

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_053 Abrocitinib til behandling
av moderat til alvorlig atopisk eksem
hos voksne som er aktuelle for
systemisk behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

07-01-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
ORDLISTE	5
1 BAKGRUNN.....	6
1.1 PROBLEMSTILLING.....	6
1.2 ATOPISK DERMATITT	6
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	6
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	7
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVOLRIG ATOPISK DERMATITT	7
1.4.1 <i>Behandling med abrocitinib</i>	7
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	8
1.4.3 <i>Plassering av abrocitinib i behandlingstilbudet</i>	9
1.4.4 <i>Komparator</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 RESULTATER FRA INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	13
2.2.1 <i>Pasientpopulasjon</i>	13
2.2.2 <i>Effekt</i>	14
2.2.3 <i>Sikkerhet og bivirkninger</i>	16
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON, EFFEKT OG SIKKERHET.....	18
3 AVSLUTTENDE MERKNADER	20
REFERANSER.....	21

LOGG

Bestillings-ID:	ID nr 2021_053: Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Pfizer
Preparat:	Cibinqo
Virkestoff:	abrocitinib
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling
ATC-nr:	D11AH08
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemidlet	09-12-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-03-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-07-2021
Klinikere kontaktet for første gang	08-12-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-11-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke relevant
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Rapport ferdigstilt:	07-01-2022
Saksbehandlingstid:	182 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 182 dager.
Saksutredere:	Ane Funderud
Kliniske eksperter:	Lisbeth Rustad Sonali Rathour Hansen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet 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

EASI	Eczema Area Severity Index
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IGA	Investigator Global Assessment
JAK	Janus kinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NFDV	Norsk forening for hud- og venerologi
NMA	Nettverksmetaanalyse
PNRS	Pruritus Numerical Rating Scale
PSAAD	Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis
QALY	Kvalitetsjustert leveår
POEM	Patient-oriented eczema measure
SRL	Systematisk litteratursøk

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes abrocitinib (Cibinqo) til behandling av atopisk dermatitt. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av abrocitinib sammenlignet med dupilumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020_053): En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling.

Abrocitinib (Cibinqo) tabletter fikk markedsføringstillatelse (MT) 9. desember 2021 med indikasjon til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Pfizer, som har levert dokumentasjon for en forenklet metodevurdering, med data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn i søknaden om markedsføringstillatelse.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av abrocitinib til behandling av atopisk dermatitt vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 ATOPISK DERMATITT

Atopisk dermatitt (AD), også kjent som atopisk eksem, er en kronisk, fluktuerende hudsykdom. De fleste pasientene debuterer med symptomer i første leveår, og 70 % av pasientene vokser av seg sykdommen før voksen alder. Det er estimert at mellom 2 og 10 % av alle voksne har atopisk dermatitt (1;2) og at mellom 10 og 20 % av disse har moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Sykdommen kjennetegnes av rød og inflammatorisk, ofte tykk og læraktig hud, sterk kløe og tørr hud med redusert evne til å holde på fuktighet og redusert barrierefunksjon. Sykdommen medfører relativt stort tap av livskvalitet, med søvnforstyrrelser og smerter, og er ofte knyttet til andre allergiske lidelser og psykiatriske komorbiditeter (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I tidligere metodevurderinger, av blant annet baricitinib og dupilumab, ble det anslått et pasientgrunnlag på om lag 1000 voksne pasienter som er aktuelle for behandling med biologiske legemidler og JAK-hemmere for alvorlig atopisk dermatitt (3). Det er den samme pasientgruppen som vil kunne bli behandlet med abrocitinib basert på norske retningslinjer. Følgelig vil en introduksjon av abrocitinib i norsk klinisk praksis ikke føre til en økning av pasientantallet.

Det finnes imidlertid ikke noe nasjonalt register for AD og pasientanslaget er usikkert, og det kan ikke utelukkes at det kan bli høyere. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med kan grensen mellom moderat og alvorlig AD være uklar, blant annet på grunn av fluktuerende sykdomsaktivitet. Det er også ukjent hvor mange potensielle pasienter det finnes som i dag ikke er henvist fra

kommunehelsetjenesten. Tettheten av dermatologer, behandlingspraksis og tilgang til alternativ, ikke-medikamentell behandling som klimabehandling og UV-terapi varierer mellom ulike landsdeler. Ny behandlingspraksis som følge av nye legemidler kan øke pasientantallet.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Pfizer dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt, sikkerhet og kostnader av abrocitinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på 9,6 QALYs (4).

