb1b1da/1570709563007/Dupilumab-\(Dupixent\)-191010%20docx.pdf](https://janusinfo.se/download/18.7a46d11f16db00d83eb1b1da/1570709563007/Dupilumab-(Dupixent)-191010%20docx.pdf).
12. Guttman-Yassky, E., et al., *Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(4): p. 913-921.e9.
13. Clinicaltrials.gov. *Search results "baricitinib AND (atopic dermatitis OR atopic eczema)"*. 2020 [cited 2020-03-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=atopic&term=baricitinib&cntry=&state=&city=&dist=>.
14. Eli Lilly and Company. *Lilly to unveil new data for the treatments of complex dermatologic conditions at the 28th EADV Congress*. 2019 [cited 2020-03-05]; Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-unveil-new-data-treatments-complex-dermatological>.
15. Leshem, Y.A., et al., *What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study*. Br J Dermatol, 2015. **172**(5): p. 1353-7.

16. International Eczema Council. *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (VIGA-AD) Scale*. 2017 [cited 2020-03-06]; Available from: <https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>.
17. Eli Lilly and Company. *Lilly and Incyte Announce Top-Line Results from Phase 3 Study (BREEZE-AD4)*... 2020 [cited 2020-03-06]; Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-top-line-results-phase-3-study-breeze>.
18. Simpson, E.L., et al., *Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(24): p. 2335-2348.
19. 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*, 2017. **389**(10086): p. 2287-2303.
20. Clinicaltrials.gov. *A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (BREEZE-AD5)*. 2020 [cited 2020-03-10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081?term=baricitinib&cond=atopic&draw=2&rank=5>.
21. Clinicaltrials.gov. *A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE-AD-PEDS)*. 2020 [cited 2020-03-10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559?term=baricitinib&cond=atopic&draw=2&rank=3>.
22. Nguyen, H.L., K.R. Anderson, and M.M. Tollefson, *New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis*. *Paediatr Drugs*, 2019. **21**(4): p. 239-260.
23. Clinicaltrials.gov. *Search results "tofacitinib AND atopic dermatitis"*. 2020 [cited 2020-03-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Atopic&term=tofacitinib&cntry=&state=&city=&dist=>.
24. [www.thepharmaletter.com](http://www.thepharmaletter.com). *Analysts forecast blockbuster sales for LEO Pharma's tralokinumab by 2027*. 2019 [cited 2020-03-11]; Available from: <https://www.thepharmaletter.com/article/analysts-forecast-blockbuster-sales-for-leo-pharma-s-tralokinumab-by-2027>.
25. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). *Beslut om beviljande av ansökan inom läkemedelsförmånerna avseende Olumiant*. 2017 [cited 2020-03-10]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3384f/1510316390461/bes170420\\_olumiant.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3384f/1510316390461/bes170420_olumiant.pdf).
26. Eli Lilly and Company. *Lilly and Incyte Announce Positive Top-Line Results from the North American (BREEZE-AD5) Phase 3 Study of Oral Selective JAK Inhibitor Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis*. 2020 [cited 2020-03-10]; Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-positive-top-line-results-north>.
28. ClinicalTrials.gov. *Baricitinib, phase III*. [cited 2020-03-30] Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=baricitinib&age\\_v=&gndr=&type=&rsIt=&phase=2&Search=Apply](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=baricitinib&age_v=&gndr=&type=&rsIt=&phase=2&Search=Apply)