



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024029053

Datum 31 juli 2024  
Betreft GVS advies baricitinib (Olumiant®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

P. Bloemen

[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024029053

Geachte mevrouw Agema,

In de brief van 27 februari 2024 [CIBG 24-06660] heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel baricitinib (Olumiant®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket, in het kader van een aanvraag voor opname op bijlage 1B van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Baricitinib is reeds geregistreerd en vergoed voor reumatoïde artritis, atopische dermatitis en juveniele idiopathische artritis. Deze beoordeling gaat over opname van baricitinib in het GVS voor de uitbreiding van de geregistreerde indicatie: ernstige alopecia areata (AA) bij volwassen patiënten en is beschikbaar in 2 mg/ 4 mg filmomhulde tabletten.

Alopecia areata (AA) is een auto-immuunaandoening die gekarakteriseerd wordt door snel haarverlies van m.n. hoofdhaar (schedel), wenkbrauwen en wimpers. De ernst van de aandoening wordt in de praktijk, naast de hoeveelheid haarverlies, bepaald door de kwaliteit van leven. Ernstige AA is geassocieerd met emotionele en psychosociale problemen, waaronder een hoge prevalentie van depressie en angst. De laatste medicamenteuze behandeloptie voor patiënten met ernstige AA is een immunosuppressivum. Als dit niet afdoende werkt is voor deze patiënten nu geen vergoede behandeling beschikbaar.

De registratiehouder verzoekt om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de behandeling van ernstige AA bij volwassen patiënten bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie gedurende minimaal 6 maanden in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

**Advies**

Zorginstituut Nederland adviseert u om baricitinib voor de behandeling van ernstige AA bij volwassen patiënten, waarbij de hergroei van het haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten op te nemen op

bijlage 1B van het GVS met onderstaande bijlage 2 voorwaarden. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op €8,9 miljoen in jaar 3.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Nadere voorwaarde baricitinib:

*Uitsluitend op voorschrift van een dermatoloog voor een verzekerde met als hoofdindicatie de behandeling van ernstige alopecia areata (AA) bij wie:*

- *sprake is van een SALT (Severity of Alopecia Tool) score  $\geq 50$  én*
- *huidige episode en ziekte ernst van AA korter dan 8 jaar*
- *de hergroei van haar onvoldoende is, ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er aangetoonde contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.*

*De behandeling dient na 6 maanden te worden geëvalueerd en bij onvoldoende werkzaamheid gestaakt te worden overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.*

**Datum**  
31 juli 2024

**Onze referentie**  
2024029053

De overwegingen voor dit advies worden hieronder toegelicht.

### **Inhoudelijke beoordeling**

#### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met reeds eerder in het GVS opgenomen middelen. Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat baricitinib niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan baricitinib niet op bijlage 1A worden geplaatst (zie voor uitwerking bijlage GVS rapport). Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of baricitinib in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

#### *Therapeutische waarde*

Het Zorginstituut concludeert dat baricitinib voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk bij de behandeling van ernstige alopecia areata (gedefinieerd als  $SALT \geq 50$ ), bij patiënten met een huidige episode en ziekte-ernst van 8 jaar of korter, waarbij de hergroei van het haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Baricitinib is onderzocht ten opzichte van placebo in twee *randomized controlled trials* (RCTs). Het effect van baricitinib op de mate van hergroei van het haar is klinisch relevant ten opzichte van placebo. Er werd geen klinisch relevant effect van baricitinib op kwaliteit van leven aangetoond over de gehele populatie. Subgroep analyses, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen responders en non-responders, laten een hogere score zien op kwaliteit van leven na behandeling met baricitinib ten opzichte van placebo. Ook andere subgroepanalyses van de verbetering op kwaliteit van leven schetsen een positief effect ten gunste van baricitinib, al zijn de resultaten lastig te interpreteren en is het bewijs dun door het ontbreken van een gevalideerde ziekte specifieke vragenlijst. De incidentie van ernstige interventie gerelateerde ongunstige

effecten was in beide armen van de studie zeer laag. Er zijn geen aanwijzingen dat baricitinib resulteert in meer ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo. Hetzelfde geldt voor het aantal patiënten dat de behandeling staakte tijdens de studie omwille van ongunstige effecten.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
31 juli 2024

**Onze referentie**  
2024029053

### *Budgetimpactanalyse (BIA)*

Het Zorginstituut schat in dat 1.355 patiënten met baricitinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen, op basis van een apotheekinkoopprijs (AIP) van baricitinib van €640,00, uit op €7.876. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 8,9 miljoen in het derde jaar. Het Zorginstituut en de beroepsgroep achten het scenario in de basecase het meest realistisch. Er bestaat echter onzekerheid over de patiënten aantallen in de praktijk (zie conclusie in de BIA in de bijlage van deze brief). In een exploratief maximumscenario, waarbij is uitgegaan van een hoger aantal prevalentie patiënten, bedragen de meerkosten van baricitinib €23,8 miljoen in het derde jaar.

Gezien het beperkte verwachte kostenbeslag is een vrijstelling gegeven voor de farmaco-economische analyse. Mocht in de komende jaren blijken dat de uitgaven aan baricitinib voor de indicatie AA hoger zijn dan verwacht, adviseert het Zorginstituut u om de registratiehouder alsnog om een farmaco-economische analyse te vragen, alvorens vergoeding uit het GVS wordt gehandhaafd.

Daarnaast wil het Zorginstituut u er op attenderen dat recent ook ritlecitinib (Litfulo®) door de European Medicines Agency (EMA) is geregistreerd voor dezelfde indicatie. Verwacht wordt dat dit middel na opname in het GVS zal kunnen concurreren met baricitinib. Dit is niet meegenomen in de huidige berekeningen van de BIA.

### **Passende zorg**

Naast medicamenteuze behandelingen kan het verlies van haar op de schedel cosmetisch worden gecamoufleerd door het dragen van een pruik. AA patiënten komen in aanmerking voor een pruik met een vergoeding van €465,- per jaar. Gezien de ernst van de aandoening, de lokale camouflage van haarverlies op alleen de schedel en de emotionele en psychosociale impact van deze aandoening op het welbevinden van ernstige AA patiënten is het Zorginstituut van mening dat deze patiënten aanvullend in aanmerking moeten komen voor vergoeding van baricitinib. Hoewel de beroepsgroep al terughoudend is in de plaatsbepaling voor baricitinib is dit, naast de onzekerheid over de patiënten aantallen, een extra reden om passend gebruik te adviseren middels de bijlage 2 voorwaarden.

### **Bekostigingskader**

Baricitinib is voor andere geregistreerde indicaties, waaronder atopische dermatitis, aangemerkt als intramuraal geneesmiddel. Vergoeding daarvan loopt via een add-on. Zorgverzekeraars hebben reeds intramuraal prijsafspraken over baricitinib gemaakt. Op basis van de afbakeningsbrief<sup>1</sup> valt baricitinib voor de indicatie AA onder de extramuraal geneesmiddelen. Op basis van het huidige beleid van uw ministerie, lijkt het momenteel niet mogelijk hier vanaf te wijken. Graag benadrukt het Zorginstituut nogmaals dat dubbele aanspraak voor geneesmiddelen door het veld als zeer onwenselijk wordt gezien.

<sup>1</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2014) Afbakening aanspraak Farmaceutische Zorg en aanspraak Geneeskundige Zorg met betrekking tot geneesmiddelen. Kenmerk: 183496-115412-GMT

Om voor vergoeding in aanmerking te komen is opname in het GVS voor de indicatie AA op dit moment noodzakelijk. Dit houdt in dat baracitinib via de intramurale route middels add-on kan worden voorgeschreven voor atopische dermatitis en daarnaast via het GVS beschikbaar komt voor AA. De praktijk leert dat beide aandoeningen bij patiënten naast elkaar kunnen voorkomen. Om te voorkomen dat patiënten met hoofdindicatie atopische dermatitis baricitinib krijgen voorgeschreven via de extramurale route stelt het Zorginstituut voor de aanspraak middels het GVS in ieder geval te beperken voor verzekerden met ernstige AA als hoofdindicatie.

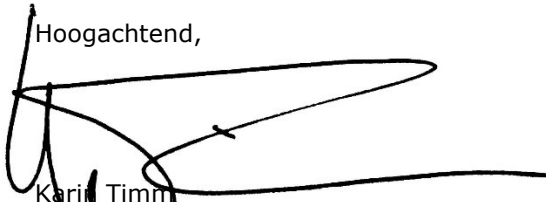
**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
31 juli 2024

**Onze referentie**  
2024029053

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (GVS rapport, farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Karin Timm  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport baricitinib (Olumiant®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 10 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023023331
Volgnummer	2024023251
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, plv. Secretaris Wetenschappelijk Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) <a href="mailto:PBloemen@zinl.nl">PBloemen@zinl.nl</a>
Auteur(s)	mw. dr. S. de Vries
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Baricitinib (Olumiant®) <sup>[1]</sup>	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	5
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>6</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	6
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	7
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	7
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	7
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Voorstel voor een FK-advies</b>	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>Literatuur</b>	<b>10</b>

# 1 Inleiding

In de brief van 27 februari 2024 (CIBG-24-06660) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel baricitinib (Olumiant®).

## 1.1 Baricitinib (Olumiant®)<sup>[1]</sup>

### *Samenstelling*

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg/4 mg baricitinib. Een verpakking bevat 28 tabletten.

### *Geregistreerde indicatie*

Baricitinib is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassen patiënten.

### *Dosering*

De aanbevolen dosering baricitinib is 4 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags wordt aanbevolen voor patiënten met een hoger risico op VTE, MACE en maligniteiten, voor patiënten  $\geq$  65 jaar en voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende infecties. Een dosering van 4 mg eenmaal daags kan worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit onvoldoende onder controle is met een dosering van 2 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor een verlaging van de dosering.

Zodra een stabiele respons is bereikt, wordt het aanbevolen de behandeling gedurende ten minste enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. De baten-risicoverhouding van de behandeling moet met regelmatige tussenpozen op individuele basis opnieuw worden beoordeeld. Stoppen met de behandeling moet volgens de SmPC worden overwogen bij patiënten die na 36 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. De beroepsgroep adviseert een evaluatiemoment na 6 maanden behandeling.

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Baricitinib is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige alopecia areata (AA) bij volwassen patiënten.

Er is in het GVS één middel opgenomen dat geregistreerd is voor alopecia areata: triamcinolonacetonide (Kenacort-A). In de richtlijn van de NVDV wordt intralesionaal triamcinolonacetonide genoemd als behandeloptie bij volwassenen met milde AA. Triamcinolonacetonide heeft een zeer brede indicatie en AA is niet de hoofdindicatie. Triamcinolonacetonide wordt intralesionaal (injectie op de aangedane plek op de huid) aangebracht, met een lokaal beoogd effect. Baricitinib is een oraal preparaat met een systemisch effect. Daarmee is de toedieningsweg van deze producten niet gelijksoortig.

In de richtlijn alopecia areata van de NDVD wordt baricitinib, een JAK remmer, gepositioneerd als middel voor ernstige AA indien de hergroei van haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.). Deze immunosuppressiva worden off-label ingezet in een eerdere stap in de behandeling. Daarbij hebben deze geneesmiddelen een heel brede toepassing (waaronder psoriasis, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn).

Op dit moment is er in het GVS geen geneesmiddel opgenomen voor de onderhoudsbehandeling van (ernstige) AA met een gelijke toedieningsweg en hoofdindicatie als baricitinib. Om die reden is het niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

n.v.t.

#### 2.1.2 Gelijke toedieningsweg

n.v.t.

#### 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

n.v.t.

#### 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

n.v.t.

### 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Baricitinib (Olumiant®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

### 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan baricitinib (Olumiant®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of baricitinib in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De werkzaamheid en veiligheid van baricitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde fase 3 studies (BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met ernstige alopecia areata (AA), gedefinieerd als een huidige episode van AA die meer dan 6 maanden aanhield en haarverlies van 50% of meer op de hoofdhuid (Severity of Alopecia Tool score [SALT]  $\geq 50$ ).<sup>[2]</sup>

#### *Gunstige effecten*

Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van baricitinib 4 mg ten opzichte van placebo op de cruciale uitkomst mate van hergroei is uitgegaan van het bereiken van een SALT score van 20 of minder. Dit wordt beschouwd als een klinisch relevante respons. In beide studies bereikten meer patiënten een SALT  $\leq 20$  respons bij behandeling met baricitinib 4 mg (35,2% in de BRAVE-AA1 studie en 32,5% in de BRAVE-AA2 studie) ten opzichte van placebo (respectievelijk 5,3% en 2,6%). Op basis van de gepoolde analyse van de BRAVE-AA studies, was het percentage patiënten dat SALT  $\leq 20$  bereikte na 36 weken behandeling met baricitinib 4 mg ruim 8 keer (95% BI: 4,95 tot 14,19) zo groot ten opzichte van behandeling met placebo. Het effect van baricitinib hield aan bij 52 en 104 weken follow-up.

Kwaliteit van leven werd gemeten met de HADS, een generieke kwaliteit van leven score. Over de gehele studiebevolking liet baricitinib geen klinisch relevant effect zien op kwaliteit van leven gemeten met de HADS angst- en depressie score. De EPAR beschrijft subgroep analyses voor kwaliteit van leven, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen responders (SALT  $\leq 20$  score bij 36 weken follow-up) en non-responders. Op beide domeinen van de HADS scoorden SALT  $\leq 20$  responders hoger dan patiënten zonder klinisch relevante SALT respons. Bij patiënten met een baseline HADS score van 8 of hoger (grenswaarde waarboven patiënten angst of depressie ervaren), bereikten statistisch significant meer SALT  $\leq 20$  responders een normaal score op beide domeinen van de HADS ten opzichte van non-responders. Vanwege het ontbreken van een ziekte specifieke vragenlijst en klinische relevantiegrenzen blijft de interpretatie van de gevonden effecten lastig. Echter, alle gepresenteerde subgroep analyses laten consistent een grotere verbetering zien in kwaliteit van leven scores bij patiënten met een klinisch relevante hergroei van het haar.

#### *Ongunstige effecten*

De incidentie van ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten was zeer laag in beide behandelarmen van de BRAVE studies. De meest voorkomende bijwerking van baricitinib waren infecties; de incidentie van ernstige infecties met baricitinib was gelijk aan placebo.

Om baricitinib gepast in te kunnen zetten is een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd. Het advies is om afspraken te maken over start- en stop criteria (in de vorm van Bijlage 2 voorwaarden).

**Conclusie:** Baricitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van ernstige alopecia areata (gedefinieerd als SALT  $\geq 50$ ), bij patiënten met een huidige episode en ziekte-ernst van 8 jaar of korter, waarbij de hergroei van het haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Voor een gedetailleerde onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Op grond van de budgetimpactanalyse is een vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Het Zorginstituut verwacht in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 90%, 1.355 patiënten met ernstige AA (SALT $\geq$ 50) worden behandeld met baricitinib. Rekening houdend met de therapietrouw van 94,4% bedragen de kosten per patiënt per jaar €7.876. Opname op lijst 1B van het GVS van baricitinib (Olumiant®) bij ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) bij volwassenen zal op basis van het hoofdsценario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het GVS van €8,9 miljoen in het derde jaar.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal prevalentie en incidentie patiënten met ernstige AA in Nederland.

Om de invloed van de onzekerheden inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut nog een exploratief maximumscenario toegevoegd, waarbij is uitgegaan van een hoger aantal prevalentie patiënten. Dan bedragen de meerkosten van baricitinib €23,8 miljoen in het derde jaar. Echter benadrukt het Zorginstituut, mede op basis van input van de beroepsgroep, dat dit echt een maximumscenario betreft en acht zij de kans klein dat het aantal te behandelen patiënten werkelijk zo hoog zal liggen.