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVOLRIG ATOPISK DERMATITT

1.4.1 Behandling med abrocitinib

- Indikasjon
Cibinqo er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling
- Virkningsmekanisme
Abrocitinib er en Janus-kinase (JAK)-hemmer. Abrocitinib hemmer selektivt JAK 1, som er involvert i signalveier som aktiveres av ulike cytokiner ved atopisk dermatitt.
- Dosering
Anbefalt startdose er 200 mg én gang daglig. En startdose på 100 mg én gang daglig anbefales til pasienter fra 65 år og for noen andre pasientgrupper, se preparatomtalen. Abrocitinib kan brukes med eller uten medikamentell lokalbehandling for atopisk dermatitt. Seponering bør vurderes ved manglende tegn på terapeutisk nytte etter 24 uker.
- Bivirkninger
De vanligste rapporterte bivirkningene ved bruk av abrocitinib er kvalme, hodepine, akne, herpes simplex, økt kreatinfosfokinase i blodet, oppkast, svimmelhet og magesmerter. De hyppigste alvorlige bivirkningene var infeksjoner.

Se preparatomtalen til Cibinqo for mer informasjon (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for atopisk dermatitt utarbeidet av Helsedirektoratet. Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utformet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, oppdatert i september 2021 (6). Følgende krav til alvorlighetsgrad er anbefalt: EASI-skår ≥ 21 og POEM-skår ≥ 17 og DLQI-skår ≥ 11 . Siden sykdommen ofte har et fluktuerende forløp, bør pasienten ha hatt alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder. I helt spesielle tilfeller, f.eks. ved uttalt affeksjon av hode/hals, kan kravet om EASI ≥ 21 fravikes. Når det gjelder krav til tidligere gjennomført behandling sier anbefalingene at biologiske legemidler og JAK-hemmere kan brukes når behandlingsmål ikke er nådd eller effekten er kortvarig ved bruk av topikal behandling og/eller lysbehandling, og når minst én systemisk behandling er forsøkt i minst 3 måneder. Fuktighetsgivende kremer og lokal anti-inflammatorisk behandling brukes i tillegg etter gjeldende retningslinjer. Ved manglende adekvat respons bør biologisk behandling stoppes etter 16 uker. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 månedene anbefales det å stoppe behandlingen og gjenoppta behandlingen ved behov.

Det er i dag to biologiske legemidler som er innført av Beslutningsforum til bruk ved atopisk dermatitt hos voksne pasienter på visse vilkår; dupilumab injeksjon ([ID2019_082](#)) og baricitinib tabletter ([ID2020_007](#)). Dupilumab og baricitinib er begge anbefalt i TNF BIO-anbudet hvor de er rangert som likeverdige, med anbefalingene fra NFDV som kriterier for bruk. Se figur 1.

Alvorlig atopisk dermatitt

Produkt	Dosering	Adm. form
Baricitinib** Olumiant	4 mg én gang daglig.	Tabl.
Dupilumab* Dupixent	600 mg ved oppstart, etterfulgt av 300 mg annenhver uke.	S.c.
Dupilumab* Dupixent	400 mg ved oppstart, etterfulgt av 200 mg annenhver uke.	S.c.

*Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 24.02.2020 gjeldene for dupilumab (Sak 016-2020)

**Beslutning fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder 14.12.2020 gjeldene for olumiant (Sak 116-2020).

Figur 1 Anbefalinger for alvorlig atopisk dermatitt i TNF BIO-anbudet.

I tillegg er metodevurdering av upadacitinib tabletter (JAK-hemmer i likhet med abrocitinib) ([ID2021_085](#)) sendt fra Legemiddelverket 17. desember 2021, og tralokinumab injeksjon ([ID2021_005](#)) er under metodevurdering for behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne.

1.4.3 Plassering av abrocitinib i behandlingstilbudet

Basert på godkjent indikasjon for abrocitinib, virkningsmekanismen og gjeldene behandlingsanbefalinger fra NFDV, er det mulig at abrocitinib vil kunne konkurrere med baricitinib og dupilumab. Dette vil bli belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Ifølge innspill fra klinikere er det ønskelig at det er flere ulike legemidler å kunne velge mellom til behandling av atopisk dermatitt, da ikke alle har effekt av dagens tilgjengelige behandling, og ulike pasienter responderer på ulike legemidler.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over er dupilumab og baricitinib relevante komparatorer for denne metodevurderingen. Disse er innført for bruk ved alvorlig atopisk dermatitt. Ettersom det foreligger en sammenlignende studie av abrocitinib mot dupilumab, har Legemiddelverket vurdert relativ effekt av abrocitinib sammenlignet med dupilumab.

Behandling med dupilumab

- Indikasjon
Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 år og voksne som er aktuelle for systemisk behandling.
Dupilumab er også indisert til astma og kronisk rhinosinusitt med nasal polypose, som ikke er relevant for denne metodevurderingen
- Virkningsmekanisme
Antistoff som hemmer signalering fra cytokinene IL-4 og IL-13, som er viktige drivere av type 2 inflammasjonssykdommer som atopisk dermatitt og astma.
- Dosering
Voksne: 300 mg gis subkutant hver 2. uke. Ved oppstart gis 600 mg.
- Bivirkninger
Vanligste bivirkninger er konjunktivitt, hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og eosinofili.

Se preparatomtalen til Dupixent for mer informasjon (7).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

De viktigste studiene som lå til grunn for utstedelsen av markedsføringstillatelsen til abrocitinib var to placebokontrollerte fase III-studier, JADE MONO-1 og JADE MONO-2, hvor abrocitinib ble gitt som monoterapi, samt fase III-studien JADE COMPARE som i tillegg til placebo inkluderte dupilumab som kontrollarm, samt topikal bakgrunnsterapi i alle armene.

Disse tre studiene er sendt inn som dokumentasjon på effekt av abrocitinib for metodevurderingen.

Pfizer har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR) og sendt inn en nettverksmetaanalyse (NMA) for å sammenligne effekt og sikkerhet av ulike behandlinger for moderat til alvorlig atopisk eksem.

Legemiddelverket har ikke vurdert NMAen da studien JADE COMPARE i tilstrekkelig grad belyser sammenlignbarhet mot en av dagens standardbehandlinger (dupilumab). Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier av abrocitinib mot baricitinib, som sammen med dupilumab utgjør dagens standardbehandling. Effekten av dupilumab og baricitinib er tidligere sammenlignet i en metodevurdering av baricitinib ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne (8).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante innsendte studier

Studie	JADE MONO-1 (9) NCT03349060	JADE MONO-2 (10) NCT03575871	JADE COMPARE (11) NCT03720470
Design	Dobbeltblindet, randomisert fase III-studie utført i Australia, Canada, Europa og USA Varighet 12 uker + 4 ukers oppfølging n = 387	Dobbeltblindet, randomisert fase III-studie utført i Australia, Canada, Europa, USA og Asia Varighet 12 uker + 4 ukers oppfølging n = 391	Dobbeltblindet, randomisert fase III-studie utført i Australia, Canada, Europa, USA, Asia og Latin-Amerika Varighet 16 uker + 4 ukers + 4 ukers oppfølging n = 391
Populasjon	Pasienter fra 12 år (over 40 kg) med moderat til alvorlig atopisk dermatitt ($\geq 10\%$ av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 og kløe NRS ≥ 4)	Pasienter fra 12 år (over 40 kg) med moderat til alvorlig atopisk dermatitt ($\geq 10\%$ av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 og kløe NRS ≥ 4)	Pasienter fra 18 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt ($\geq 10\%$ av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 og kløe NRS ≥ 4)
Intervensjon	Abrocitinib 100 mg n = 156 Abrocitinib 200 mg n = 154	Abrocitinib 100 mg n = 158 Abrocitinib 200 mg n = 155	Abrocitinib 100 mg + placebo inj. n = 238 Abrocitinib 200 mg + placebo inj. n = 226 Standard topikal behandling ble gitt i tillegg
Komparator	Placebo n = 77	Placebo n = 78	Dupilumab + placebo tbl. n = 242 Placebo tbl. + inj. n = 131 Standard topikal behandling ble gitt i tillegg
Primære utfallsmål	IGA respons etter 12 uker EASI-75 etter 12 uker	IGA respons etter 12 uker EASI-75 etter 12 uker	IGA respons etter 12 uker EASI-75 etter 12 uker (abrocitinib mot placebo)
Viktigste sekundære utfallsmål	PNRS4 etter 2, 4 og 12 uker LSM-endring i PSAAD etter 12 uker Livskvalitet (DLQI, POEM, søvn, HADS) Sikkerhet	PNRS4 etter 2, 4 og 12 uker LSM-endring i PSAAD etter 12 uker Livskvalitet (DLQI, POEM, søvn, HADS) Sikkerhet	PNRS4 etter 2 uker (abrocitinib mot dupilumab) IGA-respons etter 16 uker EASI-75 etter 16 uker (abrocitinib mot placebo) Livskvalitet (DLQI, POEM, søvn, HADS) Sikkerhet

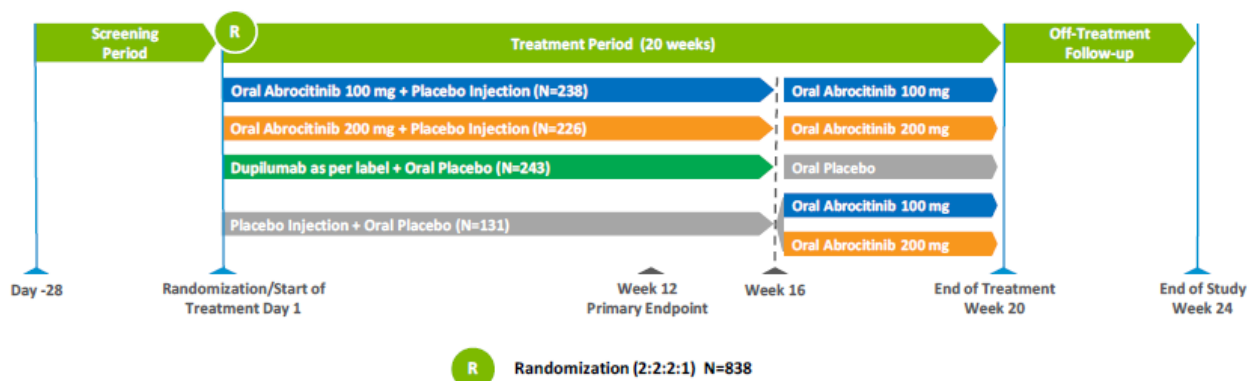
Inj., injeksjon, tbl, tabletter. EASI, Eczema Activity and Severity Index, DLQI, Dermatology Life Quality Index, IGA, Investigators Global Assessment, HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale, POEM, Patient-oriented Eczema Measure, PNRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis

JADE MONO-1 og JADE MONO-2

Disse to dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studiene hadde identisk design, og undersøkte effekt av abrocitinib som monoterapi. Pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt fra 12 år ble inkludert i studiene. Primære endepunktene i studien var de objektive utfallsmålene EASI-75- og IGA-respons. EASI-75-respons innebærer $\geq 75\%$ forbedring i EASI (Eczema Area and Severity Index). IGA-respons innebærer IGA (Investigator's Global Assessment) på 0 eller 1 på en 5-poengsskala og en reduksjon på ≥ 2 poeng etter 12 uker.

JADE COMPARE

JADE COMPARE var en dobbeltblindet, randomisert fase III-studie av abrocitinib sammenlignet med dupilumab eller placebo. Studiedesignet er presentert i figur 2. 838 pasienter ble randomisert til å få 100 mg eller 200 mg abrocitinib tabletter, dupilumab injeksjon eller placebo. Behandlingsgruppene som fikk abrocitinib tabletter fikk i tillegg placebo-injeksjon, mens behandlingsgruppen som fikk dupilumab-injeksjon fikk i tillegg placebotabletter. Placebogruppen fikk både placebotabletter og placeboinjeksjon. Dupilumab ble dosert i henhold til preparatomtalen. Pasienter i alle grupper fikk topikal kortikosteroidbehandling i tillegg. Etter en 16 uker lang behandlingsperiode ble pasientene i placebogruppen byttet til behandling med abrocitinib. Etter studiens slutt kunne pasientene fortsette behandling i en egen forlengelsesstudie.



Figur 2: Studiedesign for JADE COMPARE (Pfizer)

Studien inkluderte voksne pasienter med moderat eller alvorlig atopisk dermatitt. De måtte ha hatt kronisk atopisk eksem i minst ett år før inklusjon og utilstrekkelig respons på topikal behandling eller behov for systemisk behandling. De måtte ha moderat til alvorlig sykdom, definert som $\geq 10\%$ av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 og PNRs ≥ 4 .

Studier som pågår

JADE DARE ([NCT04345367](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04345367)): Dobbeltblindet, randomisert fase III-studie som undersøker effekt av abrocitinib sammenlignet med dupilumab. Studien ble nylig avsluttet (juli 2021), men resultater er ennå ikke publisert. Resultater forventes i 2022.

JADE EXTEND ([NCT03522822](#)): Åpen fase III-studie som undersøker langtidssikkerhet og -effekt av abrocitinib hos pasienter som har fullført studier med abrocitinib slik som JADE MONO-studiene og JADE COMPARE. Forventes avsluttet i 2024.

2.2 RESULTATER FRA INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.2.1 Pasientpopulasjon

Tabell 2 viser pasientkarakteristika og demografi for pasienter inkludert i JADE COMPARE. Pasientene var i median 34 år, besto av 59 % menn og 80 % var hvite av avstamning. De hadde i median hatt diagnosen i rundt 22 år. Behandlingsarmene var generelt godt balansert.

Tabell 2: Pasientkarakteristika og -demografi (innsendt tabell fra Pfizer)

Characteristic	Placebo + topical therapies, QD (n = 131)	Abrocitinib 100 mg QD + topical therapies (n = 238)	Abrocitinib 200 mg QD + topical therapies (n = 226)	Dupilumab 300 mg Q2W + topical therapies (n = 242)
Age, y, median (Q1,Q3)	34.0 (25.0,46.0)	33.0 (25.0,46.0)	36.0 (28.0,48.0)	34.0 (25.0,47.0)
Male sex, n (%)	77 (58.8)	120 (50.4)	104 (46.0)	108 (44.6)
Race, n (%)	—	—	—	—
White	87 (66.4)	182 (76.5)	161 (71.2)	176 (72.7)
Black or African American	6 (4.6)	6 (2.5)	9 (4.0)	14 (5.8)
Asian	31 (23.7)	48 (20.2)	53 (23.5)	46 (19.0)
Other or not reported	4 (3.1)	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (1.7)
Disease duration, y, median (Q1,Q3)	21.3 (9.6,30.4)	21.5 (8.6,30.6)	23.3 (8.6,34.5)	22.5 (9.6,33.2)
IGA, %	—	—	—	—
Moderate	67.2	64.3	61.1	66.9
Severe	32.8	35.7	38.9	33.1
EASI, median (Q1,Q3)	26.0 (20.8,41.4)	25.3 (19.2,38.4)	29.8 (21.6,39.4)	26.8 (20.3,37.6)
%BSA, median (Q1,Q3)	42.9 (30.2,69.0)	44.3 (28.3,65.5)	48.1 (32.1,67.1)	44.5 (32.0,62.0)
PP-NRS, median (Q1,Q3)	7.0 (6.0,8.0)	7.0 (6.0,8.0)	8.0 (7.0,9.0)	7.0 (6.0,8.0)
PSAAD, median (Q1,Q3)	5.2 (3.4,6.9)	5.2 (3.8,6.8)	5.6 (4.2,7.0)	5.2 (3.9,6.6)
DLQI, median (Q1,Q3)	15.0 (10.0,20.0)	15.0 (10.0,20.0)	16.0 (12.0,21.0)	15.0 (11.0,21.0)
POEM, median (Q1,Q3)	21.0 (16.0,26.0)	21.0 (18.0,25.0)	22.0 (18.0,26.0)	22.0 (18.0,26.0)

BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Activity and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; Q2W = every two weeks; QD = once daily; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation

I Norge har NFDV utviklet kriterier for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere (4), hvor krav til alvorlighetsgrad er satt til EASI-skår ≥ 21 , POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 . Hvis man ser på disse kriteriene viser tabell 2 at de fleste av studiepasientene (ca. 75 %) oppfylder hvert av disse kriteriene til alvorlighet, og dermed i stor grad representerer den norske pasientpopulasjonen. Det er imidlertid ikke

mulig å skille pasienter med moderat AD fra pasienter med alvorlig AD i studiepopulasjonen basert på kriteriene brukt i norsk klinisk praksis.

2.2.2 Effekt

JADE MONO-1 og JADE MONO-2

Både pasienter som fikk 100 mg og 200 mg abrocitinib hadde statistisk signifikant høyere EASI-75- og IGA-respons enn placebo etter 12 uker. Også det sekundære endepunktet PNRS (4 poeng bedring i Peak Pruritus Numeric Rating Scale), som måler pasientrapportert kløe, viste statistisk signifikant forskjell for både 100 og 200 mg abrocitinib sammenlignet med placebo etter 2, 4 og 12 uker. (9;10)

JADE COMPARE

Studiens to primære endepunkter var IGA-respons og EASI-75-respons etter 12 uker for sammenligning av abrocitinib med placebo. For både abrocitinib 100 mg og 200 mg var det statistisk signifikant flere pasienter med IGA- og EASI-75-respons enn for placebo ved uke 12. Forskjellene var signifikant også etter 16 uker, som var sekundære endepunkter. Se oppsummering av primære og sekundære effektendepunkter i tabell 3.

Sammenlignet med dupilumab oppnådde flere pasienter som hadde fått 200 mg abrocitinib IGA- og EASI-respons, men disse sammenligningene var ikke forhåndsdefinerte analyser. Andel pasienter med IGA-respons var 48 % for abrocitinib 200 mg, lik for abrocitinib 100 mg og dupilumab (37 %) og 14 % for placebo. Andel pasienter med EASI-75-respons var 70 % for 200 mg abrocitinib, lik for 100 mg abrocitinib og dupilumab (59 og 58 %) og 27 % for placebo. Se tabell 3.

Tabell 3 Oppsummering av effektresultater fra JADE COMPARE (tabell 2 fra Bieber et al. 2021 (11))

Table 2. Summary of Efficacy End Points.*				
End Point	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N = 226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N = 238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N = 242)†	Placebo (N = 131)
Primary end points				
IGA response at week 12 — no./total no. (%)‡	106/219 (48.4)	86/235 (36.6)	88/241 (36.5)	18/129 (14.0)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	34.8 (26.1 to 43.5)	23.1 (14.7 to 31.4)	22.5 (14.2 to 30.9)	NA
P value	<0.001	<0.001		
EASI-75 response at week 12 — no./total no. (%)§	154/219 (70.3)	138/235 (58.7)	140/241 (58.1)	35/129 (27.1)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	43.2 (33.7 to 52.7)	31.9 (22.2 to 41.6)	30.9 (21.2 to 40.6)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Key secondary end points				
Itch response at week 2 — no./total no. (%)¶	111/226 (49.1)	75/236 (31.8)	63/239 (26.4)	18/130 (13.8)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	34.9 (26.0 to 43.7)	17.9 (9.5 to 26.3)	12.5 (4.4 to 20.7)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI) — percentage points	22.1 (13.5 to 30.7)	5.2 (–2.9 to 13.4)	NA	NA
P value	<0.001	0.20		
IGA response at week 16 — no./total no. (%)	105/221 (47.5)	80/230 (34.8)	90/232 (38.8)	16/124 (12.9)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	35.0 (26.3 to 43.7)	22.1 (13.7 to 30.5)	25.6 (17.1 to 34.1)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI) — percentage points	9.4 (0.4 to 18.5)	–3.5 (–12.2 to 5.2)	NA	NA
EASI-75 response at week 16 — no./total no. (%)	157/221 (71.0)	138/229 (60.3)	152/232 (65.5)	38/124 (30.6)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	40.4 (30.4 to 50.4)	29.7 (19.5 to 39.9)	34.7 (24.6 to 44.8)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI)	5.5 (–3.1 to 14.1)	–5.1 (–13.9 to 3.7)	NA	NA

* Denominators may vary owing to intermittent missing values. NA denotes not applicable.