Conclusie: De meerkosten van baricitinib voor het GVS bedragen op basis van het hoofdsценario ongeveer €8,9 miljoen.

### 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Baricitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Hiervoor dienen bijlage 2 voorwaarden te worden opgesteld: recept van dermatoloog, uitsluitend voor een verzekerde met ernstige AA geclassificeerd als SALT score  $\geq$ 50, huidige episode en ziekte-ernst van AA korter dan 8 jaar, wanneer de hergroei van haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er aangetoonde contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. De behandeling dient na 6 maanden te worden geëvalueerd en bij onvoldoende werkzaamheid gestaakt te worden (SALT score en/of fotografische vastlegging).

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat baricitinib (Olumiant®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut adviseert om baricitinib op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Er dienen start- en stopcriteria voor het gebruik van baricitinib opgesteld te worden.

## 5 Voorstel voor een FK-advies

Overweeg, naast een conservatief beleid, lokale medicamenteuze therapie bij milde of ernstige alopecia areata (AA) zoals klasse 3-corticosteroïden. Overweeg intralesionale triamcinolonacetonide bij volwassenen met milde AA. Conventionele systemische therapie (ciclosporine, methotrexaat, corticosteroïden) komt in aanmerking bij volwassenen met milde of ernstige AA, vooral bij een hoge ziektelast, eventueel aangevuld met lokale therapie bij ernstige AA. Geef bij onvoldoende respons eventueel de JAK-remmer baricitinib. Zie voor meer informatie de NVDV-richtlijn Alopecia Areata.

Geef baricitinib bij volwassenen met ernstige AA (SALT  $\geq$ 50%) met een huidige episode en ziekte-ernst van AA korter dan 8 jaar waarbij de hergroei van haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.), tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. Evalueer na 6 maanden of de behandeling moet worden voortgezet.

## 6 Literatuur

1. SmPC baricitinib (Olumiant®). 2022.
2. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med 2022; 386: 1687-99.



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport baricitinib (Olumiant®) bij de behandeling van ernstige alopecia areata

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 11 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023023331
Volgnummer	2024010960
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, plv. Secretaris Wetenschappelijk Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) <a href="mailto:PBloemen@zinl.nl">PBloemen@zinl.nl</a>
Auteur(s)	mw. dr. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>8</b>
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>12</b>
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	14
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	21
3.4.1	Overige overwegingen	22
3.5	Ervaring	23
3.6	Toepasbaarheid	23
3.7	Gebruiksgemak	24
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>25</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	25
4.2	Eindconclusie	26
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>27</b>
5.1	Oud advies	27
5.2	Nieuw advies	27
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>28</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>29</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>30</b>
	<b>Bijlage 4: Baseline tabel</b>	<b>31</b>
	<b>Bijlage 5: Beoordeling risico op bias</b>	<b>33</b>
	<b>Bijlage 6: GRADE evidence profiel</b>	<b>34</b>



# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AA	Alopecia Areata
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DPCP	Dyphencyprone
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard ratio
JAK	Januskinase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SALT	Severity of Alopecia Tool
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van baricitinib (Olumiant®) bij de behandeling van ernstige alopecia areata. Baricitinib is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De werkzaamheid en veiligheid van baricitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde fase 3 studies (BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met ernstige alopecia areata (AA), gedefinieerd als een huidige episode van AA die meer dan 6 maanden aanhield en haarverlies van 50% of meer op de hoofdhuid (Severity of Alopecia Tool score [SALT]  $\geq 50$ ). Patiënten waren ouder dan 18 jaar, waarbij voor mannen een leeftijdsgrens van 60 jaar werd gehanteerd en voor vrouwen een leeftijdsgrens van 70 jaar.

De mate van hergroei van het haar werd gemeten aan de hand van de SALT score, waarbij het bereiken van een SALT score van 20 of minder wordt beschouwd als een klinisch relevante respons. In beide studies bereikten meer patiënten een SALT  $\leq 20$  respons bij behandeling met baricitinib 4 mg (35,2% in de BRAVE-AA1 studie en 32,5% in de BRAVE-AA2 studie) ten opzichte van placebo (respectievelijk 5,3% en 2,6%). Op basis van de gepoolde analyse van de BRAVE-AA studies, was het percentage patiënten dat SALT  $\leq 20$  bereikte na 36 weken behandeling met baricitinib 4 mg ruim 8 keer zo groot ten opzichte van behandeling met placebo. In de BRAVE studies zijn tevens de resultaten van baricitinib 2 mg onderzocht. Hoewel er verschil bestaat in effectiviteit tussen baricitinib 2 mg en 4 mg op het bereiken van een SALT  $\leq 20$  respons, leidt behandeling met baricitinib 2 mg ook tot een klinische relevante respons ten opzichte van placebo. Het effect van baricitinib hield aan bij 52 en 104 weken follow-up.

Kwaliteit van leven gemeten met de HADS, een generieke kwaliteit van leven score. Over de gehele studiepopulatie liet baricitinib geen klinisch relevant effect zien op kwaliteit van leven gemeten met de HADS. Subgroep analyses voor kwaliteit van leven waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen responders (patiënten die een klinisch relevante SALT  $\leq 20$  score bij 36 weken follow-up bereiken) en non-responders, laten een hogere score zien op kwaliteit van leven bij SALT  $\leq 20$  responders dan bij patiënten zonder klinisch relevante SALT respons.

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten was zeer laag in beide behandelarmen van de BRAVE studies. Er zijn daarbij geen aanwijzingen dat baricitinib resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerking van baricitinib waren infecties. Op basis van gegevens bij andere indicaties van baricitinib beschrijft de SmPC verschillende waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel.

Baricitinib is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige AA. De beroepsgroep (NVDV) hanteert in de recent herziene Richtlijn Alopecia Areata (concept, 2024) een smallere plaatsbepaling voor baricitinib dan de indicatie in de SmPC. Het geneesmiddel zou volgens de beroepsroep alleen voorgeschreven moeten worden door een dermatoloog en onder specifieke voorwaarden met betrekking tot ernst van de AA (SALT  $\geq 50\%$ ), duur van de episode en ten minste één systemisch immunosuppressivum.

Baricitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata (gedefinieerd als SALT  $\geq 50$ ), een huidige episode en ziekte ernst van AA korter dan 8 jaar, waarbij de hergroei van het haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 juni 2024.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van baricitinib bij ernstige alopecia areata t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **baricitinib (Olumiant®) tablet voor orale toediening**

#### *Geregistreerde indicatie:<sup>[1]</sup>*

Baricitinib is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassen patiënten.

#### *Claim van de registratiehouder:*

Baricitinib voor de behandeling van ernstige AA bij volwassen patiënten bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen, heeft een therapeutische meerwaarde vergeleken met placebo.

#### *Doseringsadvies:<sup>[1]</sup>*

De aanbevolen dosering baricitinib is 4 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags wordt aanbevolen voor patiënten met een hoger risico op VTE, MACE en maligniteiten, voor patiënten  $\geq$  65 jaar en voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende infecties. Een dosering van 4 mg eenmaal daags kan worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit onvoldoende onder controle is met een dosering van 2 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor een verlaging van de dosering.

Zodra een stabiele respons is bereikt, wordt het aanbevolen de behandeling gedurende ten minste enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. De baten-risicoverhouding van de behandeling moet met regelmatige tussenpozen op individuele basis opnieuw worden beoordeeld.

Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 36 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien.

#### *Samenstelling:<sup>[1]</sup>*

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg/2 mg/4 mg baricitinib.

#### *Werkingsmechanisme:<sup>[1]</sup>*

Baricitinib is een selectieve en reversibele remmer van Januskinase (JAK)1 en JAK2. In geïsoleerde enzymbepalingen leidde baricitinib tot een remming van de activiteit van JAK1, JAK2, tyrosinekinase 2 en JAK3 met IC50-waarden van respectievelijk 5,9; 5,7; 53 en  $>$  400 nM.

Januskinasen (JAKs) zijn enzymen die intracellulaire signalen van celoppervlaktereceptoren omzetten voor een aantal cytokines en groeifactoren die een rol spelen bij hematopoëse, ontsteking en de afweerfunctie. Binnen de intracellulaire signaalroute fosforyleren en activeren JAKs signaaltransducers en activators van transcriptie (STATs), die de genexpressie in de celkern moduleren. Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STATs verminderd wordt.

*Bijzonderheden:*

Baricitinib is tevens geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, constitutioneel eczeem en juveniele idiopathische artritis. Voor deze indicaties wordt het geneesmiddel intramuraal bekostigd. In september 2023 is ritlecitinib toegelaten tot de markt voor hetzelfde indicatiegebied (voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder).

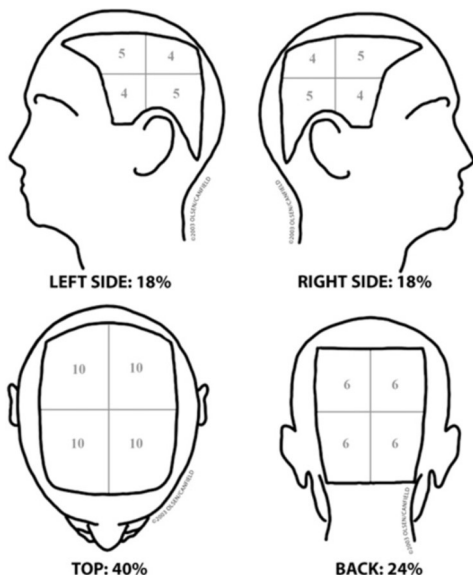
## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Alopecia areata (AA) is een auto-immuunaandoening die gekarakteriseerd wordt door snel haarverlies van de schedel, wenkbrauwen en wimpers. Naast deze voorkeursplekken kan alle lichaamsbehaarung aangedaan zijn. De diagnose wordt gesteld op basis van de typische klinische presentatie van pleksgewijs haarverlies met kale plekken op het behaarde hoofd of andere lichaamsbehaarung, zonder afwijkingen aan de huid zelf (zonder littekens). Dit wordt gedaan door lichamelijk onderzoek, fotografische vastlegging, een haartrektest en dermatoscoop of trichoscoop. Een biopsie is meestal niet noodzakelijk. Hoewel spontane hergroei van het haar binnen 1 jaar wordt gezien bij 50% van de patiënten, zullen de meeste patiënten na maanden of jaren na remissie weer haarverlies vertonen.<sup>[2, 3]</sup> Daarnaast lijkt de uitgebreidheid van het haarverlies bij recidiverende episodes toe te nemen. Bij een episode van AA langer dan 10 jaar of bijna volledige kaalheid is de kans op spontane hergroei van het haar nihil.

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Het haarverlies bij AA wordt ingeschat aan de hand van de hoeveelheid haarverlies op de schedel en de betrokkenheid van de wenkbrauwen, wimpers en andere behaarde lichaamsgebieden.<sup>[3]</sup> De ernst van de aandoening wordt in de praktijk bepaald door het emotioneel welbevinden. Ernstige AA is geassocieerd met emotionele en psychosociale problemen, waaronder een hoge prevalentie van depressie en angst. Met name vrouwen, jongeren en patiënten met een ernstige vorm lopen meer risico op het ontwikkelen van psychische problemen.<sup>[2]</sup>



Figuur 1: Severity of Alopecia Tool (Olsen, 2004)

Sinds de introductie in 2004 is de *Severity of Alopecia Tool* (SALT) het meest gebruikte scoringsysteem om de mate van haarverlies aan te duiden bij alopecia areata.<sup>[4]</sup> Met de SALT score wordt de schedel in verschillende vlakken met een bepaald percentage onderverdeeld (Figuur 1). Op basis van deze vlakken is een globale schatting te maken van het totale

percentage haarverlies op de schedel. Bij deze score wordt alleen het percentage aangedane oppervlak van de schedel meegenomen, waarbij de lokalisatie van het haarverlies buiten beschouwing wordt gelaten. Een SALT-score van  $\geq 50$  wordt geclassificeerd als ernstige AA. Deze score wordt momenteel niet standaard gebruikt in de Nederlandse behandelpraktijk om de ernst van AA te bepalen.

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Zowel kinderen als volwassenen kunnen AA ontwikkelen, en de aandoening komt in vergelijkbare mate voor bij mannen en vrouwen. De aandoening treft ongeveer 2% van de algehele bevolking op een bepaald moment in hun leven (*lifetime prevalence*). Er wordt geschat dat de gemiddelde leeftijd voor de diagnose van AA 32 jaar is bij mannen en 36 jaar bij vrouwen.<sup>[3, 2]</sup>

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In de NHG-richtlijn 'Alopecia' (2017) wordt een afwachtend beleid geadviseerd vanwege het natuurlijke beloop van AA, met daarnaast het gebrek aan een effectieve behandeling. De overweging van het dragen van een pruik kan worden geadviseerd. Indien de kaalheid langer dan 1 jaar aanhoudt, of bij ernstige, progressieve kaalheid kan een verwijzing naar de dermatoloog plaatsvinden.<sup>[5]</sup>

De conceptrichtlijn "Alopecia Areata" van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV; 2024) is vertrouwelijk gedeeld met het Zorginstituut.<sup>[3]</sup> De richtlijn beschrijft een conservatief beleid en adviseert de patiënt te bevragen op de psychosociale impact van de diagnose AA en de patiënt te verwijzen naar een praktijkondersteuner GGZ/psycholoog/psychiater bij een hoge ziektelast. Daarnaast wordt in de conceptrichtlijn de medicamenteuze behandeling voor volwassenen beschreven. Er wordt benoemd dat alvorens medicamenteuze behandeling wordt gestart, de behandelaar met elke patiënt een expectatief beleid en de conservatieve behandelingsmogelijkheden dient te bespreken. Wanneer wordt overgegaan tot behandeling is het van belang om de ziekteactiviteit, bijwerkingen en behandelwensen te monitoren. De therapie kan hierop worden aangepast.<sup>[3]</sup> Er worden verschillende behandelingsmodaliteiten beschreven naar ernst van AA:

#### **Lokale therapie**

- Start laagdrempelig lokale klasse III-corticosteroiden bij volwassenen met milde of ernstige AA. Dit kan ook aanvullend worden toegepast als aanvulling op systemische therapie bij ernstige AA. Overweeg een intermitterend schema bij langdurig gebruik om bijwerkingen zoals atrofie te voorkomen.
- Overweeg lokale klasse III-corticosteroiden als combinatiepreparaat met calcipotriol toe te passen.
- Overweeg topicale minoxidil te starten als aanvulling op andere lokale en systemische therapieën.
- Overweeg dyphencyprone (DPCP) te starten bij patiënten met milde AA. Tijdens deze behandeling dient behandeling middels topicale corticosteroiden gestaakt te worden.

#### **Intralesionale therapie**

- Overweeg intralesionale triamcinolonacetonide bij volwassenen met milde AA. Intralesionale therapie is niet geschikt bij ernstige AA.

#### **Conventionele systemische therapie**

- Overweeg conventionele systemische therapie toe te passen bij volwassenen met milde of ernstige AA, zeker wanneer er sprake is van een hoge ziektelast. Onder conventionele systemische therapie worden de volgende middelen verstaan: ciclosporine oraal; methotrexaat als monotherapie of als onderhoud ter aanvulling op inductietherapie middels prednisolon pulse oraal, triamcinolonacetonide i.m. of intralesionale therapie; triamcinolonacetonide intramusculair als inductietherapie of onderhoudstherapie; prednisolon pulse oraal.

- Overweeg bij snel progressieve ziekte, waarbij AA totalis of universalis dreigt, een systemisch corticosteroïd of ciclosporine, boven methotrexaat.