† Comparisons between the dupilumab group and other trial groups were not multiplicity-controlled, except with respect to itch response at week 2.

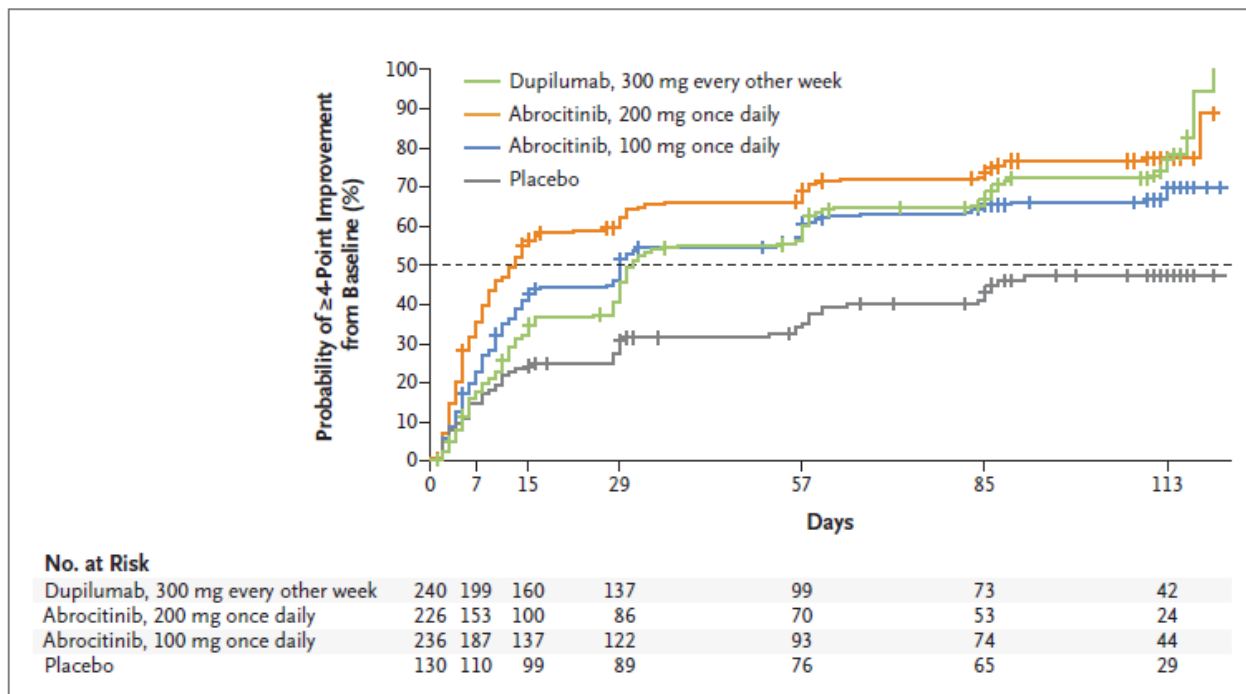
‡ IGA response was defined as a score of 0 (clear) or 1 (almost clear), with at least a 2-point improvement from baseline.

§ EASI-75 response was defined as an improvement of at least 75% from baseline in the score.

¶ Itch response was defined as an improvement of at least 4 points from baseline in the score on the PP-NRS.

|| Hierarchical testing for comparisons between the abrocitinib groups and the dupilumab group failed at this point, so subsequent P values are not reported.

Kløe, målt som PNRS4 (4 poeng bedring i PNRS (Pruritus Numerical Rating Scale) som går fra 0 til 10), var et sekundært endepunkt. Både 100 mg og 200 mg abrocitinib hadde bedre effekt enn placebo. Her var også sammenligning mot dupilumab en forhåndsdefinert analyse. Abrocitinib 200 mg, men ikke 100 mg, hadde statistisk signifikant bedre effekt på kløe enn dupilumab etter 2 uker. Figur 3 viser median tid til PNRS4-respons for de ulike behandlingsgruppene.



Figur 3: Median tid til PNR54-respons (kløe) (figur 1 fra Bieber et al. 2021 (11))

Resterende sekundære endepunkter inkluderte utfall relatert til livskvalitet slik som DLQI (Dermatology Life Quality Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), SCORAD VAS (søvn) hvor abrocitinib viste bedring i forhold til placebo. Generelt indikerer resultatene fra disse målene også en noe bedre effekt av 200 mg abrocitinib i forhold til dupilumab, og effekt av 100 mg abrocitinib tilsvarende som for dupilumab (11).

2.2.3 Sikkerhet og bivirkninger

Tabell 4 viser oppsummering av bivirkninger i JADE COMPARE. De vanligste bivirkningene rapportert for abrocitinib var kvalme, akne, nasofaryngitt og hodepine. Totalt sett opplevde litt flere pasienter i gruppen abrocitinib 200 mg bivirkninger enn i de andre behandlingsgruppene (62 % versus ca. 50 %). Spesielt kvalme ble rapportert hos flere som fikk abrocitinib enn hos de som fikk dupilumab. Kvalmen ble redusert ved samtidig inntak av mat og ble oftest redusert over tid. Noen flere enn i dupilumab-gruppen rapporterte også om akne og herpes zoster. Forekomst av alvorlige bivirkninger var tilsvarende. Konjunktivitt, som var en av de vanligste bivirkningene rapportert for dupilumab, ble for abrocitinib rapportert hos en tilsvarende andel som for placebo.

I prekliniske studier har abrocitinib vist en mulig effekt på utvikling og vekst av beinvev. Det foreligger foreløpig ikke nok data til å utelukke en negativ effekt av abrocitinib for barn og ungdom i vekst. Godkjent indikasjon inkluderer kun voksne pasienter, i motsetning til indikasjonen som først ble søkt, som omfattet pasienter fra 12 år (12).

Tabell 3 Oppsummering av bivirkninger fra JADE COMPARE (tabell 3 fra Bieber et al. 2021 (11))

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

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

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

Sikkerheten til abrocitinib er vurdert av EMA i forbindelse med evaluering av søknad om markedsføringstillatelsen. EMA vurderer at sikkerhetsprofilen til abrocitinib er i tråd med andre JAK-hemmere. Dette inkluderer vanlige bivirkninger som kvalme, hodepine, akne, oppkast, herpes simplex, økt kreatinfosfokinase i blod og svimmelhet, samt hematologiske effekter som reduksjon i lymfocytter og blodplater og tilfeller av alvorlige infeksjoner. Abrocitinib er kontraindisert ved alvorlige systemiske infeksjoner, inkludert tuberkulose. Tilfeller av venetrombose og lungeemboli er også rapportert, og er sammen med blant annet infeksjoner, bivirkninger som vil overvåkes spesielt i henhold til risikominimeringsplanen til abrocitinib (12).

2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON, EFFEKT OG SIKKERHET

De innsendte kliniske studiene er dobbeltblinde, randomisert studier av tilfredsstillende kvalitet som anses relevante for metodevurderingen.

Pasientpopulasjonen i studiene antas å være representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. I de foreliggende veiledende anbefalingene fra NFDV anbefales biologiske legemidler og JAK-hemmere kun ved alvorlig sykdom med følgende krav til alvorlighet; EASI-skår ≥ 21 og POEM-skår ≥ 17 og DLQI-skår ≥ 11 . De fleste studiepasientene representerer denne gruppen. Studiepasientene, samt godkjent indikasjon for abrocitinib, inkluderer imidlertid både moderat og alvorlig AD, definert som $\geq 10\%$ av kroppsoverflaten affisert, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 og kløe NRS ≥ 4 . Det er ikke mulig å skille pasienter med moderat AD fra pasienter med alvorlig AD i studiepopulasjonen basert på kriteriene brukt i norsk klinisk praksis. En del pasienter med moderat AD i studiepopulasjonen faller utenfor de norske kriteriene og vil ikke motta behandling med biologiske legemidler eller JAK-hemmere i norsk klinisk praksis.

Innsendt dokumentasjon viser statistisk signifikant bedre effekt av både 100 mg og 200 mg abrocitinib sammenlignet med placebo for IGA- og EASI-75-respons og på kløe etter 12 uker og 16 uker. Dosen 200 mg viste generelt høyere effekt enn 100 mg og er den anbefalte daglige dosen i preparatomtalen, bortsett fra blant annet hos pasienter fra 65 år og pasienter med moderat og alvorlig nyrefunksjon, hvor en redusert startdose anbefales. Den reduserte dosen på 100 mg viste i JADE COMPARE generelt tilsvarende effekt som dupilumab.

Studien JADE COMPARE belyser effekt av abrocitinib sammenlignet med både dupilumab og placebo. Det er en styrke at alle i denne studien fikk topikal bakgrunnsbehandling, som gjenspeiler klinisk praksis. En begrensning ved studien er imidlertid at selv om abrocitinib og dupilumab sammenlignes direkte i samme studie, er ikke sammenligningene av abrocitinib og dupilumab forhåndsdefinerte analyser for de primære endepunktene. Dette begrenser hvilke konklusjoner som kan trekkes på bakgrunn av denne studien når det gjelder sammenlignbarhet. Studien anses likevel i tilstrekkelig grad å belyse problemstillingen i denne metodevurderingen. De primære endepunktene tyder på en noe bedre effekt av 200 mg abrocitinib enn dupilumab på EASI-75- og IGA-respons. For kløe, hvor sammenligning av abrocitinib og dupilumab var en forhåndsdefinert analyse, viser studien en statistisk signifikant bedre effekt av 200 mg abrocitinib enn dupilumab på kløe etter 2 uker, som tilsier at 200 mg abrocitinib kan ha en raskere effekt mot kløe sammenlignet med dupilumab. Kløe kan være et symptom av stor betydning for pasientene, som påvirker livskvalitet og søvn. Ifølge klinikere kan kløe være vel som viktig som de objektive utfallsmålene EASI-75 og IGA i klinisk praksis, og det er ikke nødvendigvis en korrelasjon mellom disse og kløe. For sekundære endepunkter relatert til livskvalitet slik som DLQI (Dermatology Life Quality Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) og SCORAD VAS (søvn), tyder resultatene på en noe bedre effekt av 200 mg abrocitinib enn dupilumab og 100 mg abrocitinib.