### **JAK-remmers**

- Bespreek met de patiënt met ernstige AA de mogelijkheid tot behandeling middels baricitinib of ritlecitinib, mits aan de voorwaarden in het 'Professioneel perspectief' is voldaan. Voor beide geneesmiddelen is tot op heden (maart 2024) geen vergoedingsstatus.
- Neem voor het starten met een JAK-remmer de overwegingen zoals beschreven in het 'Professioneel perspectief' in acht. Daarin wordt een nadere toelichting op de voorwaarden, dosering, screening, monitoring, speciale overwegingen en overwegingen voor/tijdens/na de behandeling beschreven (zie NVDV richtlijn).

De NVDV hanteert in de conceptrichtlijn de volgende voorwaarden voor het voorschrijven van JAK-remmers:

1. *Een dermatoloog is hoofdbehandelaar*
2. *Patiënt heeft ernstige AA (SALT  $\geq$ 50%)*
3. *De huidige episode en ziekte-ernst van AA is korter dan 10 jaar.*
4. *De hergroei van haar is onvoldoende ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.*
5. *Na 6 maanden wordt geëvalueerd door de behandelaar of de behandeling wordt voortgezet.*
6. *De ernst van de ziekte wordt bij voorkeur gemonitord middels de SALT score en/of fotografische vastlegging in het patiëntendossier.*

Op basis van bovenstaande gegevens uit de NVDV richtlijn kan baricitinib worden ingezet als tweedelijns systemische behandeling bij patiënten met ernstige AA (SALT  $\geq$ 50%) die reeds behandeld zijn met conventionele immunosuppressiva. Bij gebrek aan geregistreerde, vergoede geneesmiddelen voor AA in de tweedelijns wordt baricitinib in dit rapport vergeleken met placebo.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van baricitinib (Olumiant®) bij ernstige alopecia areata vergeleken met placebo?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met ernstige alopecia areata (gedefinieerd als SALT $\geq$ 50) bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.
Interventie	Baricitinib
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"><li>- Mate van hergroei van het haar</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul> Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"><li>- Interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers ten gevolge van ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	De CHMP beschouwt een duur van 36 weken als acceptabele follow-up om de werkzaamheid van een geneesmiddel voor AA te onderzoeken. Spontane hergroei van het haar binnen 1 jaar wordt gezien bij 50% van de patiënten. De meeste patiënten zullen echter na maanden of jaren na remissie weer haarverlies vertonen. Vanwege het chronische karakter van de aandoening acht het Zorginstituut een follow-up van tenminste 1 jaar wenselijk.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie haalbaar is.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Mate van hergroei van het haar

Het Zorginstituut beschouwt de ernst van AA, gebaseerd op de mate van haaruitval, als cruciale uitkomstmaat. De SALT score is een meetinstrument om de mate van haaruitval op de hoofdhuid bij patiënten met AA te meten.<sup>[4]</sup> De SALT maakt gebruik van een visueel hulpmiddel dat de verdeling van het hoofdhaar in 4 gebieden laat zien, die elk het volgende percentage van

het totale hoofdhuidoppervlak vertegenwoordigen: bovenkant - 40%; posterior/achterkant - 24%; rechterkant - 18%; linkerkant - 18%. Het percentage haarverlies in elk gebied wordt bepaald en vermenigvuldigd met het percentage van de hoofdhuid dat door dat gebied wordt bedekt. De totale som van de 4 gebieden geeft de SALT score.

In de studie van Wyrwich et al. (2020) wordt onderbouwd dat het bereiken van een SALT score van  $\leq 20$  als een klinisch relevante verbetering wordt beschouwd door zowel patiënten als artsen bij patiënten met ernstige AA ( $\geq 50\%$  haarverlies op de hoofdhuid).<sup>[6]</sup>

Klinische relevantiegrens: Het bereiken van een SALT score  $\leq 20$  wordt beschouwd als klinisch relevant.

### Kwaliteit van leven

In de conceptrichtlijn 'Alopecia Areata' (NVDV, 2024) wordt benoemd dat er een groot scala aan meetinstrumenten beschikbaar is die het mentaal welbevinden van patiënten met AA in kaart kunnen brengen, waaronder de (C)DLQI ((Children's) Dermatology Life Quality Index) en de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).<sup>[3]</sup> De HADS is een veelgebruikte patiënt-gerapporteerde vragenlijst met 14 items die de niveaus van angst (7 items) en depressie (7 items) bepaalt die een patiënt de afgelopen week heeft ervaren. De HADS maakt gebruik van een 4-punts Likert-antwoordschaal (0-3) voor elk item. Scores voor elk domein (i.e. angst en depressie) kunnen variëren van 0 tot 21, waarbij hogere scores duiden op grotere angst of depressie. Een HADS-angstscore of HADS-depressiescore van  $\geq 8$  geeft aan dat een patiënt respectievelijk aan angst of depressie lijdt. Overige generieke vragenlijsten om de kwaliteit van leven te meten zijn de Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) en de European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L).<sup>[2]</sup>

De conceptrichtlijn van de NVDV benoemt dat er geen goede gevalideerde vragenlijst voor AA beschikbaar is (Mostaghimi 2021, Nasimi 2020 en Renert-Yuval 2022). Met de toegespitste vragenlijsten zoals de 'Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS)', 'Alopecia Areata Quality of Life Index' of de 'Alopecia Areata Patients Quality of Life' is nog weinig ervaring (Chernyshov 2021).

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen klinische relevantiegrenzen beschikbaar.

### Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal clinical important differences (MCIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over baricitinib en placebo bij ernstige alopecia areata. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek;
- Engelstalige artikelen.

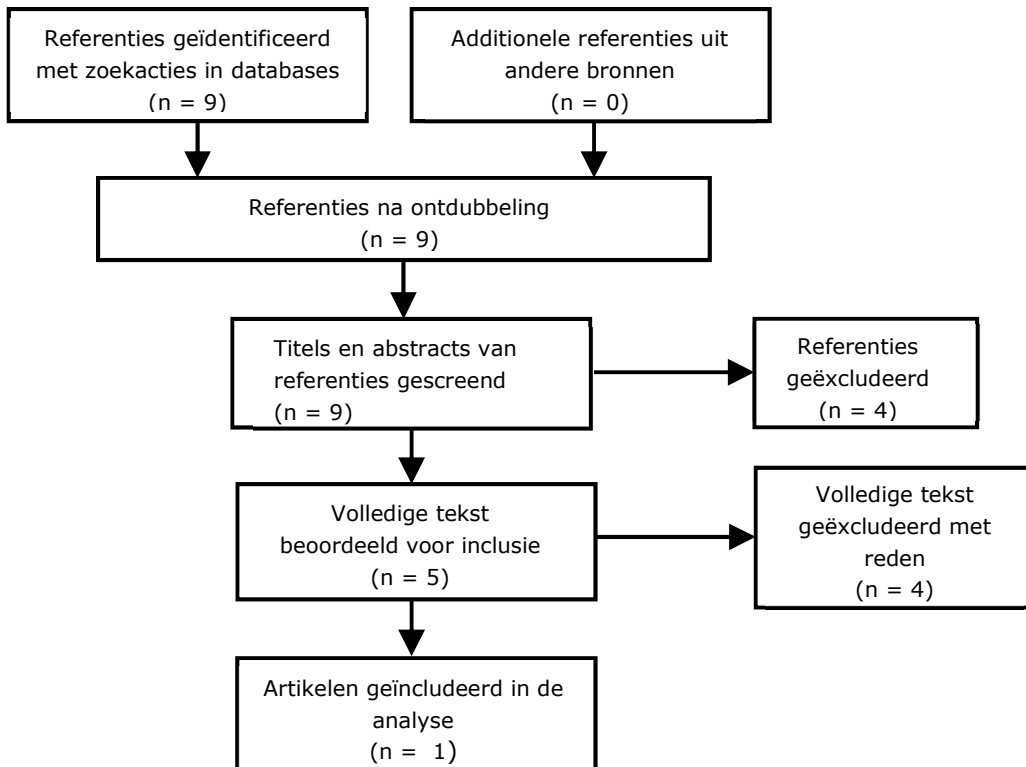
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 9 referenties, waarvan 1 referentie (met 2 gepubliceerde studies) voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn twee direct vergelijkende studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2: Een publicatie van King et al. (2022) waarin het effect van baricitinib ten opzichte van placebo werd bekeken bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata.<sup>[7]</sup>

Daarnaast is een Cochrane netwerk meta-analyse van Mateos-Haro et al. (2023)<sup>[8]</sup> en de publicaties van Kwon et al. (2023)<sup>[9]</sup> en Senna et al. (2024)<sup>[10]</sup> over de lange-termijn resultaten van de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 studies meegenomen als ondersteunend bewijs.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De werkzaamheid en veiligheid van baricitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde fase 3 studies (BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met ernstige alopecia areata. Patiënten waren ouder dan 18 jaar, waarbij voor mannen een leeftijdsgrens van 60 jaar werd gehanteerd en voor vrouwen een leeftijdsgrens van 70 jaar. Patiënten hadden ernstige of zeer ernstige AA, gedefinieerd als een huidige episode van AA die meer dan 6 maanden aanhield en haarverlies van 50% of meer op de hoofdhuid, zoals gemeten met de SALT score (ernstige AA: SALT=50-94, zeer ernstige AA: SALT=95-100). Daarnaast mocht er geen spontane verbetering (afname van meer dan 10 punten op SALT score) zijn opgetreden in de 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname en moest de huidige episode van AA 8 jaar of korter zijn.

Beide studies hadden een gelijke opzet, waarbij vermeld moet worden dat de BRAVE-AA1 studie uit een fase 2 en fase 3 gedeelte bestond. Alleen de gegevens over het fase 3 gedeelte van deze studie zijn meegenomen in de analyse. De BRAVE studies bestonden uit een placebo-gecontroleerde periode van 36 weken waarin patiënten 2:2:3 werden gerandomiseerd naar placebo, baricitinib 2 mg of baricitinib 4 mg. Daarna konden patiënten deelnemen aan de lange-termijn extensieperiode. Patiënten die werden behandeld met placebo en geen SALT $\leq$ 20 respons hadden bereikt werden 1:1 gerandomiseerd naar baricitinib 4 mg of 2 mg, alle patiënten in de baricitinib arm continueerden hun behandeling. Na een totale follow-up van 52 weken was er een gerandomiseerde stopzetting van de behandeling in de BRAVE-AA1 studie; in de BRAVE-AA2 studie betrof dit een gerandomiseerde afbouw van de studiemedicatie. Patiënten werden gevolgd tot week 104 en konden eventueel de behandeling verder voortzetten indien zij niet voldeden aan de criteria voor het stopzetten van de behandeling.

In BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 werden in totaal 1200 patiënten geïncludeerd. Daarvan werden 515 gerandomiseerd naar baricitinib 4 mg eenmaal daags, 340 naar baricitinib 2 mg eenmaal daags, en 345 naar placebo. Patiëntkarakteristieken en ziektekenmerken bij aanvang van de studie kwamen grotendeels overeen tussen de onderzoekspopulaties. De meerderheid van de patiënten was vrouw (~60%), en de gemiddelde leeftijd was ongeveer 37 jaar waarbij de meerderheid van de patiënten jonger dan 40 jaar was. Meer dan de helft van de patiënten in de BRAVE studies had zeer ernstige AA bij baseline. De mediane SALT score was 96. De gemiddelde duur vanaf AA diagnose was ongeveer 12 jaar. De gemiddelde duur van de huidige AA episode was 3,9 jaar en was hoger in de BRAVE-AA2 studie (3,9 – 4,7 jaar) dan in de BRAVE-AA1 studie (3,5 – 3,9 jaar). Ongeveer 90% van de patiënten had een eerdere behandeling voor AA ontvangen en ongeveer 50% was reeds systemisch behandeld, waaronder immunomodulators, corticosteroïden, JAK remmers, ciclosporine en methotrexaat.

De BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 hadden dezelfde primaire, secundaire en exploratieve uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaat in de studies was het bereiken van een SALT score van < 20 (SALT $\leq$ 20; *corresponding to scalp hair loss of  $\leq$ 20% or at least 80% scalp hair coverage*). Kwaliteit van leven was een exploratieve uitkomst en werd gemeten met verschillende uitkomstmaten: Skindex-16 AA, SF-36, EQ-5D-5L, en HADS.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 4. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### Mate van hergroei van het haar

In de BRAVE-AA studies werd het bereiken van een SALT $\leq$ 20 score, in de literatuur beschouwd als een klinisch relevante respons, als primaire uitkomstmaat aangehouden. Op basis van de responderanalyse in de BRAVE-AA1 studie bereikten 99 van de 281 patiënten (35,2%) in de baricitinib 4 mg-arm SALT $\leq$ 20 na 36 weken behandeling ten opzichte van 10 van de 189 patiënten (5,3%) in de placebo-arm. Vergelijkbare resultaten werden geobserveerd na 36 weken follow-up in de BRAVE-AA2 studie: 76 van de 234 patiënten (32,5%) behandeld met baricitinib 4 mg bereikten SALT $\leq$ 20 ten opzichte van 4 van de 156 patiënten (2,6%) behandeld met placebo.

Tabel 2: Percentage patiënten met een SALT≤20 respons bij week 36<sup>[2]</sup>

	BRAVE-AA1 studie			BRAVE-AA2 studie			Gepoold		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234	PBO N=345	BARI 2 mg N=340	BARI 4 mg N=515
Respons, n (%) 95% BI	10 (5,3) (2,9- 9,5)	40 (21,7) (16,4- 28,2)	99 (35,2) (29,9- 41,0)	4 (2,6) (1,0- 6,4)	27 (17,3) (12,2- 24,0)	76 (32,5) (26,8- 38,7)	14 (4,1) (2,4- 6,7)	67 (19,7) (15,8- 24,3)	175 (34,0) (30,0- 38,2)
Verskil vs. placebo, % (95% BI)	NB	16,4 (9,7- 23,4)	29,9 (23,2- 36,2)	NB	14,7 (8,3- 21,6)	29,9 (23,1- 36,3)	NB	15,6 (11,0- 20,5)	29,9 (25,2- 34,4)
p-waarde vs. placebo	NB	<0,001	<0,001	NB	<0,001	<0,001	NB	<0,001	<0,001

Afkortingen: PBO=placebo, BARI=baricitinib, BI=betrouwbaarheidsinterval, NB=niet beschikbaar

Op basis van de gepoolde analyse van de BRAVE-AA studies, was het percentage patiënten dat SALT≤20 bereikte na 36 weken behandeling met baricitinib 4 mg 8,38 keer (95% BI: 4,95 tot 14,19) zo groot ten opzichte van behandeling met placebo (relatief risico berekend door het Zorginstituut). Er zijn geen MCIDs voor het verschil in het percentage patiënten dat een (klinisch relevante) respons bereikt op de SALT score. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico voldoet aan het uitgangspunt van 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie. Hoewel er klinisch relevant meer patiënten behandeld met baricitinib 4 mg een SALT≤20 respons bereikten, is er sprake van een redelijke kwaliteit van bewijs. Bij het berekenen van het relatieve risico wordt het percentage responders in de baricitinib groep vergeleken met het percentage responders in de placebo groep. Omdat er geen gegevens zijn over de afname in SALT score in de responders versus de non-responders in beide behandelarmen, is er sprake van onzekerheid over de gemaakte vergelijking (onnauwkeurigheid van het behandel-effect).



Figuur 2: Forest-plot bereiken van SALT≤20 respons bij behandeling met baricitinib 4 mg

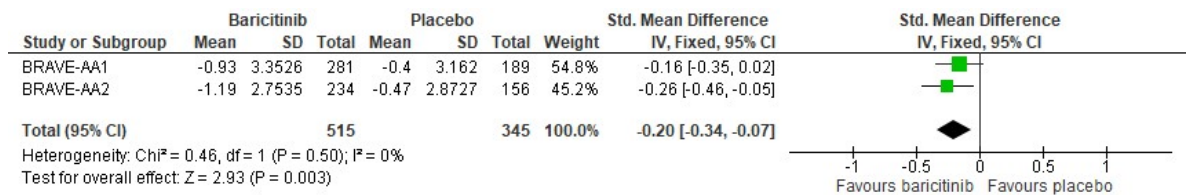
**GRADE-conclusie:** Baricitinib heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op de mate van hergroei van het haar.

#### Kwaliteit van leven

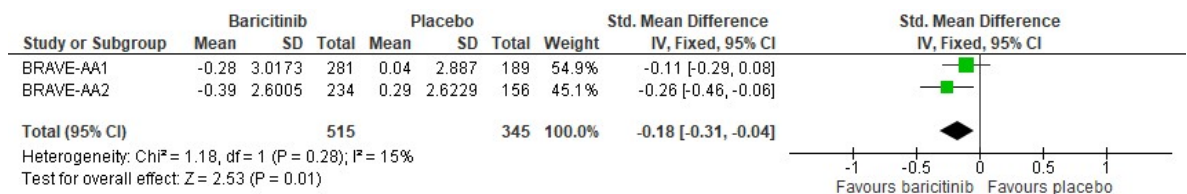
In de BRAVE-AA studies werd op verschillende manieren kwaliteit van leven gemeten, waaronder met de patiënt-gerapporteerde HADS. Scores voor elk domein van de HADS (i.e. angst en depressie) lopen van 0 tot 21, waarbij hogere scores duiden op grotere angst of depressie. Een HADS-angstscore of HADS-depressiescore van ≥8 geeft aan dat een patiënt respectievelijk aan angst of depressie lijdt. In beide klinische studies scoorden patiënten bij baseline gemiddeld lager dan 8 punten op het domein angst (scores tussen 5,09 en 6,74 in de verschillende behandelarmen) en het domein depressie (baseline scores tussen 3,69 en 4,21). In de BRAVE-AA1 studie werd in de baricitinib 4 mg arm een verschil van -0,93 punten op het domein angst geobserveerd ten opzichte van -0,40 in de placebo arm. Dit resulteert in een gemiddeld verschil (*Least Squares Mean [LSM] difference*) van -0,54 (95% BI: -1,05 tot 0,02)

punten. In de BRAVE-AA2 studie werd een gemiddeld verschil (LSM) van -0,72 (95% BI: -1,28 tot 0,16) gevonden tussen de baricitinib 4 mg arm en placebo. Op het domein depressie werd in de BRAVE-AA1 studie een gemiddeld verschil (LSM) van -0,32 (95% BI: -0,78 tot 0,14) gevonden tussen de baricitinib 4 mg arm en placebo. In de BRAVE-AA2 studie was dit gemiddelde verschil (LSM) -0,68 (95% BI: -1,20 tot 0,16).

Er is geen MCID voor het verschil in kwaliteit van leven op basis van de HADS. Het gepoolde gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) op het domein angst, door het Zorginstituut berekend op basis van resultaten van de BRAVE-AA studies, is -0,20 (95% BI: -0,34 tot -0,07). De SMD op het domein depressie is -0,18 (95% BI: -0,31 tot -0,04). Een SMD van 0,5 kan beschouwd worden als een redelijk effect. De puntschatters en bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen liggen echter onder deze uitgangswaarde voor het bepalen van een klinisch relevant effect.



Figuur 3: Forest-plot verschil in HADS Angst score



Figuur 4: Forest-plot verschil in HADS Depressie score

De conceptrichtlijn van de NVDV benoemt dat er geen goede gevalideerde vragenlijst voor AA beschikbaar is. De registratiehouder heeft ten behoeve van het meten van de kwaliteit van leven in de BRAVE studies de Skindex-16 aangepast voor het gebruik bij patiënten met AA (Skindex-16 AA). De Skindex-16 meet de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met huidaandoeningen. De bewoordingen van de items zijn aangepast en gevalideerd voor gebruik bij volwassenen met AA op de hoofdhuid. De Skindex-16 bestaat uit 16 items, gegroepeerd in 3 domeinen: Symptomen (4 items), Emoties (7 items) en Functioneren (5 items). Patiënten kunnen elke vraag beantwoorden met een getal variërend van 0 (nooit last gehad) tot 6 (altijd last gehad). De scores worden getransformeerd naar een lineaire schaal, variërend van 0 (geen effect) tot 100 (effect wordt voortdurend ervaren), waarbij hogere scores een grotere impact op de kwaliteit van leven impliceren.<sup>[11]</sup> In de EPAR zijn de resultaten weergegeven op deze uitkomstmaat voor patiënten met een baselinewaarde op deze vragenlijst. In de BRAVE studies werd een statistisch significant verschil op het domein emoties geobserveerd tussen baricitinib en de placebo arm. Op de domeinen functioneren en symptomen van de Skindex-16 AA werden tevens statistisch significante verschillen tussen de baricitinib 4 mg en placebo geobserveerd, behalve in de BRAVE-AA1 studie op het domein symptomen. Er is geen MCID voor het verschil in kwaliteit van leven op basis van de Skindex-16 AA vragenlijst.

**GRADE-conclusie:** Baricitinib heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven, zoals gemeten met de HADS (domeinen angst en depressie).

### 3.3.1 Overige overwegingen Doserings baricitinib

In de BRAVE studies werd zowel de werkzaamheid van baricitinib 2 mg als baricitinib 4 mg onderzocht. In de GRADE beoordeling is uitgegaan van het effect van behandeling met baricitinib 4 mg omdat dit de standaarddosis betreft. Het is echter mogelijk dat een deel van de patiënten vanwege de veiligheidswaarschuwingen die gelden voor JAK remmers behandeld zullen worden met baricitinib 2 mg (leeftijd ouder dan 75 jaar en voor patiënten met een geschiedenis van chronische of terugkerende infecties). In de EPAR wordt aangegeven dat uit een post-hoc analyse blijkt dat er een statistisch significant verschil is in het effect van baricitinib 2 mg en 4 mg. Ten opzichte van placebo laat behandeling met baricitinib 2 mg tevens een klinisch relevant effect zien op de mate van hergroei van het haar zoals gemeten met het bereiken van SALT $\leq$ 20 (door het Zorginstituut berekende RR op basis van de BRAVE studies: 4,87; 95% BI: 2.79 tot 8.49). Er zijn tevens subgroep analyses uitgevoerd naar ernst van AA bij baseline (ernstig [SALT 50-94], zeer ernstig [SALT 95-100]) en naar duur van de huidige episode (<4 jaar versus  $\geq$ 4 jaar). Behandeling met zowel baricitinib 4 mg als 2 mg leidde tot een statistisch significant verschil in SALT $\leq$ 20 respons ongeacht ernst of duur van de ziekte. Bij beide doses baricitinib bereikten meer patiënten met ernstige AA of een duur <4 jaar een SALT $\leq$ 20 respons bij 36 weken follow-up, vergeleken met patiënten met respectievelijk zeer ernstige AA of een duur van  $\geq$ 4 jaar.

#### Kwaliteit van leven

Over de gehele studiepoppulatie liet behandeling met baricitinib geen klinisch relevant effect zien op kwaliteit van leven zoals gemeten met de HADS. Ook werden er geen klinisch relevante verbeteringen waargenomen op de, door de registratiehouder aangepaste, Skindex-16 AA. In de EPAR wordt een post-hoc analyse beschreven waarin de placebo en behandelarmen uit beide studies zijn samengenomen om het effect van kwaliteit van leven aan de hand van de responder status (bereiken van SALT $\leq$ 20 versus niet bereiken van SALT $\leq$ 20) te beoordelen. Daarbij werd ook gestratificeerd naar geslacht, duur van de huidige episode (<4 jaar versus  $\geq$ 4 jaar) en ernst (ernstig [SALT 50-94], zeer ernstig [SALT 95-100]). Patiënten die een SALT $\leq$ 20 respons bereikten bij 36 weken follow-up hadden een grotere verbetering op de HADS angst- en depressie score dan patiënten met SALT $>$ 20. Dit was tevens het geval binnen alle subgroepen naar geslacht, duur van de episode en ernst van AA. Verder wordt in de EPAR een subgroep analyse gepresenteerd waarbij is gekeken naar de verandering op de HADS score bij patiënten met een HADS score van 8 of hoger bij aanvang van de studie. Een HADS-angstscore of HADS-depressiescore van  $\geq$ 8 geeft aan dat een patiënt respectievelijk aan angst of depressie lijdt. In de BRAVE studies scoorden patiënten bij baseline gemiddeld lager dan 8 punten op het domein angst (scores tussen 5,09 en 6,74 in de verschillende behandelarmen) en het domein depressie (baseline scores tussen 3,69 en 4,21). In de EPAR wordt een subgroep analyse gepresenteerd waarbij is gekeken naar de verandering op de HADS score bij patiënten met een HADS score van 8 of hoger bij aanvang van de studie. De gemiddelde baseline score op de HADS-angstscore was 10,5 in de 94 SALT $\leq$ 20 responders en 10,6 in de 290 non-responders. De gemiddelde verandering in de HADS-angstscore in de responders was -2,8 tegenover -1,66 in de non-responders. Voor de HADS-depressiescore was de gemiddelde verandering -2,91 bij een baselinewaarde van 10 in SALT $\leq$ 20 responders (n=44) tegenover -1,39 bij een baselinewaarde van 9,8 in non-responders (n=142). Patiënten met een klinisch relevante SALT-respons met een gemiddelde baseline HADS-scorewaarde hoger dan 8 bereikten gemiddeld genomen een HADS score lager dan 8 bij 36 weken follow-up.

In een post-hoc analyse van Piraccini et al (2023) werd, op dezelfde gegevens als de EPAR, een driedeling gemaakt op basis van gradueel effect in hergroei van het haar: geen/minimale haargroei, middelmatige hergroei en betekenisvolle hergroei. Dit resulteerde in een opklimmende verbetering in alle Skindex-16 AA domeinen. Tevens is voor deze 3 groepen gekeken naar het bereiken van een HADS normaal score (<8) op beide domeinen van de HADS. Een groter deel van de patiënten met betekenisvolle hergroei bereikten een HADS normaal score in vergelijking met zowel middelmatige hergroei (48,1% vs. 24,0% voor HADS depressie score), als geen/minimale hergroei (52,3% vs. 24,0% voor HADS-depressiescore en 46,8% vs. 26,4% voor HADS-angstscore).

Vanwege het gebrek aan een ziektespecifieke vragenlijst en klinische relevantiegrenzen voor de gebruikte vragenlijsten, en het ontbreken van een studie naar de correlatie tussen SALT score

en de HADS of Skindex-16 AA, blijft de interpretatie van de subgroep analyses op kwaliteit van leven lastig. Echter, alle gepresenteerde subgroep analyses laten consistent een grotere verbetering zien in kwaliteit van leven scores, zoals gemeten met HADS of Skindex-16 AA, bij patiënten met een klinisch relevante hergroei van het haar.

#### Lange-termijn follow-up

Patiënten die werden behandeld met placebo en geen SALT $\leq$ 20 behaalden na 36 weken follow-up, werden 1:1 gerandomiseerd naar baricitinib 4 mg of 2 mg; alle patiënten in de baricitinib arm continueerden hun behandeling. De responspercentages voor het bereiken van SALT $\leq$ 20 namen toe gedurende de periode van 52 weken. Van de patiënten behandeld met respectievelijk baricitinib 4 mg en 2 mg bereikten 40,9% en 21,2% in BRAVE-AA1 en 36,8% en 24,4% in BRAVE-AA2 een SALT $\leq$ 20 respons bij 52 weken follow-up.<sup>[2, 9]</sup> Patiënten die in week 52 een SALT $\leq$ 20 respons bereikten kwamen in aanmerking voor het voortzetten van de behandeling. Van de 129 responders op baricitinib 4 mg, hield bij 90,7% de respons aan in week 104. De respons hield aan bij 89,2% van de 65 patiënten die behandeld werden met baricitinib 2 mg. Deze gegevens laten zien dat de respons op baricitinib aanhoudt gedurende langere follow-up. Daarnaast geldt dat voor sommige patiënten een langere behandeling nodig is om een klinisch relevante respons te bereiken.<sup>[10]</sup>

#### Gerandomiseerde stopzetting en afbouw van baricitinib

Na een follow-up van 52 weken was er een gerandomiseerde stopzetting van de behandeling in de BRAVE-AA1 studie. Alle patiënten die bij baseline werden gerandomiseerd naar behandeling met baricitinib 4 mg of 2 mg en in week 52 een SALT $\leq$ 20 respons hadden, werden in week 52 opnieuw gerandomiseerd (154 patiënten; 115 op baricitinib 4 mg en 39 op baricitinib 2 mg) in een verhouding van 3:1 naar continueren van hun huidige dosis baricitinib of naar overstappen op placebo. Bij patiënten die overgezet werden op placebo was de respons verminderd in week 76; wanneer werd de behandeling gestopt van baricitinib 4 mg of 2 mg was de respons bij 76 weken respectievelijk 33% en 20%. Bij patiënten die de behandeling met baricitinib 4 mg of 2 mg continueerden bleef de respons behouden. Alle patiënten in de BRAVE-AA2 studie die bij baseline werden gerandomiseerd naar behandeling met baricitinib 4 mg en in week 52 een SALT $\leq$ 20 respons bereikten, kwamen in aanmerking voor opname in de gerandomiseerde afbouw van de studiemedicatie, ongeacht het tijdstip waarop SALT $\leq$ 20 werd bereikt. In week 52 werden 86 patiënten opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om op 4 mg te blijven (44 patiënten) of om naar 2 mg te titreren (42 patiënten). In week 76 werd een klinische relevante respons (SALT $\leq$ 20) bereikt door 74% (31 van de 42) van de patiënten die werden verlaagd naar baricitinib 2 mg, en door 96% (42 van de 44) van de patiënten die de behandeling baricitinib 4 mg continueerden.<sup>[2]</sup>

Op basis van bovenstaande resultaten is in de SmPC een aanbeveling opgenomen waarbij een dosering van 2 mg moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor een verlaging van de dosering. Hoewel de respons aanzienlijk afnam bij stoppen van de behandeling met baricitinib, wordt aangegeven dat vanwege het veiligheidsprofiel van baricitinib, blootstelling aan het geneesmiddel moet worden gereduceerd wanneer mogelijk. Daarom benoemt de SmPC dat zodra een stabiele respons is bereikt, het wordt aanbevolen de behandeling gedurende ten minste enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. De baten-risicoverhouding van de behandeling moet met regelmatige tussenpozen op individuele basis opnieuw worden beoordeeld. Tenslotte liet een predictor analyse zien dat 36 weken een meer gepast moment is om de behandeling te stoppen bij non-responders dan bij 24 weken. Hieruit volgt de volgende stopregel in de SmPC: 'Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 36 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien.'<sup>[11]</sup>

#### Plaatsbepaling beroepsgroep

De plaatsbepaling van baricitinib door de beroepsgroep (NVDV) zoals beschreven in de richtlijn Alopecia Areata (2024) is smaller dan de geregistreerde indicatie (voor de behandeling van ernstige alopecia areata).<sup>[3]</sup> Het geneesmiddel zou volgens de beroepsgroep alleen moeten worden voorgeschreven door dermatologen bij patiënten met ernstige AA (SALT $>$ 50) bij wie de huidige episode en ziekte-ernst van AA korter is dan 10 jaar en de hergroei van haar

onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. De NVDV hanteert een evaluatiemoment bij 6 maanden behandeling; dit vindt eerder plaats dan de overweging om de behandeling te stoppen in de SmPC. Tevens dient vermeld te worden dat bij de inclusiecriteria van de BRAVE studies geldt dat een huidige episode van AA van 8 jaar of korter werd gehanteerd. Daarbij ontstaat bij een langere episode van AA irreversibele schade van de haarfollikels, waardoor hergroei van het haar niet mogelijk zal zijn.<sup>[12]</sup> In de BRAVE studies had ongeveer 50% van de patiënten een eerdere systemische behandeling voor AA ontvangen, waaronder immunomodulatoren, corticosteroïden, JAK remmers, ciclosporine en methotrexaat. In de publicaties van de BRAVE studies en de EPAR wordt geen specifieke subgroep analyse omschreven naar eerdere systemische behandeling.

### 3.4 Ongunstige effecten

De totale veiligheidspopulatie betrof 1244 patiënten die waren blootgesteld aan baricitinib ongeacht dosis. In deze populatie zitten 516 patiënten die tenminste 52 weken werden behandeld met baricitinib 4 mg. Tabel 3 geeft een overzicht van de meest frequent ( $\geq 1\%$ ) gerapporteerde ongunstige effecten van baricitinib volgens de SmPC. De frequenties zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken bij volwassenen en/of van na het in de handel brengen binnen de indicaties reumatoïde artritis, atopische dermatitis en alopecia areata, tenzij anders vermeld.. De meest gemelde bijwerkingen waren infecties.

Tabel 3: Ongunstige effecten van baricitinib volgens de SmPC

baricitinib	
meest frequent	<p><b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>):</b> Bovenste luchtweginfecties Hypercholesterolemie<sup>a</sup></p> <p><b>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>):</b> Herpes zoster<sup>b</sup>, Herpes simplex, Gastro-enteritis, Urineweginfecties, Pneumonie<sup>c</sup>, Folliculitis<sup>d</sup> Trombocytose <math>&gt; 600 \times 10^9</math> cellen/l<sup>a,c</sup> Hoofdpijn Misselijkheid, Buikpijn<sup>c</sup> ALAT verhoogd <math>\geq 3 \times \text{ULN}^a</math> Rash, Acne Verhoogd creatinekinase <math>&gt; 5 \times \text{ULN}^a</math></p>
ernstig	Infecties

<sup>a</sup> Omvat bij laboratoriummonitoring gedetecteerde veranderingen.

<sup>b</sup> De frequentie van herpes zoster is gebaseerd op de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis.

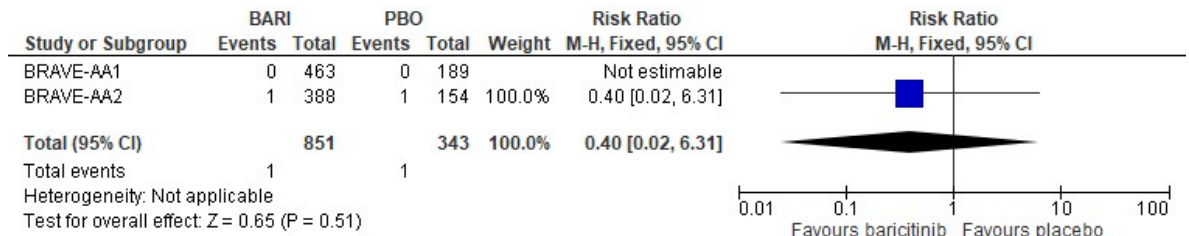
<sup>c</sup> In klinische onderzoeken bij alopecia areata kwam buikpijn soms voor. In klinische onderzoeken bij atopische dermatitis en alopecia areata kwamen longontsteking en trombocytose  $> 600 \times 10^9$  cellen/l soms voor.

<sup>d</sup> Folliculitis werd waargenomen in klinische onderzoeken bij alopecia areata. Dit was meestal gelokaliseerd op de hoofdhuid waar hernieuwde haargroei optrad.

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Bij de beoordeling van de ongunstige effecten zijn de gegevens van de baricitinib 2 mg en 4 mg samengevoegd. In de publicaties van de BRAVE studies is niet gerapporteerd of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Gegevens uit het *clinical study report* laten zien dat in de BRAVE-AA2 studie bij 1 van de 388 (0,3%) met baricitinib behandelde patiënten een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect (*treatment-related* SAE) optrad na 36 weken follow-up. Bij 1 van de 154 (0,6%) met placebo behandelde patiënten trad een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect op. In de BRAVE-AA1 studies traden geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten op.

Het gepoolde, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 0,40 (95% BI: 0,02 tot 6,31). De puntschatter ligt onder de uitgangswaarde van 0,75 voor het bepalen van de klinische relevantie. Er is geen sprake van een statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten tussen baricitinib en placebo. Daarnaast overschrijdt zowel de onderste als bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval de uitgangswaarden van 0,75 en 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie (onnauwkeurigheid). Er is echter sprake van een zeer laag aantal events.



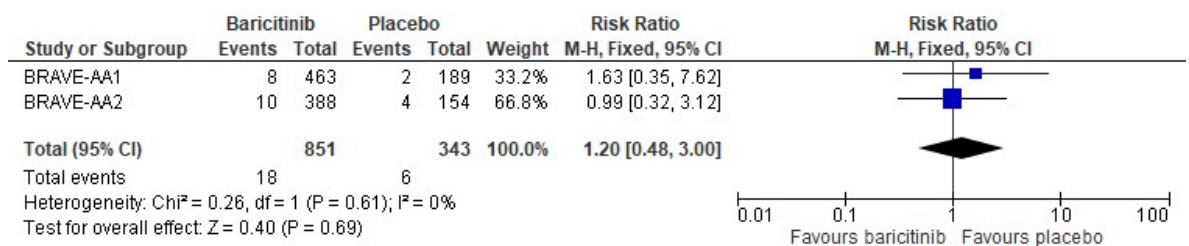
Figuur 5: Forest-plot interventiegerelateerde ernstige ongunstige bijwerkingen

**GRADE-conclusie:** Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat baricitinib resulteert in een klinisch relevant effect op het aantal interventiegerelateerde ernstig ongunstige effecten.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Bij de beoordeling van de ongunstige effecten zijn de gegevens van de baricitinib 2 mg en 4 mg samengevoegd. In de BRAVE-AA1 studie staakten 8 van de 463 patiënten (1,7%) voortijdig de behandeling in de baricitinib-arm ten opzichte van 2 van de 189 patiënten (1,1%) in de placebo-arm. In de BRAVE-AA2 studie staakten 10 van de 338 met baricitinib behandelde patiënten (3,0%) en 4 van de 154 met placebo behandelde patiënten (2,6%) de behandeling na 36 weken follow-up.

Het gepoolde, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 1,20 (95% BI: 0,48 tot 3,00). Er is geen sprake van een statistisch significant verschil. De effectschatting is onnauwkeurig omdat zowel de onderste als bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval de uitgangswaarden van 0,75 en 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie. In beide behandelarmen staakten weinig patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen.



Figuur 6: Forest-plot percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

**GRADE-conclusie:** Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat baricitinib resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

#### 3.4.1 Overige overwegingen

De incidentie van (ernstige) bijwerkingen was slechts iets hoger voor baricitinib 4 mg en 2 mg vergeleken met placebo. De veiligheidsgegevens komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor de andere goedgekeurde indicaties. In de EPAR wordt benoemd dat het veiligheidsprofiel van baricitinib gecompliceerd is en verschillende bijwerkingen omvat met betrekking tot laboratoriumwaarden, met name van bloedlipiden, waarvan de lange-termijn resultaten niet precies duidelijk zijn. Vanuit veiligheids perspectief is het relevant om onnodige langdurige blootstelling bij relatief jonge mensen te voorkomen. Op verzoek van de CHMP zijn

daarom algemene aanbevelingen in de SmPC opgenomen over wanneer de behandeling moet worden stopgezet in geval van non-respons en wanneer de dosis moet worden verlaagd in geval van een goede respons.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met baricitinib is weergegeven in Tabel 4. Baricitinib is sinds mei 2022 geregistreerd in de Europese Unie voor de indicatie alopecia areata. De ervaring is nog beperkt. Baricitinib is tevens geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en constitutioneel eczeem; voor deze indicaties geldt een ruimere ervaring.

Tabel 4: Ervaring met baricitinib

<i>baricitinib</i>	
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>	

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.

#### *Contra-indicaties*

Baricitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling. Als een patiënt tijdens het gebruik van baricitinib zwanger wordt, moeten de ouders worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en baricitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### *Specifieke groepen*

##### Nierfunctiestoornissen

De aanbevolen dosering is 2 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min. Bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min dient de aanbevolen dosering baricitinib te worden gehalveerd. Baricitinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min.

##### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Baricitinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van baricitinib bij kinderen jonger dan 18 jaar met alopecia areata zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Interacties

De combinatie met biologische DMARD's, biologische immunomodulatoren of andere JAK-remmers is niet onderzocht. Bij reumatoïde artritis en juveniele idiopathische artritis was het gebruik van baricitinib samen met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen zoals azathioprine, tacrolimus of ciclosporine in klinische onderzoeken beperkt; een risico op additieve immunosuppressie kan niet worden uitgesloten. Bij atopische dermatitis en alopecia areata is de combinatie met ciclosporine of andere potente immunosuppressiva niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

### Waarschuwingen en voorzorgen

Baricitinib dient alleen te worden gebruikt als er geen andere gepaste behandeling beschikbaar is bij patiënten:

- van 65 jaar en ouder;
- met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals patiënten die roken of in het verleden langdurig hebben gerookt);
- met risicofactoren voor maligniteit (bijv. bestaande maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit)

## 3.7 Gebruiksgemak

Baricitinib is voor oraal gebruik. De aanbevolen dosering baricitinib is 4 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags wordt aanbevolen voor patiënten met een hoger risico op VTE, MACE en maligniteiten, voor patiënten  $\geq 65$  jaar en voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende infecties. Een dosering van 4 mg eenmaal daags kan worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit onvoldoende onder controle is met een dosering van 2 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor een verlaging van de dosering.<sup>[1]</sup> Het gebruiksgemak van baricitinib is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van baricitinib

<i>baricitinib</i>	
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De werkzaamheid en veiligheid van baricitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde fase 3 studies (BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met ernstige alopecia areata (AA), gedefinieerd als een huidige episode van AA die meer dan 6 maanden aanhield en haarverlies van 50% of meer op de hoofdhuid (Severity of Alopecia Tool score [SALT]  $\geq 50$ ). Patiënten waren ouder dan 18 jaar, waarbij voor mannen een leeftijdsgrens van 60 jaar werd gehanteerd en voor vrouwen een leeftijdsgrens van 70 jaar. Beide studies hadden een gelijke opzet, waarbij de placebo-gecontroleerde fase een follow-up had van 36 weken. Er zijn lange-termijn gegevens beschikbaar tot 104 weken follow-up.

Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van baricitinib 4 mg ten opzichte van placebo op de cruciale uitkomst 'mate van hergroei is uitgegaan van het bereiken van een SALT score van 20 of minder. Dit wordt beschouwd als een klinisch relevante respons. In beide studies bereikten meer patiënten een SALT  $\leq 20$  respons bij behandeling met baricitinib 4 mg (35,2% in de BRAVE-AA1 studie en 32,5% in de BRAVE-AA2 studie) ten opzichte van placebo (respectievelijk 5,3% en 2,6%). Op basis van de gepoolde analyse van de BRAVE-AA studies, was het percentage patiënten dat SALT  $\leq 20$  bereikte na 36 weken behandeling met baricitinib 4 mg ruim 8 keer (95% BI: 4,95 tot 14,19) zo groot ten opzichte van behandeling met placebo. Het effect van baricitinib hield aan bij 52 en 104 weken follow-up.

Kwaliteit van leven werd gemeten met de HADS, een generieke kwaliteit van leven score. Over de gehele studiepopulatie liet baricitinib geen klinisch relevant effect zien op kwaliteit van leven gemeten met de HADS angst- en depressie score. Op de Skindex-16 AA, een door de registratiehouder aangepaste versie van de Skindex-16 vragenlijst, werd tevens geen klinisch relevant effect gevonden. De EPAR beschrijft subgroep analyses voor kwaliteit van leven, , waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen responders (SALT  $\leq 20$  score bij 36 weken follow-up) en non-responders. Op beide domeinen van de HADS scoorden SALT  $\leq 20$  responders hoger dan patiënten zonder klinisch relevante SALT respons. Bij patiënten met een baseline HADS score van 8 of hoger, bereikten statistisch significant meer SALT  $\leq 20$  responders een normaal score op beide domeinen van de HADS ten opzichte van non-responders. Vanwege het ontbreken van een ziektespecifieke vragenlijst en klinische relevantiegrenzen blijft de interpretatie van de gevonden effecten lastig. Echter, alle gepresenteerde subgroep analyses laten consistent een grotere verbetering zien in kwaliteit van leven scores bij patiënten met een klinisch relevante hergroei van het haar.

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten was zeer laag in beide behandelarmen van de BRAVE studies. Er zijn daarbij geen aanwijzingen dat baricitinib resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerking van baricitinib waren infecties; de incidentie van ernstige infecties met baricitinib was gelijk aan placebo. Op basis van gegevens bij andere indicaties van baricitinib beschrijft de SmPC verschillende waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel. Baricitinib dient alleen te worden gebruikt als er geen andere gepaste behandeling beschikbaar is bij patiënten: van 65 jaar en ouder; met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren; met risicofactoren voor maligniteit.

Bovenstaande resultaten zijn gebaseerd op behandeling met baricitinib 4 mg (standaarddosering). In de BRAVE studies zijn tevens de resultaten van baricitinib 2 mg onderzocht. Hoewel post-hoc analyses een verschil in effectiviteit laten zien tussen baricitinib 2 mg en 4 mg op het bereiken van een SALT  $\leq 20$  respons, leidt behandeling met baricitinib 2 mg ook tot een klinische relevante respons ten opzichte van placebo. Aansluitend aan de placebo-gecontroleerde fase van de BRAVE studies is tevens het effect van overstappen van baricitinib 4

mg naar 2 mg of stoppen met de behandeling (overstappen naar placebo) na het bereiken van een  $SALT \leq 20$  respons onderzocht. In beide gevallen nam de effectiviteit van baricitinib af. Vanwege de verschillende waarschuwingen en voorzorgen die gelden bij behandeling met JAK-remmers, wordt in de SmPC benoemd dat een dosering van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor een verlaging van de dosering. Ook wordt aangegeven dat zodra een stabiele respons is bereikt, het aanbevolen wordt de behandeling gedurende ten minste enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. De baten-risicoverhouding van de behandeling moet met regelmatige tussenpozen op individuele basis opnieuw worden beoordeeld. Naast deze aanbevelingen is er op basis van predictor analyses tevens een stopregel opgenomen in de SmPC: stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 36 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. In de EPAR wordt benoemd dat hiermee een  $SALT \leq 20$  respons wordt bedoeld.

Baricitinib is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige AA. De claim van de registratiehouder is in lijn met de plaatsbepaling van de beroepsgroep. De plaatsbepaling van baricitinib door de beroepsgroep (NVDV) zoals beschreven in de conceptrichtlijn Alopecia Areata (2024) is smaller dan de geregistreerde indicatie (voor de behandeling van ernstige alopecia areata). Het geneesmiddel zou volgens de beroepsgroep alleen moeten worden voorgeschreven door dermatologen bij patiënten met ernstige AA ( $SALT > 50$ ) bij wie de huidige episode en ziekte-ernst van AA korter is dan 10 jaar en de hergroei van haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. De NVDV hanteert een evaluatiemoment bij 6 maanden behandeling; dit vindt eerder plaats dan de overweging om de behandeling te stoppen in de SmPC. Tevens dient vermeld te worden dat de bij de inclusiecriteria van de BRAVE studies geldt dat een huidige episode van AA van 8 jaar of korter werd gehanteerd.

Baricitinib laat op basis van BRAVE studies voornamelijk een effect zien op het bereiken van een klinisch relevante hergroei van het haar. Het middel heeft op groepsniveau geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven. Subgroep analyses laten grotere veranderingen zien in kwaliteit van leven bij patiënten die een klinisch relevante hergroei van het haar bereiken. Om baricitinib gepast in te kunnen zetten is daarom een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd. Er zouden onder andere afspraken gemaakt kunnen worden over:

- Start- en stopcriteria, zodat alleen patiënten de behandeling krijgen waarbij baricitinib werkt.

## 4.2 Eindconclusie

Baricitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata (gedefinieerd als  $SALT \geq 50$ ), een huidige episode en ziekte ernst van AA korter dan 8 jaar, waarbij de hergroei van het haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

n.v.t.

### 5.2 Nieuw advies

Overweeg, naast een conservatief beleid, lokale medicamenteuze therapie bij milde of ernstige alopecia areata (AA) zoals klasse 3-corticosteroïden. Overweeg intralesionale triamcinolonacetonide bij volwassenen met milde AA. Conventionele systemische therapie (ciclosporine, methotrexaat, corticosteroïden) komt in aanmerking bij volwassenen met milde of ernstige AA, vooral bij een hoge ziektelast, eventueel aangevuld met lokale therapie bij ernstige AA. Geef bij onvoldoende respons eventueel de JAK-remmer baricitinib. Zie voor meer informatie de NVDV-richtlijn Alopecia Areata.

Geef baricitinib bij volwassenen met ernstige AA (SALT  $\geq 50\%$ ) met een huidige episode en ziekte-ernst van AA korter dan 8 jaar waarbij de hergroei van haar onvoldoende is ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.), tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. Evalueer na 6 maanden of de behandeling moet worden voortgezet.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2024 met de volgende zoektermen:

"baricitinib" AND "alopecia areata" [Filter: Clinical Trial]

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
King, 2022 BRAVE-AA1 BRAVE-AA2	Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, gecontroleerd onderzoek, 36 weken follow-up	1200 patiënten (855 in de interventie armen, 345 in de placebo arm)	Vrouwen van 18-70 jaar en mannen van 18-60 jaar met (zeer) ernstige AA (SALT $\geq$ 50), met een huidige episode van meer dan 6 maanden, zonder spontane verbetering (>10 punten op SALT) in 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname, huidige episode	Interventie armen: Baracitinib 4 mg; Baracitinib 2 mg Controle arm: Placebo	<i>Primair:</i> - SALT $\leq$ 20 respons <i>Secundair:</i> - Kwaliteit van leven - Ongunstige effecten	Resultaten over kwaliteit van leven zijn niet beschreven in de publicatie van King, 2022

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
King, 2021	Fase 2 gedeelte van de BRAVE-AA1 studie
Kwon, 2023	Langetermijn (52 weken) resultaten van BRAVE studies, niet placebo-gecontroleerd; ondersteunend bewijs
Mateos-Haro et al. (2023)	Cochrane netwerk-meta analyse, gegevens overeenkomend met King 2022 en EPAR; ondersteunend bewijs
Senna, 2024	Langetermijn (104 weken) resultaten van BRAVE studies, niet placebo-gecontroleerd; ondersteunend bewijs

## Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Jaar	Titel
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2022	Samenvatting van de productkenmerken baricitinib (Olumiant®)
EMA / CBG <sup>[2]</sup>	2022	European Public Assessment Report (EPAR) baricitinib
NVDV <sup>[3]</sup>	2024	Richtlijn Alopecia Areata (concept)

## Bijlage 3: Baseline tabel

Characteristic	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N=189)	Baricitinib, 2 mg (N=184)	Baricitinib, 4 mg (N=281)	Placebo (N=156)	Baricitinib, 2 mg (N=156)	Baricitinib, 4 mg (N=234)
Age — yr	37.4±12.9	38.0±12.8	36.3±13.3	37.1±12.4	39.0±13.0	38.0±12.7
Female sex — no. (%)	109 (57.7)	109 (59.2)	165 (58.7)	98 (62.8)	103 (66.0)	144 (61.5)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†						
White	83/188 (44.1)	93/183 (50.8)	123/280 (43.9)	85/156 (54.5)	92/156 (59.0)	144/234 (61.5)
Asian	78/188 (41.5)	76/183 (41.5)	114/280 (40.7)	51/156 (32.7)	49/156 (31.4)	67/234 (28.6)
Black	17/188 (9.0)	7/183 (3.8)	28/280 (10.0)	16/156 (10.3)	12/156 (7.7)	18/234 (7.7)
Other	10/188 (5.3)	7/183 (3.8)	15/280 (5.4)	4/156 (2.6)	3/156 (1.9)	5/234 (2.1)
Geographic region — no. (%)‡						
North America	103 (54.5)	102 (55.4)	153 (54.4)	54 (34.6)	54 (34.6)	82 (35.0)
Asia	70 (37.0)	70 (38.0)	107 (38.1)	42 (26.9)	42 (26.9)	63 (26.9)
Rest of the world	16 (8.5)	12 (6.5)	21 (7.5)	60 (38.5)	60 (38.5)	89 (38.0)
Time since onset of alopecia areata — yr	12.6±11.2	12.1±9.8	11.8±11.1	11.8±10.2	13.1±11.8	11.9±11.1
Duration of current episode of alopecia areata						
Mean — yr	3.5±3.7	3.9±4.7	3.5±3.4	4.7±5.5	4.4±6.1	3.9±3.4
Distribution — no. (%)						
<4 yr	134 (70.9)	127 (69.0)	189 (67.3)	94 (60.3)	103 (66.0)	140 (59.8)
≥4 yr	55 (29.1)	57 (31.0)	92 (32.7)	62 (39.7)	53 (34.0)	94 (40.2)
Alopecia universalis — no. (%)§	74 (39.2)	83 (45.1)	127 (45.2)	66 (42.3)	70 (44.9)	111 (47.4)
Atopic background — no. (%)¶	73 (38.6)	67 (36.4)	97 (34.5)	67 (42.9)	63 (40.4)	87 (37.2)
SALT score	84.7±17.8	86.8±18.0	85.3±18.2	85±17.8	85.6±18.1	84.8±18.1
Very severe alopecia areata — no./total no. (%)**	97/189 (51.3)	107/184 (58.2)	148/281 (52.7)	81/155 (52.3)	86/156 (55.1)	119/234 (50.9)
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss score of 2 or 3 — no./total no. (%)††	124/187 (66.3)	136/184 (73.9)	188/278 (67.6)	112/153 (73.2)	104/156 (66.7)	161/233 (69.1)
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss score of 2 or 3 — no./total no. (%)††	96/187 (51.3)	111/184 (60.3)	167/278 (60.1)	90/153 (58.8)	89/156 (57.1)	140/233 (60.1)
Scalp Hair Assessment PRO score of 3 or 4 — no./total no. (%)‡‡	181/189 (95.8)	175/184 (95.1)	275/280 (98.2)	151/156 (96.8)	149/156 (95.5)	215/234 (91.9)
PRO Measure for Eyebrows score of 2 or 3 — no./total no. (%)††	130/188 (69.1)	141/184 (76.6)	184/279 (65.9)	107/154 (69.5)	108/156 (69.2)	165/234 (70.5)
PRO Measure for Eyelashes score of 2 or 3 — no./total no. (%)††	100/188 (53.2)	112/184 (60.9)	161/279 (57.7)	89/154 (57.8)	90/156 (57.7)	133/234 (56.8)

HADS-A§§	6.7±3.9	6.2±3.7	6.1±3.8	5.9±4.0	6.2±3.9	6.4±3.6
HADS-D§§	4.0±3.2	4.2±3.7	4.0±3.4	3.7±3.5	3.8±3.3	3.8±3.5

- \* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.
- † Information about race or ethnic group was provided by the investigator as reported by the patient. Other includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or multiple races or ethnic groups.
- ‡ Geographic regions for BRAVE-AA1 include Asia (South Korea) and rest of the world (Mexico) and for BRAVE-AA2 include Asia (South Korea, Japan, Taiwan, and China) and rest of the world (Israel, Australia, Brazil, and Argentina). North America in both trials includes the United States.
- § Alopecia universalis was assessed by the investigator.
- ¶ Atopic background was defined as medical history or current atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, or allergic asthma.
- || Scores on the Severity of Alopecia Tool (SALT) range from 0 to 100, with 0 representing no scalp hair loss and 100 complete scalp hair loss.
- \*\* Very severe alopecia areata was defined as a SALT score of 95 to 100.
- †† Clinician-Reported Outcome (ClinRO) and Patient-Reported Outcome (PRO) scores of 2 indicate significant gaps in eyebrows or eyelashes, and scores of 3 indicate no notable eyebrows or eyelashes.
- ‡‡ A score of 3 indicates 50 to 94% of scalp is missing hair, and a score of 4 indicates 95 to 100% of scalp is missing hair.
- §§ Values for the Hospital Anxiety and Depression Scale–Anxiety Total Score (HADS-A) and Hospital Anxiety and Depression Scale–Depression Total Score (HADS-D) range from 0 to 21, with higher scores indicating greater anxiety or depression.

## Bijlage 4: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
BRAVE-AA1	+	+	+	+	+	?	+
BRAVE-AA2	+	+	+	+	+	?	+

Het risico op *reporting bias* is onduidelijk. De resultaten op kwaliteit van leven zijn niet gerapporteerd in de publicatie van King et al. 2022, terwijl de baseline HADS waarden wel zijn weergegeven. De resultaten op kwaliteit van leven zijn in een post-hoc analyse gepubliceerd.

# Bijlage 5: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking baricitinib versus placebo bij ernstige alopecia areata: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	baricitinib	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Mate van hergroei van het haar (follow-up: 36 weken; vastgesteld met: SALT<math>\leq</math>20 respons)</b>												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	175/515 (34.0%)	14/345 (4.1%)	<b>RR 8.38</b> (4.95 tot 14.19)	<b>299 meer per 1.000</b> (from 160 meer tot 535 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow-up 36 weken; vastgesteld met: HADS Anxiety)</b>												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	515	345	-	<b>SMD 0.2 lager</b> (0.34 lager tot 0.07 lager)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow-up 36 weken; vastgesteld met: HADS Depression)</b>												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	515	345	-	<b>SMD 0.18 lager</b> (0.31 lager tot 0.04 lager)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow-up: 36 weken)</b>												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	1/851 (0.1%)	1/343 (0.3%)	<b>RR 0.40</b> (0.02 tot 6.31)	<b>2 minder per 1.000</b> (from 3 minder tot 15 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	baricitinib	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: 36 weken)**

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	18/851 (2.1%)	6/343 (1.7%)	<b>RR 1.20</b> (0.48 tot 3.00)	<b>3 meer per 1.000</b> (from 9 minder tot 35 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	--------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

**Verklaringen:**

- a) Bij het berekenen van het relatieve risico wordt het percentage SALT≤20 responders in de baricitinib groep vergeleken met het percentage SALT≤20 responders in de placebo groep. Omdat er geen gegevens zijn over de afname in SALT score in de responders versus de non-responders in beide behandelarmen, is er sprake van onzekerheid over de gemaakte vergelijking (onnauwkeurigheid van het behandel-effect).
- b) Zowel de onderste als bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijden de klinische relevantiegrens (uitgangswaarden 0,75 en 1,25). Er is sprake van een (zeer) laag aantal events.

# Literatuur

1. SmPC baricitinib (Olumiant®). 2022.
2. EMA. EPAR baricitinib. 2022.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Alopecia Areata. 2024.
4. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440-7.
5. NHG. Richtlijn Alopecia. 2017.
6. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol* 2020; 183: 702-9.
7. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med* 2022; 386: 1687-99.
8. Mateos-Haro M, Novoa-Candia M, Sánchez Vanegas G, et al. Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023.
9. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 443-51.
10. Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38: 583-93.
11. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin* 2012; 30: 231-6, xiii.
12. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-scopingoverleg Alopecia Areata met Zorginstituut Nederland, Zorgverkeeraars Nederland, Alopecia Vereniging 2023.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van baricitinib (Olumiant®) bij de behandeling van ernstige alopecia areata

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 11 juni 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023023331
Volgnummer	2024006870
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) <a href="mailto:PBloemen@zinl.nl">PBloemen@zinl.nl</a>
Auteur(s)	Mevr. drs. L.M. Brouwer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Eli Lilly

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	10
2.3	Kosten per patiënt per jaar	10
2.4	Aannames	11
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>12</b>
3.1	Budgetimpact: hoofdscenario	12
3.2	Budgetimpact: scenario 2 (maximaal scenario)	13
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>15</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het geneesmiddelbudget, die ontstaan als baricitinib (Olumiant®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS.

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland de optie openhoudt om te besluiten dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Baricitinib (Olumiant®) heeft meerdere geregistreerde indicaties <sup>[1]</sup>, baricitinib is geïndiceerd voor:

- gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying anti-rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis.
- de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie.
- de behandeling van actieve juveniele idiopathische artritis bij patiënten van 2 jaar en ouder die onvoldoende hadden gereageerd op of intolerant hebben gehad voor een of meer eerdere conventionele synthetische of biologische DMARD's.
- *de behandeling van ernstige alopecia areata (AA) bij volwassen patiënten.*

Middels dit dossier vraagt de registratiehouder uitbreiding van de vergoeding aan voor baricitinib in Nederland voor: de behandeling van ernstige AA bij volwassen patiënten bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Alopecia areata is een auto-immuunziekte die de haarfollikels aantast, waardoor er snel haarverlies van de schedel, wenkbrauwen en wimpers optreedt. Bij ongeveer 34-50% van de patiënten zal er binnen een jaar weer spontane haargroei plaatsvinden.<sup>[2]</sup> Wanneer er sprake is van ernstige AA (SALT $\geq$ 50; haarverlies  $\geq$ 50% van de hoofdhuid), dan is spontaan herstel van de haargroei zeldzaam.<sup>[3, 4]</sup> De ernst van Alopecia Areata wordt vaak gemeten met behulp van de SALT (Severity of Alopecia Areata tool). De SALT score beschrijft het percentage haarverlies van de hoofdhuid.<sup>[5]</sup>

In de NHG-richtlijn 'Alopecia' wordt een afwachtend geneesmiddelenbeleid geadviseerd vanwege het natuurlijke beloop van AA, met daarnaast het gebrek aan een effectieve behandeling. De overweging van het dragen van een pruik kan worden geadviseerd.<sup>[6]</sup> Indien de kaalheid langer dan 1 jaar aanhoudt, of bij ernstige, progressieve kaalheid kan een verwijzing naar de dermatoloog plaatsvinden.<sup>[6]</sup>

De richtlijn "Alopecia" van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) wordt binnen afzienbare tijd verwacht. Wel is er in april 2023 een standpunt door de NVDV (de beroepsgroep) uitgebracht over het gebruik van baricitinib bij volwassen patiënten met alopecia areata met een SALT $\geq$ 50.<sup>[7]</sup> De beroepsgroep classificeert dit als matige tot ernstige AA, waar de EMA registratie uitgaat van ernstige AA. In deze BIA wordt verder gesproken van ernstige AA (SALT $\geq$ 50). In het standpunt wordt de behandeling met baricitinib aanbevolen bij volwassenen met ernstige AA (SALT $\geq$ 50) bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie.

De beroepsgroep heeft in maart 2024 een herziening van de plaatsbepaling van baricitinib vastgesteld.<sup>[8]</sup> Deze plaatsbepaling zal worden verwerkt in de nieuwe NVDV-richtlijn Alopecia areata. Het Zorginstituut zal dit herziene document dan ook als uitgangspunt nemen in deze BIA. In de herziene plaatsbepaling zijn de volgende voorwaarden opgesteld om baricitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. *Een dermatoloog is hoofdbehandelaar.*
2. *Patiënt heeft ernstige AA (SALT  $\geq$ 50%).*
3. *De huidige episode van AA is korter dan 10 jaar.*
4. *De hergroei van haar is onvoldoende ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.*
5. *Na 6 maanden wordt geëvalueerd door de behandelaar of de behandeling wordt voortgezet.*
6. *De ernst van de ziekte wordt bij voorkeur gemonitord middels de SALT score en/of fotografische vastlegging in het patiëntendossier.*

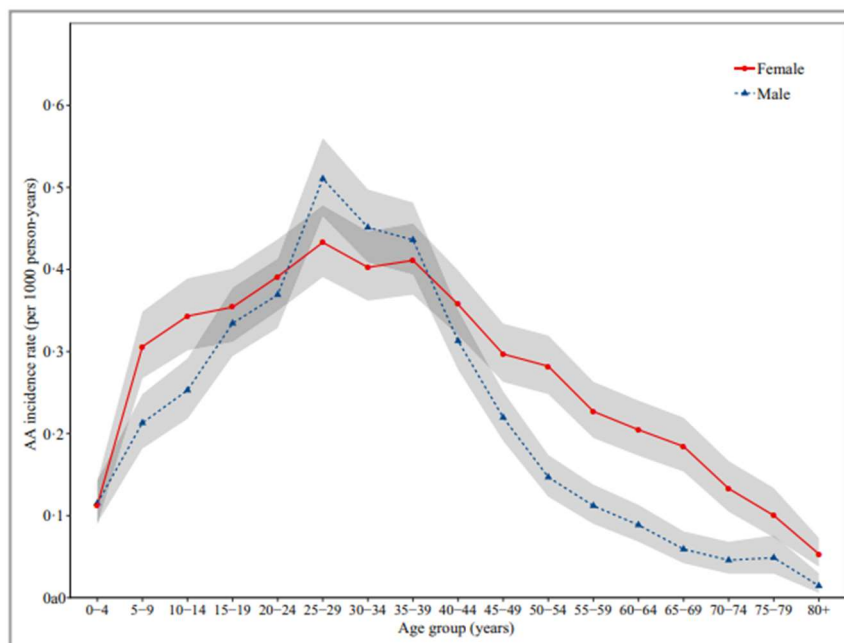
In de huidige conceptringlijn van de beroepsgroep komen patiënten in aanmerking voor baricitinib indien er in de afgelopen 10 jaar momenten zijn geweest waarbij hernieuwde haargroei is waargenomen op de aangedane delen van de hoofdhuid. Bij een stabiele ziekte van langer dan 10 jaar komen patiënten niet in aanmerking voor behandeling met baricitinib. Er dient vermeld te worden dat bij de inclusiecriteria van de BRAVE studies een huidige episode van AA van 8 jaar of korter werd gehanteerd.<sup>[9]</sup> Vanwege gebrek aan bewijs voor 10 jaar, zal het Zorginstituut in deze BIA uitgaan van patiënten die maximaal een episode van AA van 8 jaar hebben. Bij een langere episode van AA ontstaat er irreversibele schade van de haarfollikels, waardoor hergroei van het haar niet mogelijk zal zijn.<sup>[10]</sup> Dit ondersteunt het feit dat patiënten niet te lang een episode van AA mogen hebben voor een effectieve behandeling.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Er zijn geen data beschikbaar over de incidentie en prevalentie van (ernstige) AA in de Nederlandse praktijk. De beroepsgroep kon het aantal patiënten lastig inschatten. Op basis van de patiënten die momenteel worden gezien, schat de beroepsgroep dat rond de 1.000 patiënten jaarlijks in aanmerking zouden kunnen komen voor een behandeling met baricitinib.<sup>[10]</sup> Dit betreft een ruwe schatting die niet onderbouwd is met literatuur. Daarom heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om de incidentie en prevalentie te schatten op basis van enkele publicaties.

Op basis van een recent onderzoek van Harries et al. in het Verenigd Koninkrijk (VK), is de incidentie bepaald op basis van het aantal geregistreerde AA patiënten bij de huisarts.<sup>[11]</sup> De jaarlijkse incidentie fluctueerde als functie van leeftijd (zie Figuur 1), met de piek bij 25-29 jaar.<sup>[11]</sup> Voor de berekening van de incidentie patiënten met AA zijn daarom de vijfjaars-interval incidentiecijfers gebruikt in combinatie met de populatiecijfers en bevolkingsgroei in Nederland.<sup>[12]</sup> Op basis van deze gegevens wordt aangenomen dat er 3.677 incidentie patiënten met AA in Nederland per jaar zijn.



Figuur 1 Incidentiecijfers van AA bij leeftijd bij diagnose en geslacht. <sup>[11]</sup>

Het Zorginstituut neemt op grond van de BRAVE-AA-1 en BRAVE-AA-2 aan dat patiënten niet langer dan 8 jaar een actieve episode van alopecia areata mogen hebben om in aanmerking te komen voor baricitinib. Om deze groep prevalentie patiënten te schatten heeft de registratiehouder het aantal jaren (8) vermenigvuldigd met de incidentie. Het Zorginstituut neemt deze methode over, resulterend in 29.414 prevalentie patiënten in Nederland die een episode van AA korter dan 8 jaar hebben ( $3.677 \times 8$ ). Omgerekend betreft dit een prevalentie van 0,204% op basis van alle volwassen Nederlanders ( $29.414/14.416.730$ ). <sup>[12]</sup>

De beroepsgroep en de patiëntenvereniging schatten in dat 1,7% van de Nederlandse populatie alopecia areata heeft. Uit de literatuur wordt de kans dat iemand in zijn leven alopecia areata krijgt geschat op 2%.<sup>[13]</sup> De gevonden prevalentie uit de studie van Harries et al. kwam neer op 0,58% van de VK bevolking.<sup>[11]</sup> Deze prevalentie is gebaseerd op patiënten

met zowel actieve AA, als patiënten die in het verleden AA doorgemaakt hebben. In twee studies uit de Verenigde Staten werden prevalenties gevonden van 0,21% (2017), 0,199% (2016) en 0,222% (2019).<sup>[14, 15]</sup> In het Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn was het voorkomen van ICPC-S23 (haaruitval/alopecia) 6,3 per 1.000 inwoners in 2022.<sup>[16]</sup> Deze prevalentie betreft naast alopecia areata ook nog andere subtypes van alopecia. Volgens het Zorginstituut kan de prevalentie geschat volgens de beroepsgroep op basis van deze andere bronnen mogelijk een overschatting zijn van het aantal patiënten met AA. Verder is het aannemelijk dat patiënten met AA door het gebrek aan interventies na enige tijd niet meer in behandeling zullen zijn. Het Zorginstituut kiest ervoor om ook een tweede scenario toe te voegen, aangezien er veel onzekerheid is over de prevalentie van AA in Nederland. In dit tweede scenario wordt de prevalentie van 0,58% uit Harries et al. meegenomen om de impact hiervan op het geneesmiddelbudget te evalueren. Er wordt in dit scenario geen rekening gehouden met de episode grens van 8 jaar, aangezien deze informatie niet uit deze data te halen is. Er is een mogelijkheid dat patiënten die >8 jaar AA hebben toch een behandeling krijgen. Echter, wegens irreversibele schade van de haarfollikels bij een langere episode van AA, is het starten van de behandeling met baricitinib onwaarschijnlijk. Hierdoor zal dit scenario een maximaal scenario betreffen. Gebaseerd op de cijfers van het CBS, wordt aangenomen dat er op 1 januari 2024 14.416.730 volwassen inwoners in Nederland zijn ( $\geq 18$  jaar).<sup>[12]</sup> Daarmee is de aanname in dit maximale scenario dat er 83.617 prevalentie patiënten met AA in Nederland zullen zijn ( $0,58\% * 14.416.730$ ).

Ook over het percentage van de patiënten dat ernstige AA ( $SALT \geq 50$ ) heeft, is weinig data beschikbaar. De registratiehouder gebruikte een percentage van 22,3% uit een retrospectieve cohortstudie uit Zuid-Korea.<sup>[17]</sup> Het Zorginstituut vraagt zich af of dit representatief is voor de Nederlandse maatschappij. In een prospectieve Italiaanse studie, waarbij patiënten zichzelf moesten diagnosticeren, hadden 63/191 (33%) patiënten een  $SALT \geq 50$ .<sup>[18]</sup> Echter betreft dit een gedateerde studie (1983-1990) met een kleinere studiepoupopatie ten opzichte van de Zuid-Koreaanse studie. Daarnaast is de betrouwbaarheid van de resultaten in de Italiaanse studie laag vanwege enkel telefonisch contact met patiënten, waarop de ernst van AA vastgesteld moest worden. Hierdoor neemt het Zorginstituut op basis van de Zuid-Koreaanse studie aan dat 22,3% van de AA patiënten een  $SALT \geq 50$  heeft, resulterend in 6.559 prevalentie patiënten en 820 incidentie patiënten ( $22,3\% * 29.414$  en  $22,3\% * 3.677$  respectievelijk). In het maximale scenario zal een prevalentie patiëntengroep van 18.647 ernstige AA ( $SALT \geq 50$ ) hebben ( $22,3\% * 83.617$ ).

De registratiehouder heeft in interviews een tweetal dermatologen en twee afgevaardigden van de Alopecia Vereniging gesproken. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of zij tezamen of apart zijn gesproken. Zij schatten in dat wanneer baricitinib beschikbaar komt, 70% van de patiënten een behandelwens zal hebben en dus zal gaan starten met de huidige gebruikelijke therapie zoals vermeld in het NVDV-standpunt.<sup>[19]</sup> Voor de prevalentie patiënten neemt het Zorginstituut ook aan dat uiteindelijk 70% de huidige gebruikelijke therapie zal krijgen, of al heeft gekregen. Dit komt neer op 4.591 prevalentie ( $70\% * 6.559$ ) en 574 ( $70\% * 820$ ) incidentie patiënten in het hoofdsenario. In het maximale scenario zullen dit 13.053 ( $70\% * 18.647$ ) prevalentie patiënten betreffen. Het valt het Zorginstituut op dat het percentage patiënten dat een contra-indicatie heeft voor de gebruikelijke therapie niet zijn meegenomen in de ingediende BIA van de registratiehouder. Aangezien hier ook geen gegevens over beschikbaar zijn, neemt het Zorginstituut dit dan ook niet mee in deze budgetimpactanalyse. Mogelijk zijn er dus nog meer patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met baricitinib. Echter omdat scenario 2 al een schatting geeft van maximale patiënt aantallen verwacht het Zorginstituut dat daarmee deze onzekerheid ook al enigszins wordt meegenomen in dit scenario.

De registratiehouder heeft op basis van de expert opinies, zonder verdere onderbouwing, geschat dat 50% van de patiënten in 6 maanden geen respons ervaren op de gebruikelijke therapie.<sup>[19]</sup> Bij gebrek aan beschikbare data in Nederland gaat het Zorginstituut mee in deze aanname van de registratiehouder. Dit resulteert in 2.296 prevalentie en 287 incidentie patiënten ( $50\% * 4.591$  en  $50\% * 574$ ) en 6.526 prevalentie patiënten in het maximale scenario ( $50\% * 13.053$ ).

### Patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling

Tot slot kan het zijn dat een patiënt niet in aanmerking komt voor baricitinib, wegens waarschuwingen bij het gebruik, zoals maligniteiten, ernstige en/of chronische infecties, ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen, het geven van borstvoeding, recente vaccinatie met een levend vaccin, een verhoogd risico op een diep veneuze trombose of longembolie en absolute contra-indicaties. De registratiehouder nam aan dat 15% van de ernstige AA patiënten niet in aanmerking komt voor baricitinib, gebaseerd op expert opinie.<sup>[19]</sup> Het Zorginstituut neemt deze aanname over in deze BIA. Dit resulteert in 1.951 prevalentie patiënten (85%\*2.296) en 244 incidentie patiënten (85%\*287) in het hoofdsценario. In het maximale scenario komen 5.547 (85%\*6.526) prevalentie patiënten in aanmerking. Zie Tabel 1 voor een overzicht van bovengenoemde getallen.

Tabel 1 Geschatte aantal volwassen patiënten met ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) dat in aanmerking komt voor behandeling met baricitinib

	Prevalent (hoofdsценario)	Prevalent (maximaal scenario)**	Incident (jaarlijks)
Aantal patiënten met AA <sup>[11, 12]</sup>	29.414*	83.617	3.667
Ernstige AA (SALT $\geq$ 50) (22,3%) <sup>[17]</sup>	6.559	18.647	820
Behandelwens (70%) <sup>[19]</sup>	4.591	13.053	574
Geen respons eerstelijnsbehandeling (50%) <sup>[19]</sup>	2.296	6.526	287
Zonder contra-indicatie (85%) <sup>[19]</sup>	1.951	5.547	244
<b>Totale aantal patiënten dat voor baricitinib in aanmerking komt</b>	<b>1.951</b>	<b>5.547</b>	<b>244</b>

\*Aantal patiënten gebaseerd op maximaal 8 jaar een actieve episode door de incidentie te vermenigvuldigen met 8.

\*\* Aantal patiënten gebaseerd op prevalentie uit Harries et al.<sup>[11]</sup>

### Marktpenetratie

Experts schatten in dat uiteindelijk 90% van de patiënten die in aanmerking komen willen starten met baricitinib. De NVDV geeft daarentegen aan dat het moeilijk is hier een uitspraak over te doen, maar zich wel kan vinden in de berekeningen zoals gedaan in tabel 1. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een 30, 60, 90% marktpenetratie verspreid over 3 jaar. Deze verdeling in marktpenetratie houdt er ook rekening mee dat een deel van de patiënten nog niet was gestart met de huidige gebruikelijke therapie, omdat er geen geregistreerde behandeling was. Deze patiënten zullen volgens het NVDV-standpunt eerst de off-label immunosuppressieve therapie moeten doorlopen voordat zij kunnen starten met baricitinib.

Incidentie patiënten zullen pas halverwege jaar twee instromen. Dit in verband met dat deze patiënten niet allemaal aan het begin van het jaar gediagnosticeerd worden (halfjaar correctie). Hierna zal een afwachtend beleid gedurende 6 maanden plaatsvinden, waarna de eerstelijnsbehandeling voortgezet dient te worden gedurende 6 maanden. De marktpenetratie over deze incidentie patiënten zal dan ook starten met 30% in jaar 2 en 60% in jaar 3.

### Stakers

In het herziene NVDV-standpunt wordt aangegeven dat na 6 maanden geëvalueerd moet worden of de behandeling voortgezet mag worden.<sup>[8]</sup> In het eerdere NVDV-standpunt werden meer expliciete stopcriteria meegenomen, waarbij de behandeling met baricitinib gecontinueerd mocht worden als na 6 maanden een SALT  $\leq$ 30 bereikt is, na 9 maanden een SALT $\leq$ 20 wordt bereikt of indien de haargroei cosmetisch acceptabel is.<sup>[7]</sup> In de SmPC staat vermeld dat stoppen met de behandeling overwogen moet worden bij patiënten die na 36 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. Dit is iets korter dan gemeld in het eerste NVDV-standpunt, maar langer dan in het herziene NVDV-

standpunt.<sup>[1]</sup> De NVDV heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat zij na 6 maanden al kunnen evalueren of het zinvol is om de behandeling voort te zetten.. In de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 studie hadden respectievelijk 38,8% en 35,9% van de patiënten een SALT≤20 na 36 weken bij baricitinib eenmaal per dag 4 mg.<sup>[9]</sup> Na 52 weken steeg het effect nog iets naar 40,9% in de BRAVE-AA1 en 36,8% in de BRAVE-AA2.<sup>[20]</sup> In de BRAVE-AA1 en de BRAVE-AA2 worden geen uitkomsten na 6 maanden gerapporteerd. Wel bereikten 26,7% en 28,2% van de patiënten een SALT ≤20 na 24 weken in respectievelijk de BRAVE-AA1 en de BRAVE-AA2.<sup>[9]</sup> Het Zorginstituut neemt aan dat 50% van de patiënten zal stoppen na 6 maanden. De beroepsgroep heeft aangegeven geen expliciete grenswaarde te hanteren om te bepalen of de behandeling gestopt dient te worden. Hierdoor is het mogelijk dat ondanks het niet bereiken van een SALT≤20 de behandeling toch gecontinueerd zal worden. De aanname 50% stakers na 6 maanden is een conservatieve aanname.

In Tabel 2 wordt het geschatte aantal te behandelen patiënten voor de komende 3 jaar getoond.

Tabel 2 Geschatte aantal volwassen patiënten met ernstige alopecia areata (SALT≥50) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met baricitinib

	Hoofdscenario			Scenario 2 (maximaal)		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<i>Marktpenetratie prevalentie patiënten</i>	30%	60%	90%	30%	60%	90%
Aantal startende prevalentie patiënten met respons (50%)	293	293	293	832	832	832
zonder respons (50%)	293	293	293	832	832	832
Aantal prevalentie patiënten in onderhoud	-	293*	586 #	-	832	1.664
<i>Marktpenetratie incidentie patiënten</i>		30%	60%	30%	60%	
Aantal startende incidentie patiënten	-	73**	146	-	73**	146
Aantal continuerende incidentie patiënten			37##			37##
<b>Totale aantal patiënten die in aanmerking komt voor baricitinib</b>	<b>586</b>	<b>952</b>	<b>1.355</b>	<b>1.664</b>	<b>2.569</b>	<b>3.511</b>

\* Patiënten afkomstig uit jaar 1 met respons die continueren met baricitinib.

\*\* 244 incidentie patiënten \* 30% marktpenetratie = 73 patiënten.

# 293 patiënten met respons uit jaar 1 + 293 patiënten met respons uit jaar 2 = 586 patiënten

## 50% van de incidentie patiënten uit jaar 2 met respons die de behandeling continueren

Vanwege afronding zullen niet alle patiënten opgeteld overeenkomen.

#### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Baricitinib is momenteel geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying anti-rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn en voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis die in aanmerking komen voor systemische therapie. Deze behandelingen vallen binnen het intramurale bekostigingskader.

De registratiehouder geeft verder aan dat er 2 indicatie-uitbereidingen verwacht worden: juvenile idiopatische artritis en pediatrie atopische dermatitis. Ook deze indicaties zullen binnen het intramurale bekostigingskader vallen.

Momenteel is er ook een fase 3 studie bezig in kinderen van 6 tot 18 jaar met alopecia areata.<sup>[21]</sup> Verder off-label gebruik wordt niet verwacht.

## 2.2 Substitutie

Baricitinib is een therapie voor volwassenen met ernstige AA (SALT $\geq$ 50) waar momenteel geen geregistreerde farmacologische behandeling voor is. Volgens het NVDV-standpunt wordt baricitinib pas toegepast nadat de gebruikelijke (off-label) therapie niet voldoende werkt of bij contra-indicaties voor de gebruikelijke therapie.<sup>[7]</sup> Baricitinib zal daarom geen andere farmacologische behandeling substitueren.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

De registratiehouder heeft aangegeven dat de AIP van een doos met 28 tabletten met 2 of 4 mg baricitinib (Olumiant®) €640,- zal bedragen bij vergoeding voor de voorliggende indicatie. De aanbevolen dosering per dag is 4 mg eenmaal daags. Een dosering van 2 mg eenmaal daags wordt aanbevolen bij bepaalde contra-indicaties. Daarnaast kan overwogen worden om bij patiënten waarbij met 4 mg eenmaal daags de ziekte stabiel en onder controle is de dosering te verlagen naar 2 mg eenmaal daags. Aangezien beide verpakkingen even duur zijn, wordt hier in deze BIA geen onderscheid in gemaakt. De kosten per dag zijn €22,86 en voor een geheel jaar €8.342,86.

Aangezien dit een behandeling met tabletten betreft, is het aannemelijk dat de therapietrouw niet gelijk aan 100% zal zijn. In de klinische studierapporten worden compliance-percentages gemeld van 95,5% voor BRAVE-AA1 en 93,2% voor BRAVE-AA2. Het gemiddelde (94,4%) wordt aangenomen als therapietrouw voor baricitinib. In Tabel 3 is te zien dat inclusief de therapietrouw de totale kosten per jaar €7.875,66 zijn.

De duur van de behandeling is nog onzeker. De registratiehouder geeft aan dat lange termijn gegevens van de fase-3 studies tot 104 weken (ongepubliceerde data) lieten zien dat stoppen met de behandeling of het verlagen naar eenmaal daags 2 mg weer haaruitval tot gevolg had in 80% van de patiënten met eerdere respons. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat bij effect van baricitinib, de behandeling ook gecontinueerd zal worden. Mogelijk zal een deel van deze patiënten gedurende opvolgende jaren wel staken door verschillende redenen. Aangezien hier geen data over beschikbaar zijn, zal het Zorginstituut dit niet meenemen in deze budgetimpactanalyse. Dit betreft een conservatieve benadering.

Er wordt in deze BIA tot slot geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 3 Kosten per patiënt voor toepassing van baricitinib bij ernstige alopecia areata

	Baricitinib
Inkoopkosten per 28 stuks (4 mg) (A.I.P.)	€640
Prijs per dag (4 mg eenmaal daags)	€29,32
Therapietrouw	94,4%
Totale kosten per maand (incl. therapietrouw)	€656,30
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€7.875,66</b>

### *Kosten haarstuk*

De kosten van een haarstuk worden in de budgetimpactanalyse niet meegenomen, omdat dit geen geneesmiddelkosten betreft. De vergoeding door de zorgverzekeraar uit de basisverzekering bedraagt €465,- voor een haarstuk bij patiënten met o.a. AA. <sup>[22]</sup>

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van AA is leeftijdsafhankelijk, zoals getoond in de studie van Harries et al. waarbij de cijfers uit het Verenigd Koninkrijk representatief zijn voor Nederland.
- Alleen patiënten met een huidige episode en ziekte-ernst van AA korter dan 8 jaar komen in aanmerking voor behandeling met baricitinib. Dit staat gelijk aan 8 vermenigvuldigd met de jaarlijkse incidentie (0,204%).
- In een maximaal scenario worden alle prevalentie patiënten meegenomen, met een prevalentie van 0,58%.
- Het percentage patiënten dat ernstige AA heeft, gedefinieerd als  $SALT \geq 50$ , is 22,3%.
- Het aantal patiënten dat wil starten of al gestart is met een eerstelijns behandeltraject wordt geschat op 70%.
- De helft van de volwassen patiënten (50%) zal geen respons hebben op de eerstelijnsbehandeling.
- 15% van de patiënten met ernstige AA zal een contra-indicatie hebben voor baricitinib.
- De incidentie patiënten stromen halverwege jaar 2 in.
- De marktpenetratie wordt ingeschat op 30%, 60% en 90% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- Aangenomen wordt in de base case en het maximaal scenario dat de helft van de patiënten (50%) die start met baricitinib, zal stoppen met de behandeling na 6 maanden in verband met geen respons op behandeling, bijwerkingen of een andere reden zoals beschreven in het supplement van BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2.<sup>[9]</sup>
- Baricitinib substitueert geen andere geneesmiddelen.
- Therapietrouw is 94,4%.
- Indien respons optreedt (na 6 maanden) wordt baricitinib gecontinueerd.

## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact: hoofdscenario

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer baricitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) bij volwassenen die korter dan 8 jaar een actieve episode ervaren, en bij wie sprake is van onvoldoende haar hergroei ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4 Raming van de totale kosten van de toevoeging van baricitinib aan het behandelarsenaal voor ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) volwassenen - hoofdscenario

Jaar	Aantal maanden behandeling	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Jaar 1: prevalent instroom	12	293	€ 2.307.568
Jaar 1: prevalent instroom	6	293	€ 1.153.784
<b>Jaar 1</b>		<b>586</b>	<b>€ 3.461.351</b>
Jaar 2: prevalent instroom	12	293	€ 2.307.568
Jaar 2: prevalent instroom	6	293	€ 1.153.784
Jaar 2: incidente instroom	6	73	€ 287.461
Jaar 2: prevalent onderhoud J1	12	293	€ 2.307.568
<b>Jaar 2</b>		<b>952</b>	<b>€ 6.056.380</b>
Jaar 3: prevalent instroom	12	293	€ 2.307.568
Jaar 3: prevalent instroom	6	293	€ 1.153.784
Jaar 3: incidente instroom	6	146	€ 574.923
Jaar 3: incident onderhoud J2	12	37	€ 291.399
Jaar 3: prevalent onderhoud J1	12	293	€ 2.307.568
Jaar 3: prevalent onderhoud J2	12	293	€ 2.307.568
<b>Jaar 3</b>		<b>1.355</b>	<b>€ 8.942.809</b>

## 3.2 Budgetimpact: scenario 2 (maximaal scenario)

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer baricitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) bij volwassenen, bij wie sprake is van onvoldoende hergroei van het haar ondanks de inzet van de huidige gebruikelijke therapie gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen. In dit scenario is er op basis van de epidemiologische studie uit de UK een hogere prevalentie van AA gebruikt, 0,58%.<sup>[11]</sup> De andere aannames zijn gelijk aan die van het hoofdscenario (dus 8 jaar ziekte-episode en staken met de behandeling na 6 maanden indien onvoldoende respons).

Tabel 5 Raming van de totale kosten van de toevoeging van baricitinib aan het behandelarsenaal voor ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) bij volwassenen - maximaal scenario

Jaar	Aantal maanden behandeling	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Jaar 1: prevalent instroom	12	832	€ 6.552.547
Jaar 1: prevalent instroom	6	832	€ 3.276.273
<b>Jaar 1</b>		<b>1.664</b>	<b>€ 9.828.820</b>
Jaar 2: prevalent instroom	12	832	€ 6.552.547
Jaar 2: prevalent instroom	6	832	€ 3.276.273
Jaar 2: incidente instroom	6	73	€ 287.461
Jaar 2: prevalent onderhoud J1	12	832	€ 6.552.547
<b>Jaar 2</b>		<b>2.569</b>	<b>€ 16.668.828</b>
Jaar 3: prevalent instroom	12	832	€ 6.552.547
Jaar 3: prevalent instroom	6	832	€ 3.276.273
Jaar 3: incidente instroom	6	146	€ 574.923
Jaar 3: incident onderhoud J1	12	37	€ 291.399
Jaar 3: prevalent onderhoud J1	12	832	€ 6.552.547
Jaar 3: prevalent onderhoud J2	12	832	€ 6.552.547
<b>Jaar 3</b>		<b>3.511</b>	<b>€ 23.800.236</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 90%, 1.355 patiënten met ernstige AA (SALT $\geq$ 50) worden behandeld met baricitinib. Rekening houdend met de therapietrouw van 94,4% bedragen de kosten per patiënt per jaar €7.876. Opname op lijst 1B van het GVS van baricitinib (Olumiant®) bij ernstige alopecia areata (SALT $\geq$ 50) bij volwassenen zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het GVS van €8,9 miljoen in het derde jaar.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal prevalentie en incidentie patiënten met ernstige AA in Nederland. Er is geen literatuur beschikbaar voor de Nederlandse situatie. Op dit moment wordt daarom aangenomen dat de incidentie en prevalentie van AA op basis van literatuur uit het Verenigd Koninkrijk overeenkomt met Nederland. Ook is het onzeker hoeveel van deze patiënten uiteindelijk een behandelwens hebben, en dus zullen starten met baricitinib. Daarnaast valt het het Zorginstituut op het percentage patiënten dat een contra-indicatie heeft voor de gebruikelijke therapie niet is meegenomen in de aangeleverde BIA van de registratiehouder. Mogelijk kan hierdoor de budgetimpactanalyse in de werkelijkheid hoger uitvallen dan het hoofdscenario.

Er is ook onzekerheid over het percentage patiënten die geen therapeutisch voordeel zullen hebben van baricitinib, aangezien geen definitie van therapeutisch voordeel is beschreven in zowel de SmPC als in het standpunt van de beroepsgroep.

Om de invloed van al deze onzekerheden inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut nog een exploratief maximumscenario toegevoegd, waarbij is uitgegaan van een hoger aantal prevalentie patiënten. Dan bedragen de meerkosten van baricitinib €23,8 miljoen in het derde jaar. Echter benadrukt het Zorginstituut, mede op basis van input van de beroepsgroep, dat dit echt een maximumscenario betreft en acht zij de kans klein dat het werkelijk aantal te behandelen patiënten werkelijk zo hoog zal liggen.

Daarnaast wil het Zorginstituut u er op attenderen dat recent ook ritlecitinib (Litfulo®) door de European Medicines Agency (EMA) is geregistreerd voor dezelfde indicatie. Verwacht wordt dat dit middel na opname in het GVS zal kunnen concurreren met baricitinib. Dit is niet meegenomen in de huidige berekeningen van de BIA.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.*

## 5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Olumiant 2021.
2. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, et al. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17011.
3. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol 2012; 166: 916-26.
4. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. Br J Dermatol 2020; 183: 702-9.
5. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, et al. Alopecia areata - Current understanding and management. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20: 59-90.
6. Damen Z and Verduijn MM (2017). NHG-behandelrichtlijn Alopecia from <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/alopecia#volledige-tekst>.
7. NVDV. NVDV-standpunt Voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie 2023; 33: 32-5.
8. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-Plaatsbepaling baricitinib bij volwassen met ernstige alopecia areata – Herziening 2024 2024.
9. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med 2022; 386: 1687-99.
10. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-scopingoverleg Alopecia Areata met Zorginstituut Nederland, Zorgverkeeraars Nederland, Alopecia Vereniging 2023.
11. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. Br J Dermatol 2022; 186: 257-65.
12. CBS Statline.
13. Villasante Fricke AC and Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403.
14. Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, et al. A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States. Clin Cosmet Investig Dermatol 2020; 13: 259-66.
15. Mostaghimi A, Gao W, Ray M, et al. Trends in Prevalence and Incidence of Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis Among Adults and Children in a US Employer-Sponsored Insured Population. JAMA Dermatol 2023; 159: 411-8.
16. Nivel (2022). Cijfers over ziekten en aandoeningen op jaarbasis. Retrieved 16-08-2023, from <https://www.nivel.nl/nl/resultaten-van-onderzoek/cijfers-ziekten-en-aandoeningen-op-jaarbasis>.
17. You HR and Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. Ann Dermatol 2017; 29: 565-70.
18. Tosti A, Bellavista S and Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 438-41.
19. Notulen Expert input/ Input Alopecia Vereniging georganiseerd door Eli Lilly. 2023.
20. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). Am J Clin Dermatol 2023; 24: 443-51.
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children From 6 Years to Less Than 18 Years of Age With Alopecia Areata (BRAVE-AA-PEDS). from <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05723198>.
22. Zorginstituut Nederland. Verzekerde Zorg Onderwerpen: Pruiken (Zvw) from <https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/pruiken-zvw>.