EMA konkluderer i forbindelse med sin vurdering av søknad om MT for abrocitinib at «effekten av 100 mg abrocitinib er sammenlignbar med effekten av den aktive komparatoren dupilumab, mens 200 mg abrocitinib generelt er bedre enn dupilumab på endepunkter relatert til AD, og mest på kløe, det viktigste symptomet».

Relative effektresultater fra JADE COMPARE bør imidlertid bekreftes i andre studier. Den nylig avsluttede studien JADE DARE (se Studier som pågår under kap. 2.1) vil kunne gi flere effektresultater for direkte sammenligning mellom abrocitinib og dupilumab. Resultater fra JADE DARE forventes publisert i 2022. De primære endepunktene i JADE DARE er imidlertid møtt, og viser bedre effekt av abrocitinib enn for dupilumab på PNR54 etter 2 uker og EASI-90 etter 4 uker (poster presentert 2. oktober 2021 på EADV (European Academy for Dermatology and Venereology)-kongressen). Foreløpige data fra studien viser også at sikkerhetsprofilen til abrocitinib var i tråd med tidligere resultater. Legemiddelverket har imidlertid ikke gjort noen vurderinger av hvorvidt denne studien kan benyttes for å anslå effekt i en norsk populasjon.

Relevante utfallsmål i innsendt dokumentasjon er målt etter maksimalt 16 uker. Det er derfor behov for mer dokumentasjon for langtidseffekt- og -sikkerhet av abrocitinib. Dette er særlig viktig for AD som er en kronisk sykdom, hvor pasientene har behov for langvarig behandling. Det pågår en studie på langtidseffekt og -sikkerhet som vil kunne gi mer informasjon på dette (JADE EXTEND, se Studier som pågår under kap. 2.1).

JADE COMPARE viste en litt høyere forekomst av bivirkninger av abrocitinib 200 mg i forhold til dupilumab, men forekomsten av alvorlige bivirkninger var tilsvarende. Kvalme var en vanlig bivirkning av abrocitinib som kan reduseres ved samtidig inntak av mat. Abrocitinib har en sikkerhetsprofil som ligner andre JAK-hemmere. Sikkerheten overvåkes forhold til blant annet infeksjonsrisiko.

3 AVSLUTTENDE MERKNADER

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med abrocitinib. Abrocitinib er en JAK-hemmer (JAK 1-hemmer) i likhet med baricitinib (JAK 1/2-hemmer). Baricitinib er i dag innført til bruk ved alvorlig atopisk dermatitt på gitte vilkår, sammen med dupilumab, som er et biologisk legemiddel.

Tilgjengelig dokumentasjon indikerer at effekten av 100 mg abrocitinib er sammenlignbar med effekten av dupilumab, mens 200 mg abrocitinib generelt viser bedre effekt enn dupilumab, særlig på kløe. Det er imidlertid behov for mer dokumentasjon på langtidseffekt og -sikkerhet og relativ effekt, som vil kunne belyses av studiene JADE EXTEND og JADE COMPARE. Det er av betydning å ha flere ulike behandlingsalternativer å velge mellom i klinisk praksis, da ulike pasienter responderer på ulike legemidler. Abrocitinib er en tablettbehandling, som kan være en fordel når det gjelder administrering.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av abrocitinib til behandling av atopisk dermatitt vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Statens legemiddelverk, 07-01-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ane Funderud
saksutreder

REFERANSER

1. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(8):1045-60.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396(10247):345-60.
3. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering av baricitinib til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne. 2020. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant_atopisk%20eksem_subgruppe_2020.pdf
4. Statens legemiddelverk. Oppdatert metodevurdering av dupilimab til voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt. 2020. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20\(Dupixent\)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(002\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20(Dupixent)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(002).pdf)
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cibinqo. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_no.pdf
6. Norsk forening for dermatologi og venerologi. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, versjon 3.0. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/aktuelt/2021/veiledende-anbefalinger-for-bruk-av-biologiske-legemidler-og-jak-hemmer-ved-atopisk-eksem/>
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Dupixent. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Olumiant. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_no.pdf
9. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10246):255-66.
10. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(8):863-73.
11. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1101-12.
12. European Medicines Agency. Cibinqo: EPAR - Public assessment report. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf