



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 22.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	28
3.6.3. Punkty końcowe	35
3.6.4. Dodatkowe publikacje	44
3.7. Ekstrakcja danych.....	45
3.8. Ocena jakości informacji	47
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	52
4. Ocena skuteczności UPA+BSC vs BSC podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	56
4.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)	56

4.1.2. vIGA-AD.....	66
4.1.3. WP-NRS	69
4.1.4. Stosowanie miejscowych kortykosteroidów	74
4.1.5. Terapia ratunkowa	78
4.1.6. Zaostrzenie choroby.....	81
4.1.7. Jakość życia chorych	82
4.2. Faza przedłużona badania (do 52. tygodni).....	86
4.2.1. EASI.....	86
4.2.2. vIGA-AD.....	92
4.2.3. WP-NRS	94
4.2.1. SCORAD.....	98
4.2.2. Utrata odpowiedzi	99
4.2.3. Terapia ratunkowa	100
5. Ocena skuteczności UPA vs DUPI na podstawie badania <i>Heads Up</i>	101
5.1. EASI.....	103
5.1.1. Odpowiedź EASI	103
5.1. WP-NRS	108
5.1.1. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty	108
5.1.2. Zmiana wyniku wg WP-NRS	111
5.2. Terapia ratunkowa	112
5.2.1. Częstość stosowania ≥ 1 terapii ratunkowej.....	112
6. Ocena bezpieczeństwa UPA+BSC vs BSC	115

6.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)	115
6.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	115
6.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	119
6.1.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	124
6.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	129
6.1.5. Wyniki parametrów laboratoryjnych.....	133
6.1. Faza przedłużona badania (do 52. tygodni).....	138
6.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	138
6.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	140
6.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	144
6.1.4. Wyniki parametrów laboratoryjnych.....	146
7. Ocena bezpieczeństwa UPA vs DUPI podstawie badania <i>Heads Up</i>.....	148
7.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)	148
7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	148
7.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	152
7.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	155
7.2. Przedłużony okres monitorowania.....	157
7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	157

7.2.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).....	160
7.2.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).....	163
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	166
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	166
8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	166
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	171
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	173
8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	173
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	178
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	179
8.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	181
9. Ograniczenia.....	183
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	184
10.1. Porównanie UPA+BSC vs PLC+BSC.....	184
10.1.1. Populacja ITT_M.....	184
10.1.2. Populacja ITT_M z AZS o nasileniu umiarkowanym (vIGA-AD=3) oraz młodzież z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	188
10.2. Porównanie UPA vs DUPI.....	189
10.2.1. Populacja ITT	189
10.2.1. Populacja ITT z AZS o nasileniu ciężkim.....	190
10.2.2. Ocena bezpieczeństwa	190

10.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	192
10.4. Wnioski	192
11. Dyskusja	193
12. Załączniki	200
12.1. Ocena skuteczności UPA+BSC vs BSC na podstawie badania <i>Ad Up</i> – analiza w podgrupach	200
12.1.1. Odpowiedź EASI-75	200
12.1.2. Odpowiedź vIGA-AD	203
12.2. Ocena skuteczności na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	205
12.2.1. EASI	205
12.2.2. vIGA-AD	207
12.2.3. Zmiana wyniku wg SCORAD	208
12.2.4. WP-NRS	208
12.2.5. Zaostrzenie AZS	211
12.2.6. ADerm-SS	212
12.2.7. POEM	215
12.2.8. HADS-A/HADS-D	216
12.2.9. DLQI	217
12.2.10. Częstość występowania odpowiedzi EASI, vIGA-AD i WP-NRS w czasie 219	219
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	221
12.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	221

12.3.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	223
12.3.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	228
12.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	232
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	234
12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	234
12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	236
12.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	242
12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	246
12.9.1. Badanie <i>Ad Up</i>	246
12.9.2. Badanie <i>Heads Up</i>	251
12th9th3rd Badanie <i>Measure Up 1, Measure Up 2</i>	254
12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	260
12.11. Skale oceny jakości badań	267
12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	273
12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	274
13. Spis tabel	276
14. Spis rysunków	283
15. Bibliografia.....	285

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	bezwzględna liczba limfocytów
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
AZS	atopowe zapalenie skóry
b/d	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CPK	kinaza fosfokreatynowa
CDLQI	ang. <i>The Children's Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DUPI	dupilumab
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – Skala Depresji i Lęku
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IRT	ang. <i>interactive response technology</i> – technologia interaktywnych odpowiedzi
IS	istotność statystyczna
it	typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy Janusowe
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LDL	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
kw	słowa kluczowe
mGSK	miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MMRM	ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i> - model mieszany dla powtarzanych pomiarów
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – nieczerniakowy rak skóry
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
POEM	ang. <i>Patient-oriented Eczema Measure</i> - kwestionariusz samooceny nasilenia AZS
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRAC	ang. <i>The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne

Skrót	Rozwinięcie
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
STAT	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
tt	tytuł oryginalny
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vIGA-AD	ang. <i>Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</i> – zatwierdzona globalna ocena badacza dotycząca atopowego zapalenia skóry
WP-NRS	ang. <i>Worst Pruritus Numerical Rating Scale</i> – numeryczna skala oceny najgorszego świądu
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytyrib) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

POPULACJA	<p>Chorzy od 12 r.ż. na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie atopowego zapalenia skóry</i>.</p>
INTERWENCJA	<p>Upadacytyrib w dawce 15 mg na dobę lub 30 mg na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq™</i>.</p>
KOMPARATOR	<ul style="list-style-type: none"> w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową. w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab¹.
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby oceniane za pomocą następujących skali np.: <ul style="list-style-type: none"> EASI; IGA; NRS; SCORAD; POEM; stosowanie kortykosteroidów; stosowanie terapii ratunkowych; jakość życia; profil bezpieczeństwa.

¹ Dupilumab w dawce zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Dupixent™* tj. w dawce początkowej 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tyg.

<p>METODY KA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)². • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe³. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANI A</p>	<p>W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (publikacje <i>Li 2021, Siegels 2021, Silverberg 2021, Zhang 2021, Kerschbaumer 2020, Nusbaum 2020</i> oraz <i>Montilla 2019</i>). Autorzy przeglądów uwzględnili badanie fazy IIb oraz badanie <i>Measure Up 1</i> porównujące UPA w monoterapii względem PLC. W żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszych danych pochodzących z badania <i>Ad Up</i> oraz <i>Heads Up</i>.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 2 <u>badania pierwotne</u> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie Ad Up⁴ – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, fazy III. W badaniu chorzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy do stosowania miejscowego (dalej zwane BSC). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo: UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC. Badanie składało się z 16. tygodni leczenia (fazy podwójnie zaślepionej) oraz od 16. tygodnia z fazy przedłużonej badania (podwójnie zaślepionej). W 16 tyg. leczenia chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg + BSC lub UPA 30 mg + BSC. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA kontynuowali leczenie tą samą dawką leku z zachowaniem zaślepienia; • badanie Heads Up⁵ – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, fazy IIIb porównujące skuteczność i bezpieczeństwo UPA 30 mg vs DUPI 300 mg. <p>Testowanie statystyczne (analiza pierwotna) w badaniu <i>Ad Up</i> i <i>Heads Up</i> zostało przeprowadzane dla 16. tygodni okresu obserwacji. W raporcie przedstawiono także wyniki dla 24. tygodni fazy zaślepionej badania <i>Heads Up</i> oraz wyniki dla 52. tygodni badania <i>Ad Up</i> (faza przedłużona badania).</p>
<p>SKUTEC ZNOŚĆ</p>	<p>OCENA SKUTECZNOŚCI: UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC</p> <p>I. Populacja ITT_M</p> <p>Analiza wyników badania <i>Ad Up</i> wykazała istotną statystycznie przewagę terapii UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC względem komparatora w zakresie <u>wszystkich</u> pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT_M.</p> <p>Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC oraz PLC + BSC wyniosła kolejno w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I. rzędowych punktów końcowych

² kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

³ abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

⁴ publikacja *Reich 2021, Silverberg 2021a, dokument EMA 2021, poster Simpson 2021_poster*

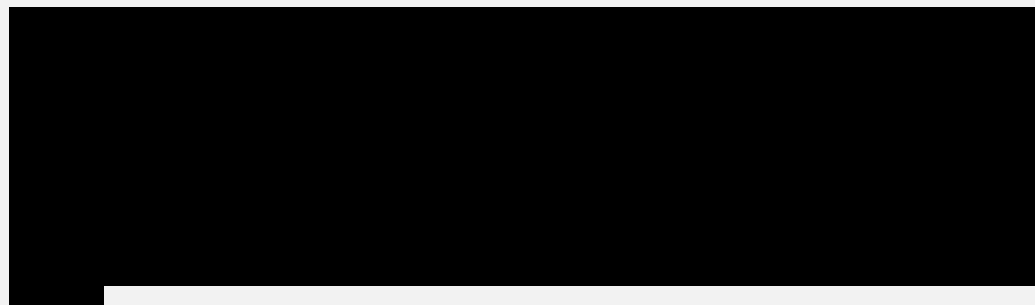
⁵ publikacja *Blauvelt 2021, poster Blauvelt 2021_poster*

- odpowiedzi EASI-75 w 16. tyg.: 64,7%, 77,1%, 26,3%;
- odpowiedzi vIGA-AD w 16. tyg.: 39,7%, 58,6%, 10,9%;
- **II. rzędowych punktów końcowych:**
 - odpowiedź EASI-90 w 16. tyg.: 42,7%, 63,0%, 13,2%;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tyg.: 51,7%, 63,9%, 15,0%.

Pozostałe II. rzędowe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi mierzono w 1., 2. lub 4. tygodniu. Analiza danych krótkookresowych wykazała, iż **stosowanie upadacytynibu wiąże się z szybką odpowiedzią na leczenie**. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2. tyg. leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA+BSC niż w grupie PLC + BSC i wyniosła 31,0% (UPA 15 mg + BSC), 44,1% (UPA 30 mg + BSC) i 6,9% (PLC+BSC).

Rezultaty dotyczące odpowiedzi na leczenie zostały dodatkowo poparte średnią zmianą wyniku wg EASI-75 oraz WP-NRS, w stosunku do wartości wyjściowej (drugorzędowe punkty końcowe). W grupach leczonych upadacytynibem obserwowano istotnie statystycznie wyższą zmianę (poprawę) w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w przypadku skali EASI-75 jak i WP-NRS. Różnica średnich (LSMD) wyniosła ponad 30% oraz 40% odpowiednio dla porównania UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC (dla obydwu skali).

W badaniu *Ad Up* **średnia liczba dni wolnych od miejscowych kortykosteroidów** z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA+BSC (dla obydwu dawek) niż w grupie PLC+BSC. Z kolei **czas do pierwszego odstawienia miejscowych kortykosteroidów** z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. był istotnie statystycznie krótszy w grupie UPA+BSC (dla obydwu dawek) niż w grupie PLC+BSC. **Powyższe implikuje, iż terapia upadacytynibem odpowiada na cel terapii jakim jest możliwość redukcji dawki kortykosteroidów (ang. *steroid-sparing treatment*).**



Wyniki fazy przedłużonej dowodzą, iż dla wszystkich punktów końcowych skuteczność upadacytynibu w 16. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia.



OCENA SKUTECZNOŚCI: UPA 30 mg vs DUPI 300 mg

I. Populacja ITT

Analiza wyników badania *Heads Up* wykazała istotną statystycznie przewagę terapii UPA 30 mg względem DUPI 300 mg w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT.

Częstość występowania **odpowiedzi na leczenie** w grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg wyniosła kolejno w przypadku:

- **I. rzędowych punktów końcowych**
 - odpowiedzi EASI-75 w 16. tyg.: 71,0%, 61,0%;
- **II. rzędowych punktów końcowych:**
 - odpowiedź EASI-90 w 16. tyg.: 60,6%, 38,7%;
 - odpowiedź EASI-100 w 16. tyg.: 27,9%, 7,6%;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tyg.: 55,3%, 35,7%.

Stwierdzono również **szybsze działanie UPA niż DUPI**, o czym świadczy istotna statystycznie wyższa częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2 tyg. w grupie badanej względem grupy kontrolnej (43,7% vs 17,4%).

Wyniki uzyskane w 24. tygodniu także wskazują na numeryczną przewagę grupy UPA 30 mg nad grupą DUPI 300 mg w zakresie częstości występowania odpowiedzi EASI-75, EASI-90, EASI-100. Różnicę istotną statystycznie osiągnięto dla EASI-90, EASI-100.

OCENA BEZPIECZŃSTWA: UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC; UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC

W trakcie trwającego 16. tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *Ad Up*.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 16. tygodniu kolejno w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC, PLC+BSC:

- **SAE:** 2,3%; 1,3%, 3,0%;
- **TEAE:** 66,7%, 72,4%, 62,7%;
- **AE prowadzące do przerwania leczenia:** 1,3, 1,3%, 2,3%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dla porównania UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC.

Najczęstszym **TEAE** był trądzik oraz zapalenie nosogardzieli. Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku trądziku (10% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 13,8% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 2% chorych – grupa PLC+BSC).

W czasie badania wśród AESI nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Pozostałe AESI wyszczególnione wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) to jest m.in. ciężkie zakażenia, zakażenie oportunistyczne, nowotwory złośliwe, neutropenia, limfopenia, zwiększone stężenie

kreatyniny w surowicy, zaburzenia czynności nerek, zdarzenia związane z uszkodzeniem wątroby, wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych. Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC: 6,1% vs 2,3%).

OCENA BEZPIECZŃSTWA: UPA 30 mg vs DUPI 300 mg

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg:

- AE prowadzącego do zgonu: 0,3% vs 0,0%;
- ciężkie TEAE: 2,9% vs 1,2%;
- ciężkie TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem: 1,1% vs 0,6%;
- TEAE o ciężkim nasileniu: 7,2% vs 4,1%;
- TEAE ogółem: 71,6% vs 62,8%;
- TEAE, dla których istnieje możliwość, że są związane z leczeniem: 44,0% vs 35,5%;
- AE prowadzące do przerwania leczenia: 2,0% vs 1,2%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych różnicę istotną statystycznie odnotowano dla TEAE ogółem oraz TEAE, dla których istnieje możliwość, że są związane z leczeniem (na niekorzyść upadacytynibu).

Profil bezpieczeństwa upadacytynibu w badaniu *Heads Up* był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach klinicznych (m.in. badaniu *Ad Up*). Nie zaobserwowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania UPA.

DŁUGOTERMINOWA OCENA BEZPIECZŃSTWA

W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa upadacytynibu wykorzystano wyniki łączne zebrane podczas fazy przedłużonej badania *Ad Up* tj. wyniki dla chorych kontynuujących leczenie UPA oraz chorych z grupy PLC zrandomizowanych w 16. tygodniu do grupy UPA. **Na podstawie zbiorczej analizy wyników nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem upadacytynibu.**

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- ciężkich zakażeń i gruźlicy;
- reaktywacji zakażeń wirusowych;
- nowotworów złośliwych oraz raka skóry niebędącego czerniakiem;
- nieprawidłowości hematologicznych;
- zaburzeń sercowo-naczyniowych;
- zwiększeniem parametrów lipidowych i aktywności aminotransferaz wątrobowych;
- żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

WNIOSKI

Wiele skutecznych terapii AZS nie jest w Polsce obecnie refundowanych, w związku z czym u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. W przypadku AZS konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i umożliwiać prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie.

Upadacytynib stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na brak wysoce skutecznych terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce upadacytynib może stanowić podstawowy lek w rozpatrywanej populacji chorych. Należy podkreślić iż FDA w 2018 roku przyznało UPA oznaczenie **terapii przełomowej (ang. Breakthrough Therapy Designation)** w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Decyzja ta została poparta pozytywnymi danymi z badań klinicznych II fazy [Abbvie 2018].

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność upadacytynibu we wnioskowanej populacji chorych uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq™. Upadacytynib wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁶ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

W załączniku 12.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (atopowe zapalenie skóry) oraz interwencji badanej (upadacytynibu). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, iż zarówno baza PubMed i Embase przeszukają zasoby bazy Medline w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline

i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla upadacytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy od 12 r.ż. na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego <i>Leczenie atopowego zapalenia skóry</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Upadacytynib w dawce 15 mg na dobę lub 30 mg na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq™</i> .	Inne niż wymienione
Komparatory ^{Błąd!} Nie zdefiniowano załączki.	<ul style="list-style-type: none"> • w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową • w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab. <p>Dupilumab w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Dupixent™</i> tj. w dawce początkowej 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tyg.</p>	Inne niż wymienione
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby oceniano za pomocą następujących skali np: <ul style="list-style-type: none"> • EASI; • IGA; • NRS; • SCORAD; • POEM; • stosowanie kortykosteroidów; • stosowanie terapii ratunkowych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁷	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁷ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 125 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 70 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 109 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

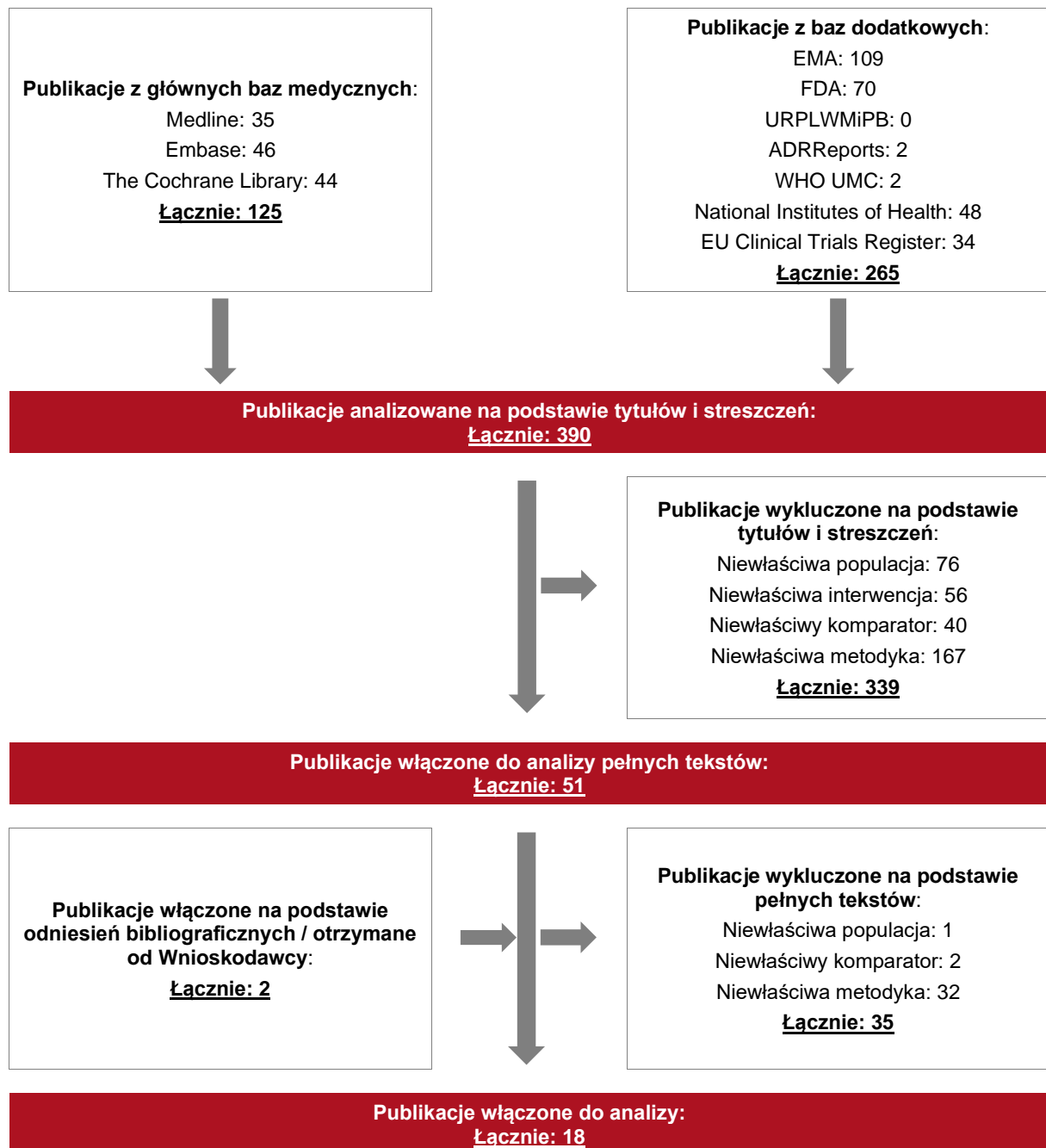
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 1..1.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (publikacje *Li 20201*, *Siegels 2021*, *Silverberg 2021*, *Zhang 2021*, *Kerschbaumer 2020*, *Nusbaum 2020*, oraz *Montilla 2019*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Cztery odnalezione przeglądy dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia UPA: przegląd *Li 2021* dotyczył ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w leczeniu AZS, *Kerschbaumer 2020* dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym, przegląd *Siegels 2021* dotyczył określenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego w przypadku AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, natomiast celem przeglądu *Silverberg 2021* było przeprowadzenie aktualnej analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego umiarkowanego do ciężkiego AZS w monoterapii oraz w skojarzeniu z terapią miejscową.

Celem przeglądu *Zhang 2021* było porównanie skuteczności inhibitorów JAK w leczeniu AZS.

Publikacja *Montilla 2019* dotyczyła podsumowania dostępnych dowodów dotyczących stosowania inhibitorów szlaku JAK/STAT w leczeniu łysienia plackowatego, AZS i bielactwa nabytego, natomiast celem publikacji *Nusbaum 2020* było dokonanie przeglądu dostępnych danych z badań klinicznych fazy II i III dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych małych cząsteczek i środków do stosowania miejscowego w AZS.

Odnalezione przeglądy poddano ocenie z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Spośród pięciu przeglądów trzy oceniono jako przeglądy o niskiej jakości (*Li 20201*, *Kerschbaumer 2020*, *Montilla 2019*), natomiast pozostałe 4 jako przeglądy o bardzo niskiej jakości (*Siegels 2021*, *Silverberg 2021*, *Zhang 2021*, *Nusbaum 2020*).

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.7 i 12.8

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:

- **Ad Up** (publikacja *Reich 2021*, *Silverberg 2021a*, dokument *EMA 2021*, poster *Simpson 2021_poster*⁹) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, fazy III. W badaniu chorzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy do stosowania miejscowego (dalej zwane BSC). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC.
- **Heads Up** (publikacje *Blauvelt 2021*, *Blauvelt 2021_poster*⁹) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, fazy IIIb porównujące skuteczność i bezpieczeństwo UPA 30 mg vs DUPI 300 mg.

W raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz dodatkowo wyniki w podgrupach, w których BSC i DUPI są komparatorami dla upadacytynibu. Wyniki dla podgrup uzupełniono w oparciu o *Dane od Wnioskodawcy*.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2* (publikacja *Guttman-Yassky 2021*), w których oceniono leczenie UPA w monoterapii w porównaniu z PLC. Z uwagi na brak możliwości stosowania terapii dodanej (mGKS, mIK) w ramieniu komparatora zdecydowano, że badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2* stanowiąc będą uzupełnienie analizy skuteczności i bezpieczeństwa UPA w monoterapii, a ich wyniki zostaną zaprezentowane w Załączniku 12.2 oraz 12.3.

Charakterystyka chorych

Populacja w badaniach *Ad Up* i *Heads Up* obejmowała chorych:

- dorosłych w wieku 18-75 lat (dodatkowo w badaniu *Ad Up* uczestniczyła młodzież w wieku 12-17 lat);
- z przewlekłym AZS określonym na podstawie kryteriów *Hanifina i Rajki*;
- z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego definiowanym jako spełnienie **wszystkich** poniższych kryteriów:
 - BSA $\geq 10\%$;
 - EASI ≥ 16 ;
 - vIGA-AD ≥ 3 ;
 - średni tygodniowy wynik wg WP-NRS ≥ 4 ;

⁹ Poster otrzymano od Wnioskodawcy.

- z niewystarczającą odpowiedzią na miejscowe kortykosteroidy **lub** miejscowe inhibitory kalcyneuryny udokumentowana 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia **lub** udokumentowanym wcześniejszym leczeniem systemowym (6 mies. przed rozpoczęciem badania)¹⁰.

Metodyka

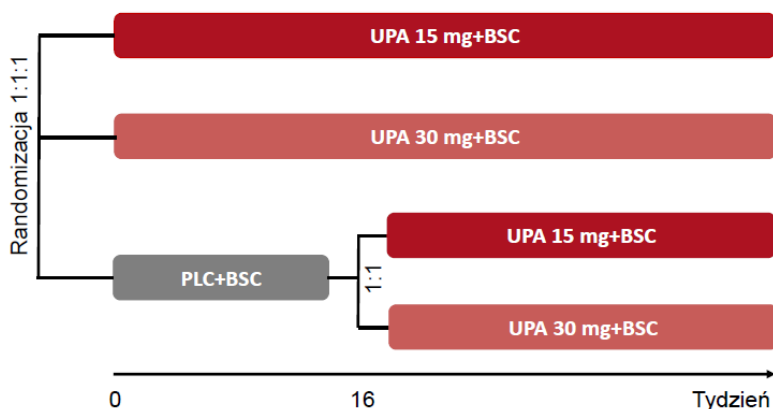
Chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia do badania *Ad Up* zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC i PLC + BSC – badanie główne (ang. *main study*, populacja ITT_M). Po włączeniu 810 chorych do badania głównego rozpoczęto rekrutację do badania uzupełniającego obejmującego młodzież (ang. *adolescent sub-study*, ITT_A). Rekrutację prowadzono aż do momentu, gdy do badania ogółem (ang. *overall study*) włączono łącznie 180 chorych w wieku młodzieńczym (badanie główne + badanie dodatkowe dot. młodzieży). W odnalezionych źródłach dostępne były wyniki dla populacji ITT_M (chorzy, którzy zostali włączeni do głównego badania), a także dla części punktów końcowych możliwe było również przedstawienie wyników dla podgrupy młodzieży z badania głównego (podgrupy <18 r.ż. z populacji ITT_M).

Badanie *Ad Up* składało się z 16. tygodni leczenia (fazy podwójnie zaślepionej) oraz od 16. tygodnia z fazy przedłużonej badania (podwójnie zaślepionej). Faza kontrolowana PLC + BSC trwała do 16. tygodni.

W 16 tyg. leczenia chorzy z grupy PLC +BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg +BSC lub UPA 30 mg +BSC. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA 15 mg +BSC i UPA 30 mg +BSC kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania z zachowaniem zaślepienia. Czas trwania przedłużenia badania przewidziano do 136. tygodni. W raporcie analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (16. tygodni) oraz dane dla zaślepionej, fazy przedłużonej (do 52. tygodni). Przebieg badania *Ad Up* zaprezentowano na poniższym rysunku.

¹⁰ Do badania *Heads Up* włączano również chorych z przeciwwskazaniami do leczenia miejscowymi kortykosteroidami np. ze względów bezpieczeństwa [Blauvelt 2021]. Z kolei do badania *Ad Up* nie kwalifikowano chorych, dla których leczenie miejscowymi kortykosteroidami było medycznie niewskazane [EMA 2021].

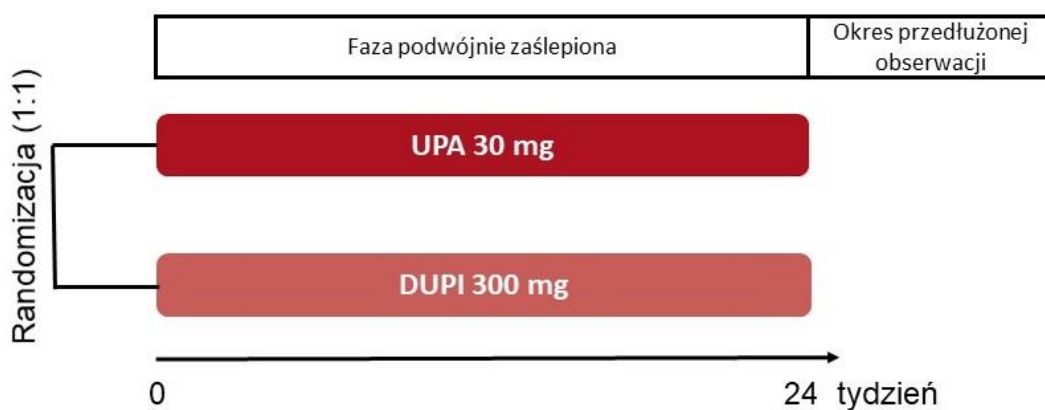
Rysunek 2.
Schemat badania *Ad Up*



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Reich 2021*. Schemat ten dotyczy zarówno badania głównego, jak i badania dodatkowego dla młodzieży

W badaniu *Heads Up* chorych zrandomizowano do grupy UPA 30 mg lub DUPI 300 mg. W raporcie przedstawiono wyniki dla 16. tygodni obserwacji, dla których zaplanowano analizę I. i II. rzędowych punktów końcowych. Dla części punktów końcowych dostępne były dane dla dłuższego okresu obserwacji tj. 24. tygodni.

Rysunek 3.
Schemat badania *Heads Up*



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Guttman-Yassky 2021*.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.9.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Ad Up (Reich 2021, Simpson 2021_poster)</i>	Badanie fazy III, randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Analiza pierwotna ¹¹ : 16 tyg. Faza przedłużona badania (zaślepienia): 52 tyg.	Chorzy od 12-75 r.ż. chorzy na przewlekłe AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	UPA 15 mg + BSC: N=300 UPA 30 mg + BSC: N=297 PLC+BSC: N=303	UPA 15 mg + BSC UPA 30 mg + BSC	PLC+BSC
						<p>BSC (mGKS/mlK) podawano zgodnie ze schematem ang. <i>step down</i> tzn. zakładającym redukcję dawki w sytuacji uzyskania odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> mGKS o średniej sile działania raz dziennie na obszary z aktywnymi zmianami przez max. 3 kolejne tyg.; mGKS/mlK o niskiej sile działania raz dziennie na obszarach cienkiej skóry lub na obszary, w których mGKS o średniej sile działania są uważane za niebezpieczne; po ustabilizowaniu zmian skórnych (brak zmian lub niewielkie zmiany) lub po 3 kolejnych tyg. stosowania mGKS o średniej sile działania (raz na dobę), mGKS o średniej sile działania należy zamienić na mGKS o małej sile działania (stosowane raz na dobę przez 7 dni), następnie przerwać leczenie. W przypadku wrażliwych miejsc na skórze, należy zmniejszyć dawkę mGKS/mlK, a następnie przerwać leczenie. 	

¹¹ Analiza pierwotna tj. analiza, dla której przeprowadzono wnioskowanie statystyczne w odniesieniu do I. i II. rzędowych punktów końcowych.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<ul style="list-style-type: none"> w przypadku nawrotu zmian skórnych lub ich utrzymywania się (o ile nie występują objawy miejscowej lub ogólnoustrojowej toksyczności mGKS) należy wznowić leczenie, stosując stopniowe zmniejszanie dawki jak opisano powyżej, aż do ustąpienia zmian. <p>Leczenie wspomagające:</p> <ul style="list-style-type: none"> łagodne emolienty; terapia ratunkowa, w tym m.in. inhibitory kalcyneuryny, kortykosteroidy, środki nawilżające na receptę lub środki nawilżające zawierające dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub filagryna. 	
<i>Heads Up (publikacje Blauvelt 2021, Blauvelt 2021_poster)</i>	Badanie fazy IIIb, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Analiza pierwotna: 16 tyg. Analiza dodatkowa: 24 tyg.	Dorośli chorzy na przewlekłe AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	UPA 30 mg: N=348 DUPI 300 mg: N=344	UPA 30 mg	DUPI 300 mg
						Leczenie wspomagające:	
						<ul style="list-style-type: none"> terapia ratunkowa definiowana jako dowolne miejscowe lub systemowe leczenie immunomodulujące. 	
<i>Measure Up 1, Measure</i>	Badanie fazy III, randomizowane,	Jadad: 5/5		Dorośli chorzy na przewlekłe AZS o	<i>Measure Up 1</i> UPA 15 mg: N=281	UPA 15 mg UPA 30 mg	PLC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Up 2 (Guttman-Yassky 2021)¹²</i>	wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		Analiza pierwotna ¹³ : 16 tyg. ¹⁴	nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	UPA 30 mg: N=285 PLC: N=281 <i>Measure Up 2</i> UPA 15 mg: N=276 UPA 30 mg: N=282 PLC: N=278	Leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> dwa razy dziennie bezbarwny emolient bez dodatku substancji czynnych przez co najmniej 7 dni przed włączeniem do badania i podczas badania do 16. tygodnia; terapia ratunkowa definiowana jako dowolne miejscowe lub systemowe leczenie immunomodulujące.¹⁵ 	

¹² Ze względu na fakt, iż *Measure Up 1* i *Measure Up 2* są badaniami bliźniaczymi, o zbieżnej metodyce, zdecydowano się na zbiorcze podsumowanie ich charakterystyki

¹³ Analiza pierwotna tj. analiza, dla której przeprowadzono wnioskowanie statystyczne w odniesieniu do I. i II. rzędowych punktów końcowych.

¹⁴ Oba badania obejmowały 35-dniowy okres przesiewowy, 16-tygodniowy podwójnie zaślepiony okres leczenia, zaślepiony okres przedłużenia do 260. Tygodnia oraz wizytę kontrolną po 30 dniach

¹⁵ Chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową, uznawano za niereagujących na leczenie.

3.6.3. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.9. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Szczegółowy opis skali stosowanych w do oceny nasilenia zmian chorobowych i jakości życia w przebiegu AZS przedstawiono w *APD Rinvoq™*.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność¹⁶					
EASI	Odpowiedź EASI-75 EASI-50 EASI-90 EASI-100	<i>Ad Up</i> <i>Heads Up</i> <i>Measure Up 1</i> <i>Measure Up 2</i>	<p>Mierzona jako odsetek chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75, EASI-90 lub EASI-100, tj. chorych, którzy osiągnęli poprawę o co najmniej 50%, 75%, 90% lub o 100% w skali EASI oceniającej obszar oraz nasilenie wyprysku atopowego.</p> <p><u>W ramach badania <i>Ad Up</i> oceniano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 w 16. tyg.; • drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 w 2., 4. tyg.; • EASI-90 w 4., 16. tyg.; • EASI-100 w 16. tyg. (wyłącznie UPA 30 mg). • dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-50 w 2. tyg. <p><u>W ramach badania <i>Heads Up</i> oceniano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 w 16. tyg.; • drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 w 2., tyg.; • EASI-90 w 16. tyg.; • EASI-100 w 16. tyg.; • dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 w 24. tyg.; • EASI-90 w 24. tyg.; 	Im wyższy odsetek chorych z odpowiedzią EASI, tym skuteczniejsze leczenie.	U chorych na AZS uzyskanie odpowiedzi EASI-75 lub EASI-90 uznaje się za istotny klinicznie punkt końcowy [EMA 2020]. Jako MCID dla EASI wskazuje się EASI-50, a także EASI-75 [NICE STA Dupilumab].

¹⁶ W badaniu *Ad Up* (publikacja Reich 2021) skuteczność i bezpieczeństwo oceniano podczas wizyt odbywających się w tygodniach 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20., 24., 32., 40. i 52. oraz co 12 tygodni między tygodniem 64 a 260.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych		<ul style="list-style-type: none"> EASI-100 w 24. tyg. 		
			<p>Procentowa zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych <u>drugorzędowym</u> punktem końcowym badania.</p>	<p>Im niższy wynik, tym mniejszy obszar zajęty przez wyprysk atopowy i/lub mniejsze nasilenie wyprysku atopowego, świadczące o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p>	<p>U chorych na AZS za istotną klinicznie zmianę na skali EASI przyjmuje się zmianę o 6,6 punktu [Schram 2012, CADTH 2012]</p>
Odpowiedź vIGA-AD		<p><i>Ad Up Measure Up 1 Measure Up 2</i></p>	<p>Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź vIGA-AD w 16. tygodniu badania był pierwszorzędnym punktem końcowym.</p> <p>Odpowiedź vIGA-AD zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) z redukcją o ≥ 2 punkty.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych z wynikiem 0 lub 1 wg skali vIGA-AD, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie [CADTH 2018], jednak skala została zwalidowana i ocenia ogólne nasilenie choroby, co ma najistotniejsze znaczenie dla chorego. Można zatem uznać, że punkt ten jest istotny klinicznie.</p>
WP-NRS	Odpowiedź WP-NRS	<p><i>Ad Up Heads Up Measure Up 1 Measure Up 2</i></p>	<p>Odsetek chorych, u których odnotowano poprawę o ≥ 4 pkt. w skali WP-NRS w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 1., 4. i 16. wśród chorych z wynikiem WP-NRS wynoszącym ≥ 4 na początku badania był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>Ad Up</i>.</p> <p>Poprawa wyniku wg WP-NRS w 16.i 4. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>Heads Up</i>, a odpowiedź w 24. tyg. dodatkowym punktem końcowym.</p>	<p>Im niższy wynik w skali numerycznej WP, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę w skali WP-NRS u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim uznaje się zmianę o 2-4 punkty [Yosipovitch 2019, CADTH 2018].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych	<i>Ad Up Heads Up</i>	<p>Chorzy oceniali nasilenie świądu za pomocą urządzeń elektronicznych, które zostały im wydane w czasie badań kwalifikujących do uczestnictwa w badaniu. Ocena codzienna miała miejsce do 16. tygodnia. Od 20. tygodnia ocena miała miejsce jedynie w czasie zaplanowanych wizyt.</p> <p>Był to drugorzędowy punkt końcowy badania <i>Ad Up</i>. W badaniu <i>Heads Up</i> zmiana wyniku wg WP-NRS w 1., 4. i 16. tyg. względem wartości początkowych była drugorzędowym punktem końcowym.</p>		
SCORAD	Zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych	<i>Ad Up Measure Up 1 Measure Up 2</i>	<p>W badaniu <i>Ad Up</i> zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych była dodatkowym punktem końcowym.</p>	<p>Im niższy wynik, tym mniejsze nasilenie wyprysku atopowego, świadczące o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p>	<p>Za MCID uznaje się zmianę o 8,7 pkt. [CADTH Dupilumab Report 2018].</p>
	Utrata odpowiedzi	<i>Ad Up</i>	<p>Wśród chorych, którzy osiągnęli odpowiedź vIGA-AD (tj. vIGA-AD=0/1) oraz odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu, oceniano częstość utraty odpowiedzi po 16. tygodniu. Utratę odpowiedzi definiowano jako zmianę wyniku o $\geq 50\%$ wg EASI (wzrost wyniku tj. pogorszenie choroby) względem 16. tygodnia oraz osiągnięcie wyniku wg vIGA-AD ≥ 2 po 16. tygodniu.</p>	<p>Im wyższa częstość utraty odpowiedzi tym niższa skuteczność leczenia.</p>	<p>U chorych na AZS uzyskanie odpowiedzi EASI-50 vIGA-AD uznaje się za istotny klinicznie punkt końcowy. W związku z powyższym utrata odpowiedzi jest również punktem istotnym klinicznie.</p>
	Średnia liczba dni wolnych od stosowania miejscowych kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75	<i>Ad Up</i>	<p>Punkt końcowy obliczany jako średnia liczba dni (lub mediana), w czasie których chory nie stosował kortykosteroidów miejscowo, przy jednoczesnym uzyskaniu odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu. Dni od rozpoczęcia systemowej terapii ratunkowej nie były uważane za dni wolne od mGKS.</p> <p>Był to drugorzędowy punkt końcowy badania.</p>	<p>Im większa liczba dni wolnych od stosowania kortykosteroidów miejscowych, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie, jednak brak konieczności stosowania kortykosteroidów miejscowych jest kluczowym punktem</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				kończącym dla chorego, gdyż świadczy o niewielkim nasileniu objawów. Można zatem uznać, że jest to punkt istotny klinicznie.
Czas do pierwszego odstawienia miejscowych kortykosteroidów (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z odpowiedzią EASI-75	<i>Ad Up</i>	Obliczany jako mediana czasu do zaprzestania stosowania kortykosteroidów miejscowo powyżej 7 dni z rzędu, przy jednoczesnym uzyskaniu odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu. Był to drugorzędowy punkt końcowy badania.	Im krótszy czas do uzyskania tego punktu końcowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie, jednak czas do zakończenia stosowania kortykosteroidów miejscowych jest kluczowym punktem końcowym dla chorego, gdyż świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów. Można zatem uznać, że jest to punkt istotny klinicznie.
Częstość stosowania terapii ratunkowej	<i>Ad Up</i> <i>Heads Up</i>	W badaniu <i>Ad Up</i> oceniana jako odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej. Terapię ratunkową stosowano, jeśli u chorego nie osiągnięto poprawy w wyniku EASI od początku badania o co najmniej 50% na dwóch kolejnych wizytach (od 4. do 24. tygodnia). Od 24. do 52. tygodnia terapia ratunkowa była dozwolona jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi EASI-50 podczas jakiegokolwiek z wizyt. W badaniu <i>Heads Up</i> oceniana jako odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej. Terapię ratunkową, definiowano jako dowolne miejscowe lub systemowe leczenie immunomodulujące AZS zastosowane w dowolnym momencie (według uznania badacza). Chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, uznawano za niereagujących na leczenie po rozpoczęciu terapii ratunkowej.	Im niższy odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie, jednak brak konieczności stosowania terapii ratunkowej jest kluczowym punktem końcowym dla chorego, gdyż świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów. Można zatem uznać, że jest to punkt istotny klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Częstość występowania zaostrzenia choroby		<i>Ad Up</i> <i>Measure Up 1</i> <i>Measure Up 2</i>	Zaostrzenie choroby definiowano jako klinicznie istotne pogorszenie wyniku wg EASI tj. wzrost o $\geq 6,6$ pkt względem wartości początkowej. Punkt ten mierzono wśród chorych z EASI $\leq 65,4$ pkt. na początku badania. W badaniu <i>Ad Up</i> przedstawiono częstość występowania braku zaostrzenia choroby. W badaniach <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i> przedstawiono częstość występowania zaostrzenia choroby.	Im wyższy odsetek chorych, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	U chorych na AZS za istotną klinicznie zmianę na skali EASI przyjmuje się zmianę o 6,6 punktu [Schram 2012, CADTH 2018]
Jakość życia	DLQI/CDLQI=0/1	<i>Ad Up</i> <i>Measure Up 1</i> <i>Measure Up 2</i>	Liczba chorych, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w kwestionariuszu DLQI/CDQI w 16. tygodniu badania był dodatkowym punktem końcowym badania.	Im niższe wyniki DLQI/CDLQI tym wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie. Im wyższa częstość występowania DLQI=0 lub 1 tym wyższa skuteczność leczenia.	W przypadku ogólnych stanów zapalnych skóry zmianę wyniku DLQI o co najmniej 4 punkty uważa się za minimalną różnicę istotną klinicznie [Reich 2021]. Wynik 0-1 pkt. oznacza brak wpływu zmian skórnych na życie chorego [Neneman-Hirsch 2011]. W związku z powyższym osiągnięcie wyniku 0-1 pkt należy uznać za punkt istotny klinicznie.
	Poprawa wg DLQI	<i>Measure Up 1</i> <i>Measure Up 2</i>	Poprawę definiowano jako redukcję wyniku o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych. Częstość występowania poprawy wg DLQI oceniano u chorych ≥ 16 r.ż. z wynikiem ≥ 4 pkt. wg DLQI na początku badania.		
	HADS-A <8 oraz HADS-D <8	<i>Ad Up</i> <i>Measure Up 1</i> <i>Measure Up 2</i>	Liczba chorych, którzy osiągnęli wynik HADS-A <8 oraz HADS-D <8 w 16. tygodniu badania był dodatkowym punktem końcowym badania.	Im niższe wyniki tym mniejsze cierpienie chorych a tym samym skuteczniejsze leczenie. Im wyższa częstość występowania wyniku HADS-A <8 oraz HADS-D <8 tym skuteczniejsze leczenie.	Wynik HADS-A i HADS-D równy 8 jest punktem odcięcia do określenia obecności lęku i depresji u chorych. [NICE STA Dupilumab]. Objawy lęku i depresji stanowią istotne dla chorego obszary choroby, które wpływają na jakość życia. Poprawa jakości życia jest

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					kluczowym punktem końcowym dla chorego, gdyż świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów. Można zatem uznać, że jest to punkt istotny klinicznie.
Poprawa wyniku wg ADerm		Measure Up 1 Measure Up 2	<p>W badaniach <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i> mierzono odsetek chorych osiągających poprawę nasilenia bólu wg ADerm-SS, poprawę w domenie snu, stanu emocjonalnego i codziennych aktywności wg ADerm-IS oraz poprawę łącznego wyniku objawów (TSS-7) wg ADerm-SS.</p> <p>Poprawę <u>nasilenia bólu skóry</u> wg ADerm-SS definiowano jako ≥ 4-punktową (MCID) poprawę (redukcję wyniku) w domenie oceniającej ból skóry. Punkt ten oceniano u chorych z wynikiem ≥ 4 w domenie oceniającej ból wg ADerm-SS na początku badania.</p> <p>Poprawę wg ADerm-IS w domenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>snu</u> definiowano jako poprawę (redukcję wyniku) o ≥ 12 pkt. (MCID) w porównaniu z wartością początkową. Punkt ten oceniano u chorych z wynikiem ≥ 12 w domenie snu wg ADerm-IS na początku badania; • <u>stanu emocjonalnego</u> definiowano jako poprawę (redukcję wyniku) o ≥ 11 pkt. (MCID) w porównaniu z wartością początkową. Punkt ten oceniano u chorych z wynikiem ≥ 11 w domenie stanu emocjonalnego wg ADerm-IS na początku badania; • <u>codziennych aktywności</u> definiowano jako poprawę (redukcję wyniku) o ≥ 14 pkt. (MCID) w porównaniu z wartością początkową. Punkt ten oceniano u chorych z wynikiem ≥ 14 w domenie codziennych aktywności wg ADerm-IS na początku badania. <p>Poprawę łącznego wyniku objawów (TSS-7) wg ADerm-SS definiowano jako poprawę (redukcję) wyniku wg ADerm-SS TSS-7 o ≥ 28 (MCID). Punkt ten mierzono u</p>	Im mniejszy wynik wg ADerm-SS i ADerm-IS tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniu mierzono poprawę definiowaną jako zmianę wyniku o wartość odpowiadającą wartości MCID. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			chorych z wynikiem ≥ 28 wg ADerm-SS TSS-7 na początku badania.		
	Poprawa wg POEM	Measure Up 1 Measure Up 2	Poprawę (redukcję) całkowitego wyniku wg POEM definiowano jako poprawę o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych. Punkt ten mierzono u chorych z wynikiem ≥ 4 pkt. wg POEM na początku badania.	Im mniejszy wynik wg POEM tym wyższa skuteczność leczenia.	Zmiana wyniku wg POEM wynosząca 3,4 pkt. jest uważany za MCID [Guttman-Yassky 2021].
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo		Ad Up Heads Up Measure Up 1 Measure Up 2	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <p>1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <p>3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>5. – śmiertelny.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniu <i>Ad Up</i> poza częstością występowania AE oceniano odsetek chorych, którzy spełnili kryteria potencjalnie istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych dotyczących badań laboratoryjnych (tj. stopień ≥ 3 NCI CTCAE oraz wzrost stopnia NCI CTCAE w stosunku do wartości wyjściowych).</p> <p>W badaniu <i>Heads Up</i> oceniano częstość występowania AE.</p>		

3.6.4. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [ChPL Rinvoq™, EMA 2021];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2021];
- 1 publikację FDA [FDA 2021];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 rekrutujące oraz 2 aktywne, nie rekrutujące. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.4.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq™] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.12);
- jako nadrzędne źródło danych traktowano publikacje pełnotekstowe, a następnie dokument EMA (*Assessment Report*). Ekstrahowano wyniki z dokumentu EMA jeśli zawierały dodatkowe dane dla dodatkowych punktów końcowych zdefiniowanych *a priori* w protokole do badania, których nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej;
- ekstrahowano punkty końcowe zdefiniowane *a priori* w protokole do badania. Dodatkowo ekstrahowano wyniki dla punktów końcowych nie ustalonych *a priori* jeśli dotyczyły najdłuższych, dostępnych okresów obserwacji tj. wyniki z badania *Heads Up* dla 24 tygodni;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* według których, wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Odstąpiono od tej zasady w przypadku punktów końcowych, które zostały zdefiniowane *a priori* w kilku punktach czasowych np. w badaniu *Ad Up* odpowiedź EASI-75 w 2., 4. i 16. tyg. leczenia;
- w badaniu *Ad Up* kateryczne punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel skorygowanej o czynniki początkowe tj. wynik wg vIGA-AD (3 vs 4) oraz wiek (młodość vs dorosły). W badaniu *Heads Up* również zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją wg vIGA-AD (3 vs 4). W ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami (parametr RD w %) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania, przy czym samodzielnie dokonano obliczeń parametrów NNH/NTT w oparciu o opublikowany parametr RD. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Jeśli autorzy przedstawili wyłącznie wartość *p-value* wówczas zaprezentowano jej wartość odstępując od samodzielnych obliczeń parametrów RD ze względu na możliwe rozbieżności dot. istotności statystycznej (jeśli podano jedynie informację czy wynik jest

istotny statystycznie również zastosowano to podejście). Jedynie w przypadku braku parametru RD oraz wartości *p-value* dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów tj. RD, OR wykorzystując program RevMan 5.3 tj. dla dodatkowych punktów końcowych;

- dla fazy przedłużonej badania *Ad Up* (ocena skuteczności) nie ekstrahowano wyników dla grupy, która stosowała 16. tyg. PLC+BSC, a następnie została zrandomizowana do grupy leczonej UPA tj. PLC + BSC → UPA 15 mg + BSC oraz PLC + BSC → UPA 30 mg + BSC. Zgodnie z zasadą opisaną powyżej w analizie przedstawiono bowiem wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji tj. dla grupy kontynuującej leczenie UPA. Z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa dostępne były jedynie wyniki łączne, dla chorych leczonych PLC + BSC w czasie 16. tygodni, a następnie zrandomizowanych do grupy UPA+BSC oraz chorych kontynuujących stosowanie UPA po 16. tygodniu (PLC + BSC → UPA+BSC oraz UPA+BSC → UPA+BSC);
- w badaniu *Ad Up* analizę podstawową dla zmiennych dychotomicznych stanowiła analiza NRI-C (ang. *Non-Responder Imputation*), przy czym analizy OC (ang. *observed cases*) i MI (ang. *multiple imputation*) stanowiły analizy dodatkowe (wrażliwości). W raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla analizy podstawowej, za wyjątkiem sytuacji jeśli nie opublikowano jej wyników (wówczas wskazywano wyniki analizy OC i MI). Należy przy tym podkreślić, iż wyniki uzyskane dla wszystkich analiz były zbieżne;
- w badaniu *Ad Up* analizę podstawową dla zmiennych ciągłych stanowiła analiza MMRM (ang. *mixed models repeated measures*). W raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla analizy podstawowej (wyniki uzyskane dla pozostałych analiz były zbieżne);
- BSC stanowi komparator dla UPA w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W związku z powyższym poza wynikami dla populacji ITT_M z badania *Ad Up*, dla punktów końcowych związanych z częstością występowania odpowiedzi wg EASI oraz vIGA-AD w 16. tygodniu przedstawiono również wyniki dla młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ITT_M o nasileniu umiarkowanym (nie dysponowano wynikami dla populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym, należy jednak zauważyć że chorzy dorośli stanowili zdecydowaną większość populacji ITT_M). Wyniki dla pozostałych podgrup wyodrębnionych np. ze względu na region, zostały zaprezentowane w postaci *forest-plot* opublikowanych w dokumencie *EMA 2021* w Załączniku 12.1.
- DUPI stanowi komparator dla UPA w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym poza wynikami dla populacji ITT z badania *Heads Up*, dla punktów końcowych związanych z częstością odpowiedzi wg EASI w 16. i 24 tyg. przedstawiono również wyniki dla chorych z AZS o ciężkim;

- nie ekstrahowano danych dla analizy zbiorczej obejmującej badanie *Ad Up* oraz badania nie włączone do niniejszej analizy m.in. *Measure Up 1* i *Measure Up 2* przedstawionych w dokumencie *EMA 2021*;
- ze względu na fakt, że badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2* nie spełniają kryterium komparatora zdecydowano o przedstawieniu wyników z ww. badań w załączniku 12.2 i 12.3, ponieważ stanowią one dane uzupełniające dot. skuteczności i bezpieczeństwa UPA w monoterapii. Pomimo, że są to badania bliźniacze, odstąpiono od przeprowadzenia ich metaanalizy, ze względu na brak możliwości odtworzenia analizy statystycznej autorów badania, która zakładała zastosowanie korekty podczas obliczenia parametrów względnych dla zmiennych dychotomicznych;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości *n* (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość *n* zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.11.

W badaniach *Ad Up*, *Heads Up*, *Measure Up 1* i *Measure Up 2* w związku z losowym przydziałem chorych do grup, oraz randomizacją przeprowadzoną centralnie ryzyko błędu wynikającego z selekcji oceniono jako niskie. Ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem dla obu ocenianych badań również określono jako niskie.

W związku z przedstawieniem wyników dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych we wszystkich ocenianych badaniach oraz zaślepieniem badaczy i personelu ośrodków na przydział leczenia, ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych oraz związanego z raportowaniem określono jako niskie.

Nie zidentyfikowano innego rodzaju błędów, w związku z czym ryzyko występowania innych błędów systematycznych również określono jako niskie dla obu badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Ad Up* oraz *Heads Up* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie ¹⁷	Ocena ryzyka błędu
	<i>Ad Up</i>		<i>Heads Up</i>		<i>Measure Up 1, Measure Up 2</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA-AD (3 lub 4), regionu geograficznego (USA, Puerto Rico, Kanada lub Japonia lub Chiny lub pozostałe regiony) oraz wieku (młodzież lub dorośli).	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zrandomizowani do grup stosunku 1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA-AD (3 lub 4) oraz wieku (< 40, ≥40 do 65, ≥ 65 lat).	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA-AD (3 lub 4), regionu geograficznego (USA, Portoryko lub Kanada vs Japonia vs Chiny vs inny region dla <i>Measure Up 1</i> ; USA, Portoryko lub Kanada vs inny region dla <i>Measure Up 2</i>) oraz grupy wiekowej (młodzież vs dorośli).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. <i>interactive response technology</i>).	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. <i>interactive response technology</i>).	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. <i>interactive response technology</i>).	Niskie ryzyko błędu

¹⁷ Ponieważ *Measure Up 1* i *Measure Up 2* są badaniami bliźniaczymi, o zbieżnej metodyce, zdecydowano o przedstawieniu zbiorczej oceny obu badań

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie ¹⁷	Ocena ryzyka błędu
	<i>Ad Up</i>		<i>Heads Up</i>		<i>Measure Up 1, Measure Up 2</i>	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Chorzy, badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Ośrodki badawcze i uczestnicy pozostali zaślepieni na przydział leczenia przez czas trwania badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Ośrodki badawcze i uczestnicy pozostali zaślepieni na przydział leczenia przez czas trwania badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu	Badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu	Badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie ¹⁷	Ocena ryzyka błędu
	<i>Ad Up</i>		<i>Heads Up</i>		<i>Measure Up 1, Measure Up 2</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ¹⁸ . Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Wskaźnik ukończenia badania był wysoki (ponad 90% chorych ukończyło 16-tyg. okres obserwacji).	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ¹⁸ . Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Wskaźnik ukończenia badania był wysoki (ponad 90% chorych ukończyło 16-tyg. okres obserwacji).	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ¹⁸ . Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

¹⁸ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W badaniu *Ad Up* kategorię punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji całkowitej analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel skorygowanej o czynniki początkowe tj. wynik wg vIGA-AD (3 vs 4) oraz wiek (młodzież vs dorośli). W badaniu *Heads Up* również zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją wg vIGA-AD (3 vs 4). W ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami (parametr RD) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania, przy czym samodzielnie dokonano obliczeń parametrów NNH/NNT w oparciu o opublikowany parametr RD. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów publikacji do obliczenia RD. Autorzy przedstawili wartości RD dla wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Samodzielne obliczanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Jedynie w przypadku braku zarówno wartości parametru RD, dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów tj. RD wykorzystując program RevMan 5.3 np. dla dodatkowych punktów końcowych oraz oceny bezpieczeństwa.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku wg EASI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji

przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

W analizie przedstawiono również częstość zdarzeń skorygowaną o ekspozycję na lek wyrażoną w postaci pacjentolat (zdarzenia/100 pacjentolat). Parametr ten uwzględnia zarówno liczbę chorych w badaniu jak i czas uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego wyniosła 8,0 zdarzeń/100 pacjentolat. Oznacza to, iż 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 100 chorych w czasie 1 roku ekspozycji na lek lub 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 50 chorych w czasie 2 lat ekspozycji na lek.

4. Ocena skuteczności UPA+BSC vs BSC podstawie badania *Ad Up*

W populacji chorych na atopowe zapalenie skóry analiza skuteczności UPA+BSC w porównaniu z PLC + BSC została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Ad Up* (EMA 2021, Reich 2021, Silverberg 2021a, Simpson 2021_poster). Do badania kwalifikowano dorosłych (18-75 r.ż.) oraz młodzież (12-17 r.ż.) z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rozpoznanym za pomocą kryteriów *Hanifina* i *Rajki*. W badaniu analizowano skuteczność upadacytynibu w 2 różnych dawkach tj. 15 mg oraz 30 mg.

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dla analizy pierwotnej (ang. *primary analysis*), którą przeprowadzono po zakończeniu 16. tygodni obserwacji w celu testowania hipotezy ang. *superiority* tzn. hipotezy zakładającej uzyskanie lepszych rezultatów dla grupy leczonej upadacytynibem. W raporcie zaprezentowano również wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji tj. 52 tygodni (data odcięcia: 18 grudnia 2020 roku).

W ramach oceny skuteczności przedstawiono dane długookresowe wyłącznie dla grupy chorych, którzy w ramach przedłużenia badania kontynuowali terapię UPA. Nie przedstawiono natomiast danych dla grupy PLC+BSC, która po 16 tygodniu rozpoczęła terapię UPA (PLC + BSC →UPA 15 mg + BSC oraz PLC + BSC →UPA 30 mg + BSC).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)

Analiza pierwotna dot. skuteczności obejmowała populację ITT_M (chorzy, którzy zostali włączeni do głównego badania).

W populacji ITT_M chorzy <18 r.ż. stanowili w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC oraz PLC + BSC odpowiednio ok. 13%, ok. 12% oraz ok. 13%.

Dla analizy pierwotnej przedstawiono wyniki analiz podstawowych tj. analizy NRI-C w przypadku zmiennych dychotomicznych (tj. kategoriowych punktów końcowych takich jak odpowiedź EASI-75 czy EASI-90) oraz analizy MMRM dla zmiennych ciągłych (tj. punktów końcowych zdefiniowanych jako zmiana wyniku względem wartości początkowych).

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu;
 - odpowiedź vIGA-AD w 16. tygodniu.
- **drugorzędowych:**
 - odpowiedź EASI-75 w 4. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-90 w 4. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu¹⁹;
 - zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tyg.:
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 4. tygodniu;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 1. tygodniu;
 - zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych.
- **dodatkowych:**
 - odpowiedź EASI-50 w 2. tygodniu;
 - średnia liczba dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu;
 - czas do pierwszego odstawienia miejscowych kortykosteroidów (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu;
 - stosowanie terapii ratunkowej;
 - zaostrzenie choroby;
 - jakość życia.

Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

¹⁹ II. rzędowy punkt końcowy jedynie dla UPA 30 mg

4.1.1. EASI

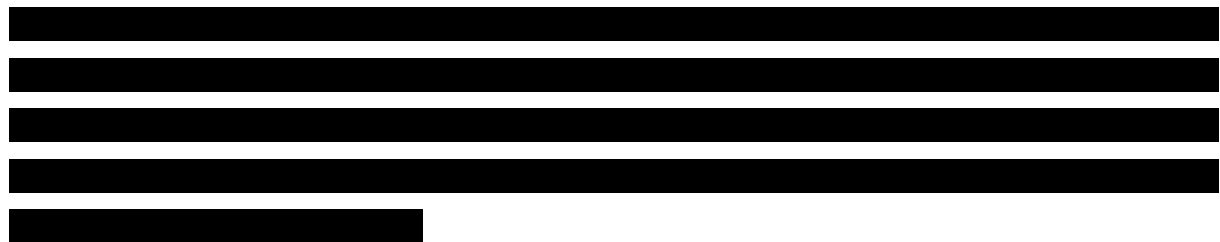
4.1.1.1. Odpowiedź EASI

Populacja ITT_M

W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała **istotnie statystycznie i klinicznie** częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 65%, 77% i 26%).

Istotną statystycznie przewagę UPA+BSC nad PLC + BSC (dla obydwu dawek UPA) osiągnięto dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj. odpowiedzi EASI-75 w 2., 4. tygodniu oraz odpowiedzi EASI-90 w 4. i 16. tygodniu. W przypadku UPA 30 mg + BSC drugorzędowym punktem końcowym była również odpowiedź EASI-100, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (22,6% vs 1,3%).

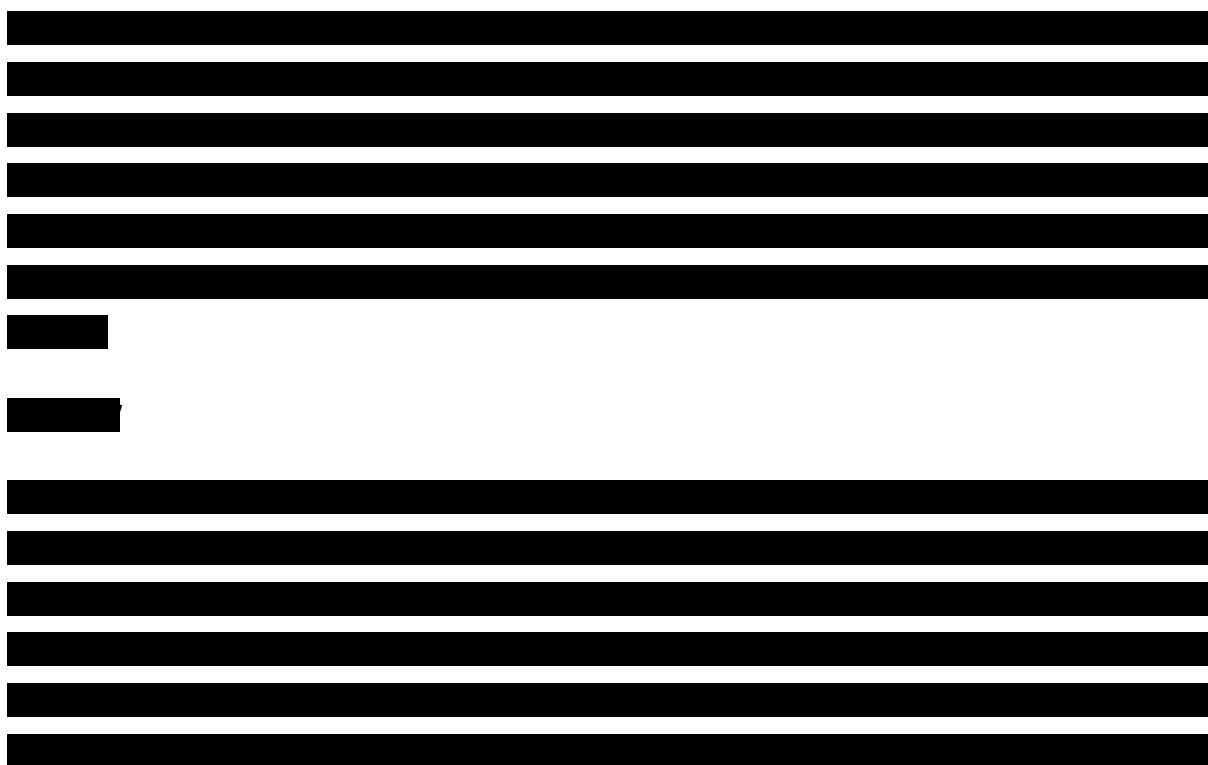
Uzyskane wyniki wskazują na szybką poprawę w zakresie ustępowania zmian skórnych u chorych leczonych upadacytynibem. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2. tyg. leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA+BSC niż w grupie PLC + BSC i wyniosła 31,0% (UPA 15 mg + BSC), 44,1% (UPA 30 mg + BSC) i 6,9% (PLC+BSC).



Zgodnie z wykresem przedstawiającym częstość występowania odpowiedzi EASI-75 oraz EASI-90 w poszczególnych tygodniach leczenia w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC obserwowano szybki wzrost częstości występowania odpowiedzi do 4. tygodnia, która nadal wzrastała między 4. a 12. tyg. i utrzymywała się aż do 16 tyg. (Rysunek 4, Rysunek 5).

Autorzy publikacji nie przedstawili osobnych wyników dla chorych między 12 i 17 r.ż., jednakże wskazali, iż skuteczność UPA+BSC w tej populacji była zbieżna z wynikami dla populacji ogólnej.





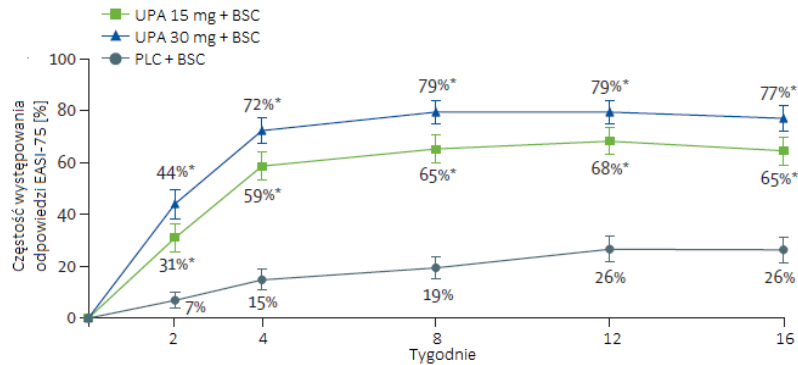
Szczegółowe dane znajdują się w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tabela 6.
Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź EASI-75										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	EASI-75	194 (64,7)	300	80 (26,3)	304	38,1 (30,8; 45,4)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	4 tyg.	ITT_M	EASI-75	176 (58,7)	300	45 (14,8)	304	43,8 (37,0; 50,5)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
	2 tyg.			93 (31,0)	300	21 (6,9)	304	24,0 (18,1; 29,9)	5 (4; 6)	TAK; p<0,0001
Odpowiedź EASI-50										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Odpowiedź EASI-90										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	EASI-90	128 (42,7)	300	40 (13,2)	304	29,5 (22,8; 36,3)	4 (3; 5)	TAK; p<0,0001

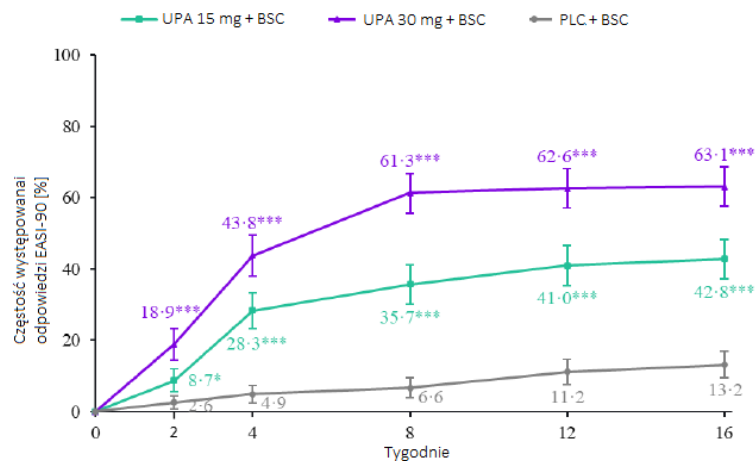
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź EASI-90										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	EASI-90	187 (63,0)	297	40 (13,2)	304	49,9 (43,3; 56,4)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	4 tyg.	ITT_M		130 (43,8)	297	15 (4,9)	304	38,8 (32,8; 44,8)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
Odpowiedź EASI-100										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	EASI-100	67 (22,6)	297	4 (1,3)	304	21,2 (16,3; 26,1)	5 (4; 7)	TAK; p<0,0001

Rysunek 4.
Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania Ad Up (populacja ITT_M)



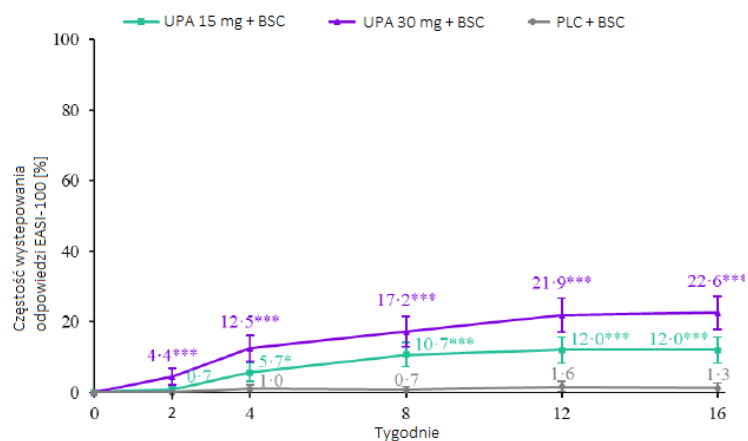
Źródło: Reich 2021, *p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

Rysunek 5.
Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Reich 2021, *p<0,01; ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

Rysunek 6.
Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Reich 2021, p<0,01; ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.1.1.2. Zmiana wyniku wg EASI

Populacja ITT_M

Wyniki dotyczące odpowiedzi EASI w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC zostały dodatkowo poparte średnią zmianą wyniku wg EASI w stosunku do wartości wyjściowej.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania w 2 tyg. różnica średnich (LSMD) między grupami UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC wyniosła -57,6% (95% CI -61,4; -53,9) oraz -65,9% (95%: -69,6; -62,1) między grupami UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC. Różnice te świadczą o istotnej statystycznie przewadze UPA+BSC nad PLC + BSC tzn. wyższej skuteczności w zakresie ustępowania zmian skórnych. Przewaga upadacytynibu względem BSC utrzymywała się do 16 tyg. leczenia, w którym średnia różnica między grupami wyniosła -32,1% (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC) oraz -41,5% (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC). Różnica ta również była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Średnia procentowa zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%]								
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	-78,0 (-74,1; -81,9)	275	-45,9 (-41,6; -50,1)	206	-32,1 (-26,9; -37,4)	TAK p<0,0001
Badanie (publikacja)	OBS		UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%]								
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	-87,3 (-83,4; -91,2)	276	-45,9 (-41,6; -50,1)	206	-41,5 (-36,2; -46,7)	TAK p<0,0001

4.1.2. vIGA-AD

4.1.2.1. Odpowiedź vIGA-AD

Populacja ITT_M

W 16. tygodniu odpowiedź vIGA-AD (pierwszorzędowy punkt końcowy dot. ogólnego nasilenia AZS, definiowany jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych), występowała **istotnie statystycznie i klinicznie** częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 40%, 59% i 11%).

Zgodnie z wykresem przedstawiającym częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD w poszczególnych tygodniach leczenia w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC obserwowano wzrost częstości występowania odpowiedzi do 4. tygodnia, która nadal wzrastała między 4. a 12. tyg. i utrzymywała się aż do 16 tyg. (Rysunek 7).





















Młodzież

W 16. tygodniu odpowiedź vIGA-AD występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 31%, 65% i 8%).

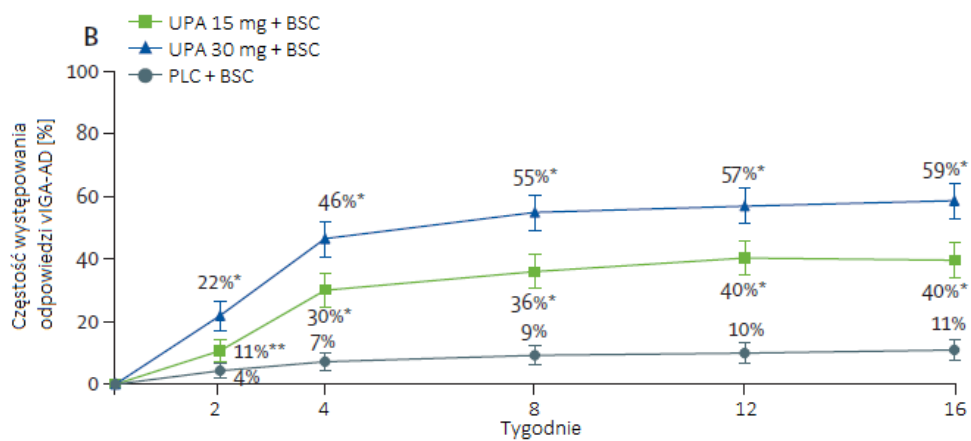
Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź vIGA-AD										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	vIGA-AD	119 (39,7)	300	33 (10,9)	304	28,5 (22,1; 34,9)	4 (3; 5)	TAK; p<0,0001
										
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (< 18 r.ż.)		12 (30,8)	39	3 (7,5)	40	23,3 (6,6; 39,9)*	5 (3; 16)	TAK
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź vIGA-AD										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	vIGA-AD	174 (58,6)	297	33 (10,9)	304	47,6 (41,1; 54,0)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
										
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (< 18 r.ż.)		24 (64,9)	37	3 (7,5)	40	57,4 (40,0; 74,8)*	2 (2; 3)	TAK

*obliczono samodzielnie

Rysunek 7.
Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania *Ad Up* (populacja ITT_M)



Źródło: Reich 2021, *p<0,001; **p<0,01 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.1.3. WP-NRS

4.1.3.1. Poprawa wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty

W populacji ITT_M w 16. tygodniu poprawa wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 52%, 64% i 15%).

Na wcześniejszym etapie badania tj. w 4. tygodniu również odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy UPA+BSC nad PLC + BSC (dla obu dawek UPA). Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS w 4. tyg. była zbliżona do wyników uzyskanych w 16. tyg. Częstość występowania odpowiedzi w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC oraz PLC + BSC wyniosła kolejno ok. 52%, 66% i 15%.

Uzyskane wyniki wskazują na szybką poprawę w zakresie ustępowania świądu w wyniku stosowania upadacytynibu. Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS w 1. tyg. leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA+BSC niż w grupie PLC + BSC i wyniosła ok. 12% (UPA 15 mg + BSC), ok. 19% (UPA 30 mg + BSC) i 3% (PLC+BSC).

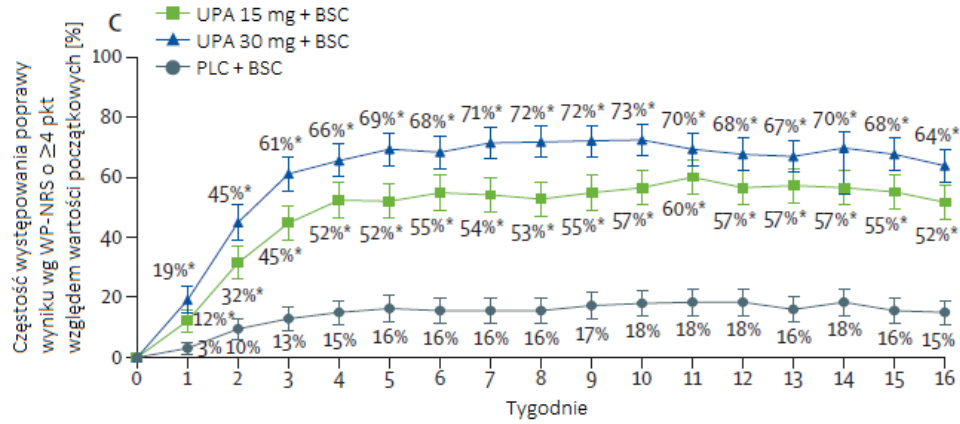
Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt.										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt.	149 (51,7)	288	44 (15,0)	294	36,8 (29,7; 43,8)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
	4 tyg.			151 (52,4)	288	44 (15,0)	294	37,4 (30,4; 44,3)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
	1 tydz.			35 (12,2)	288	9 (3,1)	294	9,2 (4,9; 13,4)	11 (8; 21)	TAK; p<0,0001
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt.										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	186 (63,9)	291	44 (15,0)	294	48,8 (41,9; 55,7)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
	4 tyg.			191 (65,6)	291	44 (15,0)	294	50,6 (43,8; 57,3)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
	1 tydz.			56 (19,2)	291	9 (3,1)	294	16,2 (11,3; 21,1)	7 (5; 9)	TAK; p<0,0001

Rysunek 8.

Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie badania *Ad Up* (populacja ITT_M)



Źródło: Reich 2021, * $p < 0,001$ (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.1.3.2. Zmiana wyniku wg WP-NRS

W populacji ITT_M w 16. tyg. różnica średnich (LSMD) między grupami UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC wyniosła -33,1 (95%: -24,4; -41,7) oraz między grupami UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC -41,8 (95%: -33,1; -50,5). Różnice te świadczą o istotnej statystycznie przewadze upadacytynibu w skojarzeniu z BSC nad BSC tzn. wyższej poprawie w zakresie nasilenia objawów świądu.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%] – analiza MMRM								
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	-58,1 (-52,1; -64,2)	260	-25,1 (-18,5; -31,6)	184	-33,1 (-24,4; -41,7)	TAK p<0,0001
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%] – analiza MMRM								
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	-66,9 (-60,7; -73,0)	247	-25,1 (-18,5; -31,6)	184	-41,8 (-33,1; -50,5)	TAK p<0,0001

*na podstawie średniej tygodniowe

4.1.4. Stosowanie miejscowych kortykosteroidów

4.1.4.1. Średnia liczba dni wolnych od mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu

W populacji ITT_M średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16 tyg. była **istotnie statystycznie** wyższa w grupie UPA 15 mg + BSC (33,5 dni) oraz UPA 30 mg + BSC (47,5 dni) w porównaniu z grupą kontrolną (7,9 dni).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	33,5 (35,3)*	300	7,9 (19,1)**	304	TAK; p<0,0001
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	47,5 (38,4)***	297	7,9 (19,1)**	304	TAK; p<0,0001

4.1.4.1. Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu

W populacji ITT_M co najmniej połowa chorych z grupy UPA 30 mg + BSC oraz UPA 15 mg + BSC nie stosowała miejscowych kortykosteroidów z jednoczesną odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. przez kolejno 57 dni oraz 26 dni. Z kolei w grupie PLC + BSC mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. wyniosła 0.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Mediana	N	Mediana	N	
Mediana liczby dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	26	300	0	304	b/d
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Mediana	N	Mediana	N	
Mediana liczby dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	57	297	0	304	b/d

4.1.4.1. Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu

W populacji ITT_M średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16 tyg. była wyższa w grupie UPA 15 mg + BSC (40 dni) oraz UPA 30 mg + BSC (56 dni) w porównaniu z grupą kontrolną (10 dni).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	40 (b/d)	300	10 (b/d)	304	b/d
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	56 (b/d)	297	10 (b/d)	304	b/d

4.1.4.1. Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu

W populacji ITT_M mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16 tyg. była dłuższa w grupie UPA 15 mg + BSC (31 dni) oraz UPA 30 mg + BSC (69 dni) w porównaniu z grupą kontrolną (0 dni).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Mediana	N	Mediana	N	
Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	31	300	0	304	b/d
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	69	297	0	304	b/d

4.1.4.2. Czas do pierwszego odstawienia mGKS

W populacji ITT_M mediana czasu do pierwszego odstawienia mGKS (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z jednoczesną odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. była **istotnie statystycznie** krótsza w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC niż w grupie kontrolnej. Mediana ta w grupie UPA 15 mg wyniosła 88 dni, w grupie UPA 30 mg 57 dni, natomiast w grupie BSC nie została osiągnięta.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tabela 15.
Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	
Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	88 (73; n/o)*	300	n/o (120; n/o)*	304	TAK; p<0,0001
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	
Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	ITT_M	57 (41; 59)*	297	n/o (120; n/o)*	304	TAK; p<0,0001

*Stwierdzono rozbieżności między wartością median wskazanych na wykresie *Figure 4* a opisem wyników w tekście publikacji. Biorąc pod uwagę przebieg krzywej jako dane prawidłowe uznano te opisane w tekście

4.1.5. Terapia ratunkowa

4.1.5.1. Częstość stosowania terapii ratunkowej

W populacji ITT_M terapię ratunkową stosowano, jeśli u chorego nie osiągnięto poprawy w wyniku EASI od początku badania o $\geq 50\%$ na dwóch kolejnych wizytach (od 4. do 24. tygodnia).

Częstość stosowania jakiegokolwiek terapii ratunkowej wyniosła w grupie BSC 25,7%, w grupie UPA 15 mg 5,3% oraz w grupie UPA 30 mg 5,4%. Różnica między grupą BSC a UPA 15 mg oraz UPA 30 mg była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej UPA). Do najczęściej stosowanych terapii ratunkowych zarówno w grupach badanych jak i grupie kontrolnej należały miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Częstość stosowania terapii ratunkowej na podstawie badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania terapii ratunkowej											
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Jakakolwiek terapia ratunkowa	ITT_M	16 (5,3)	300	78 (25,7)	304	0,16 (0,09; 0,29)	-0,20 (-0,26; -0,15)	5 (4; 7)	TAK
		Miejskowe kortykosteroidy o dużej sile działania		14 (4,7)	300	71 (23,4)	304	0,16 (0,09; 0,29)	-0,19 (-0,24; -0,13)	6 (5; 8)	TAK
		Inne terapie miejscowe		0 (0,0)	300	1 (0,3)	304	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biologiczna terapia systemowa		0 (0,0)	300	2 (0,7)	304	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Immunomodulująca terapia systemowa (niebiologiczna)		3 (1,0)	300	15 (4,9)	304	0,19 (0,06; 0,68)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
		Inna terapia systemowa		1 (0,3)	300	1 (0,3)	304	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fototerapia		0 (0,0)	300	1 (0,3)	304	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Częstość stosowania terapii ratunkowej											
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Jakakolwiek terapia ratunkowa	ITT_M	16 (5,4)	297	78 (25,7)	304	0,16 (0,09; 0,29)	-0,20 (-0,26; -0,15)	5 (4; 7)	TAK
		Miejskowe kortykosteroidy o dużej sile działania		13 (4,4)	297	71 (23,4)	304	0,15 (0,08; 0,28)	-0,19 (-0,24; -0,14)	6 (5; 8)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Inne terapie miejscowe		0 (0,0)	297	1 (0,3)	304	0,14 (0,003; 6,98)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biologiczna terapia systemowa		0 (0,0)	297	2 (0,7)	304	0,14 (0,009; 2,21)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Immunomodulująca terapia systemowa (niebiologiczna)		2 (0,7)	297	15 (4,9)	304	0,13 (0,03; 0,58)	-0,04 (-0,07; -0,02)	25 (15; 50)	TAK
		Inna terapia systemowa		1 (0,3)	297	1 (0,3)	304	1,02 (0,06; 16,44)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fototerapia		0 (0,0)	297	1 (0,3)	304	0,14 (0,003; 6,98)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*obliczenia własne, autorzy publikacji nie przedstawili wartości parametru RD ani *p-value*

4.1.6. Zaostrzenie choroby

4.1.6.1. Częstość występowania braku zaostrzenia choroby

W badaniu *Ad Up* mierzono częstość występowania zaostrzenia choroby definiowanego jako klinicznie istotne pogorszenie wyniku wg EASI tj. wzrost o $\geq 6,6$ pkt względem wartości początkowej. Zgodnie z protokołem punkt ten mierzono wśród chorych z EASI $\leq 65,4$ pkt. na początku badania.

W czasie 16. tygodniu leczenia u 98,7% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC, 99,3% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC oraz u 87,1% chorych w grupie PLC + BSC stwierdzono brak zaostrzenia choroby. Różnica między grupą badaną (dla obu dawek UPA) i kontrolną była istotna statystycznie na korzyść upadacytynibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Częstość występowania braku zaostrzenia choroby

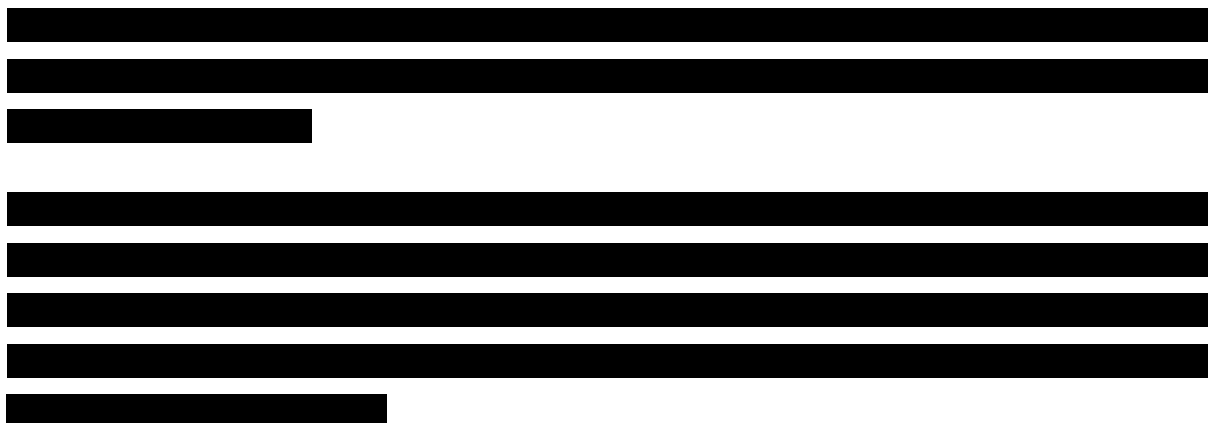
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		IS**
				%	N	%	N	
Częstość występowania braku zaostrzenia choroby								
<i>Ad Up (Simpson 2021_poster)</i>	16 tyg.	Brak zaostrzenia choroby	Chorzy z EASI $\leq 65,4$ pkt. na początku badania	98,7	b/d*	87,1	b/d*	TAK; $p < 0,001$
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		IS
				%	N	%	N	
Częstość występowania braku zaostrzenia choroby								
<i>Ad Up (Simpson 2021_poster)</i>	16 tyg.	Brak zaostrzenia choroby	Chorzy z EASI $\leq 65,4$ pkt. na początku badania	99,3	b/d*	87,1	b/d*	TAK; $p < 0,001$

*w protokole badania określono, że częstość występowania zaostrzenia choroby (dodatkowy punkt końcowy) będzie mierzona wśród z EASI $\leq 65,4$ pkt. na początku badania. W abstrakcie nie podano liczby chorych, dla której mierzono ten punkt końcowy.

**odstąpiono od obliczeń parametrów względnych. Jeśli autorzy przedstawili wyłącznie wartość *p-value* wówczas zaprezentowano jej wartość odstępując od samodzielnych obliczeń parametrów RD ze względu na możliwe rozbieżności dot. istotności statystycznej. Jedynie w przypadku braku parametru RD oraz wartości *p-value* dokonywano samodzielnych obliczeń.





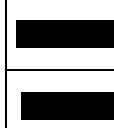
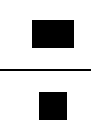
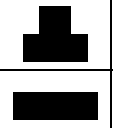
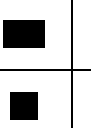
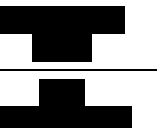
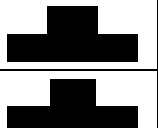


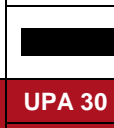



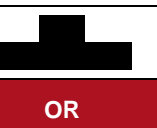

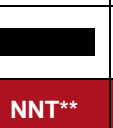





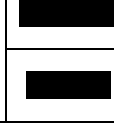
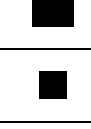
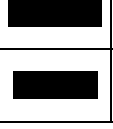
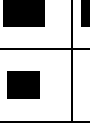

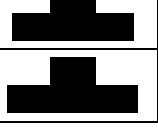
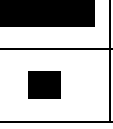


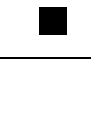

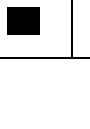


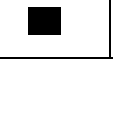
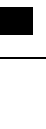
4.1.7. Jakość życia chorych

4.1.7.1. Wynik HADS-A/HADS-D

The table content is completely redacted with black bars.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania wyniku HADS-A <8 oraz HADS-D <8

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Wynik HADS-A/HADS-D											
											
											
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT** (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
Wynik HADS-A/HADS-D											
											
											













































*obliczone samodzielnie

4.1.7.2. Wynik DLQI/CDLQI

The table content is completely redacted with black bars.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania wyniku DLQI/CDLQI=0 lub 1

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
DLQI/CDLQI											
											
											
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
DLQI/CDLQI											
											
											

*obliczenia własne

4.2. Faza przedłużona badania (do 52. tygodni)

W poniższych rozdziałach dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono wyniki dla analizy podstawowej (NRI-C), za wyjątkiem sytuacji jeśli nie opublikowano jej wyników (wówczas wskazywano wyniki analizy OC i MI, co odpowiednio opatrzone opisem).

W ramach oceny skuteczności przedstawiono dane długookresowe wyłącznie dla grupy chorych, którzy w ramach przedłużenia badania kontynuowali terapię UPA.

Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

4.2.1. EASI

4.2.1.1. Odpowiedź EASI

Populacja ITT_M

Skuteczność upadacytynibu oceniona w 16. tygodniu badania utrzymywała się do 52. tygodnia fazy przedłużonej.

W populacji ITT_M w 52. tygodniu częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła odpowiednio 50,8% oraz 69,0% (analiza podstawowa NRI-C).

Młodzież

U chorych poniżej 18 r.ż. częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła kolejno 73,5% oraz 85,7% (analiza podstawowa OC). Wyniki dla analizy MI były zbieżne.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tabela 20.
Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja [^]	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
Odpowiedź EASI – analiza NRI-C					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a^{***}, EMA 2021)</i>	52 tyg.	ITT_M	EASI-75	152 (50,8)	300
Odpowiedź EASI – analiza OC*					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	EASI-75	25 (73,5)	34
		ITT_M	EASI-90	128 (52,7)	243
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		17 (50,0)	34
		ITT_M	EASI-100	41 (16,9)	243
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		2 (5,9)	34
Odpowiedź EASI – analiza MI**					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	EASI-75	22 (56,4)	39
<i>Ad Up (Silverberg 2021a^{***}, EMA 2021)</i>		ITT_M	EASI-90	113 (37,7)	300
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		14 (35,9)	39
<i>Ad Up (Silverberg 2021a^{***}, EMA 2021)</i>		ITT_M	EASI-100	39 (13,0)	300
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		2 (5,1)	39
Odpowiedź EASI – analiza NRI-C					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a^{***}, EMA 2021)</i>	52 tyg.	ITT_M	EASI-75	205 (69,0)	297
Odpowiedź EASI – analiza OC*					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	EASI-75	30 (85,7)	35
		ITT_M	EASI-90	167 (65,5)	255
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		24 (68,6)	35
		ITT_M	EASI-100	74 (29,0)	255
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		10 (28,6)	35

Odpowiedź EASI – analiza MI**					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	EASI-75	28 (75,7)	37
<i>Ad Up (Silverberg 2021a***, EMA 2021)</i>		ITT_M	EASI-90	165 (55,6)	297
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		22 (59,5)	37
<i>Ad Up (Silverberg 2021a***, EMA 2021)</i>		ITT_M	EASI-100	70 (23,6)	297
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		9 (24,3)	37

*OC (ang. *observed cases*)

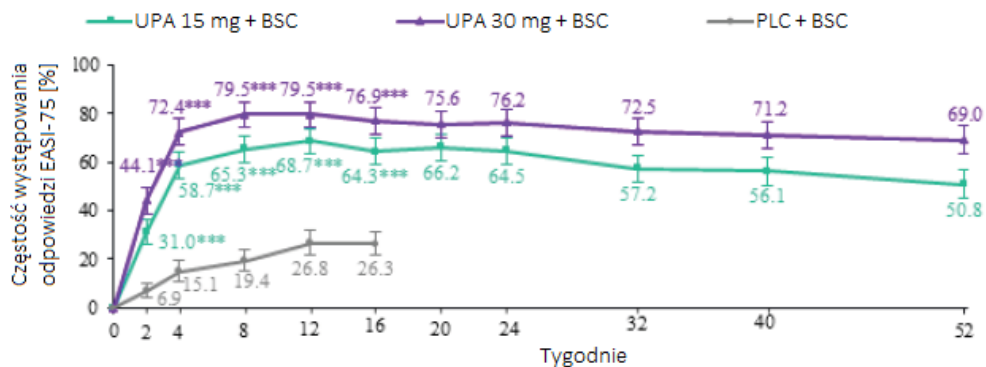
**MI (ang. *multiple imputation*)

*** w publikacji *Silverberg 2021a* przedstawiono wyłącznie %

^Dla analizy OC: N=chorzy ITT z głównej części badania (ITT_M), dla których dostępne były wyniki pomiarów klinicznych (do momentu zakończenia leczenia) w 52. tyg. Dla analizy NRI-C oraz MI: N=chorzy ITT z głównej części badania (ITT_M)

Rysunek 9.

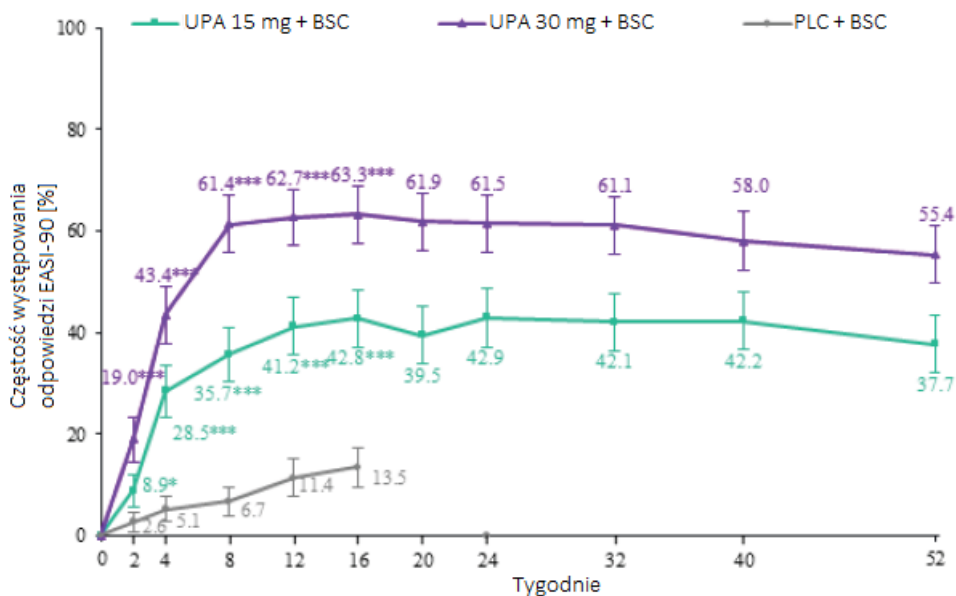
Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Silverberg 2021a, ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

Rysunek 10.

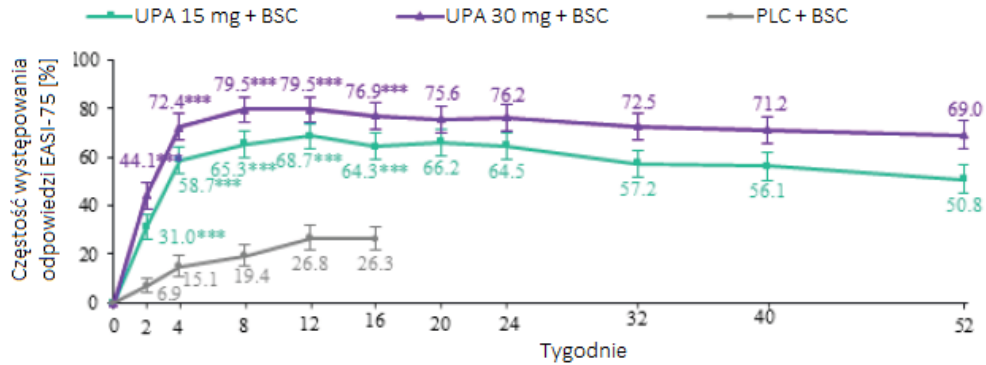
Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Silverberg 2021a, *p<0,01; ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

Rysunek 9.

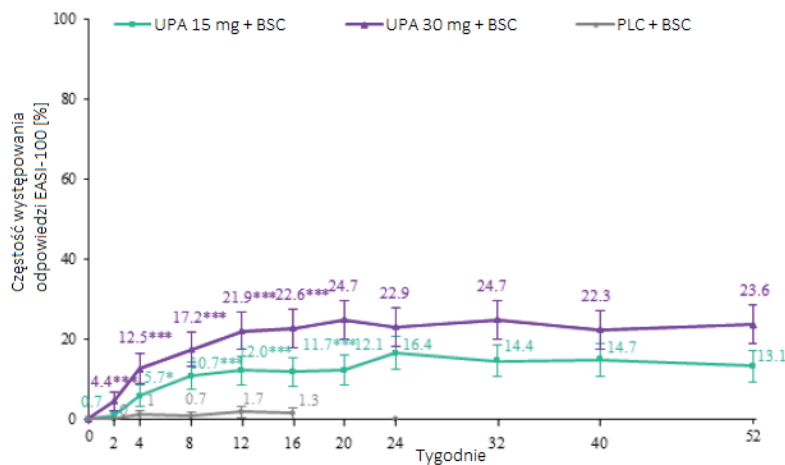
Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Silverberg 2021a, ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

Rysunek 11.

Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Silverberg 2021a, *p<0,01; ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.2.1.2. Zmiana wyniku wg EASI

Populacja ITT_M

W 52. tygodniu wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg EASI wyniosła -67,7 (95% CI: -71,0; -64,3) w grupie UPA 15 mg + BSC oraz -77,4 (95% CI: -80,8; -74,0) w grupie UPA 30 mg + BSC. W czasie badania obserwowano utrzymywanie się wartości LSM do 52 tyg.

Młodzież

Zbieżne wyniki do populacji ITT_M uzyskano również w podgrupie chorych od 12. do 18 r.ż. W 52. tygodniu wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg EASI wyniosła -76,73 (SE: 3,797) w grupie UPA 15 mg + BSC oraz -88,33 (SE: 3,657) w grupie UPA 30 mg + BSC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Średnia procentowa zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC	
			LSM (95% CI lub SE)	N
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%] – analiza MMR				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	ITT_M	-67,7 (-71,0; -64,3)	300
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-76,73 (3,797)	29
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC	
			LSM (95% CI lub SE)	N
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%] – analiza MMR				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	ITT_M	-77,4 (-80,8; -74,0)	297
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-88,33 (3,657)	32

4.2.2. vIGA-AD

4.2.2.1. Odpowiedź vIGA-AD

Populacja ITT_M

Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD (vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) w 52. tygodniu wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC (analiza NRI-C).

Młodzież

Zbieżne wyniki do populacji ITT_M uzyskano w podgrupie młodzieży. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD wyniosła w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC kolejno 38,2% i 54,3% (analiza OC), 30,8% i 45,9% (analiza MI).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
Odpowiedź vIGA-AD – analiza NRI-C					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a**, EMA 2021)</i>	52 tyg.	ITT	vIGA-AD	101 (33,5)	300
Odpowiedź vIGA-AD – analiza OC					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	vIGA-AD	13 (38,2)	34
Odpowiedź vIGA-AD – analiza MI					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	vIGA-AD	12 (30,8)	39
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
				n (%)	N
Odpowiedź vIGA-AD – analiza NRI-C					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a**, EMA 2021)</i>	52 tyg.	ITT	vIGA-AD	134 (45,2)	297
Odpowiedź vIGA-AD – analiza OC					
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	vIGA-AD	19 (54,3)	35

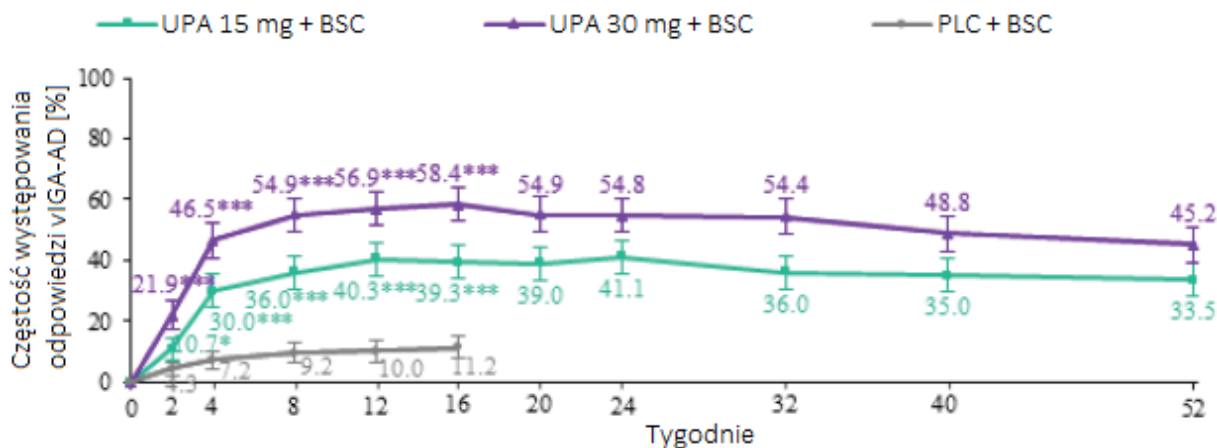
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
Odpowiedź vIGA-AD – analiza MI					
<i>Ad Up</i> (EMA 2021)	52 tyg.	Młodzież (od 12, do <18 r.ż.)	vIGA-AD	17 (45,9)	37

*Dla analizy OC: N=chorzy ITT z głównej części badania (ITT_M), dla których dostępne były wyniki pomiarów klinicznych (do momentu zakończenia leczenia) w 52. tyg. Dla analizy NRI-C oraz MI: N=chorzy ITT z głównej części badania (ITT_M)

** w publikacji *Silverberg 2021a* przedstawiono wyłącznie %

Rysunek 12.

Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up* (populacja ITT_M)



Źródło: *Silverberg 2021a*, *p<0,01; ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.2.3. WP-NRS

4.2.3.1. Częstość występowania poprawy wyniku WP-NRS o ≥ 4 pkt.

Populacja ITT_M

Częstość występowania poprawy wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu w 52. tygodniu wyniosła 45,3% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 57,5% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Młodzież

Częstość występowania poprawy wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu w 52. tygodniu wyniosła 54,5% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 61,3% w grupie UPA 30 mg + BSC dla analizy OC, a także 47,2% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 54,5% w grupie UPA 30 mg + BSC dla analizy MI.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 23.

Częstość występowania poprawy wyniku WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up*

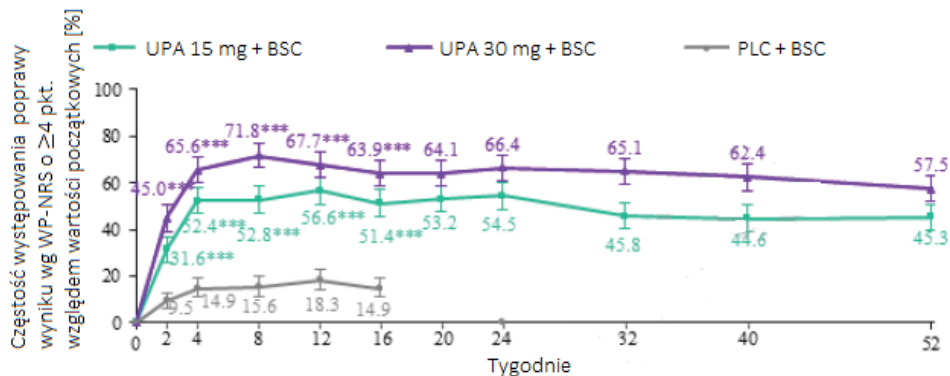
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza NRI-C					
<i>okAd Up</i> (<i>Silverberg 2021a*</i> , <i>EMA 2021</i>)	52 tyg.	ITT	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	130 (45,3)	288
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza OC					
<i>Ad Up</i> (<i>EMA 2021</i>)	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	18 (54,5)	33
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza MI					
<i>Ad Up</i> (<i>EMA 2021</i>)	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	17 (47,2)	36
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza NRI-C					
<i>Ad Up</i> (<i>Silverberg 2021a*</i> , <i>EMA 2021</i>)	52 tyg.	ITT	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	167 (57,5)	291

Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza OC					
<i>Ad Up</i> (EMA 2021)	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	19 (61,3)	31
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. – analiza MI					
<i>Ad Up</i> (EMA 2021)	52 tyg.	Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	Poprawa WP-NRS o ≥ 4 pkt.	18 (54,5)	33

*w publikacji *Silverberg 2021a* przedstawiono wyłącznie %

Rysunek 13.

Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT_M)



Źródło: Silverberg 2021a, ***p<0,001 (UPA+BSC vs PLC+BSC)

4.2.3.2. Częstość występowania wyniku WP-NRS=0 lub 1

Populacja ITT_M

Częstość występowania wyniku WP-NRS=0 lub 1 wyniosła w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC odpowiednio 35,6% i 48,8% (analiza OC). Dla analizy MI odsetek ten wyniósł 28,4% (grupa UPA 15 mg + BSC) oraz 40,6% (grupa UPA 30 mg + BSC).

Młodzieży

U chorych od 12. do <18 r.ż. wynik WPI-NRS osiągnęło 20,6% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 40,6% w grupie UPA 30 mg + BSC w przypadku analizy OC, a także 16,2% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 35,3% w grupie UPA 30 mg + BSC w przypadku analizy MI.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania wyniku WP-NRS=0 lub 1 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
WP-NRS=0 lub 1 – analiza OC					
Ad Up (EMA 2021)	52 tyg.	ITT_M	WP-NRS=0/1	85 (35,6)	239
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		7 (20,6)	34
WP-NRS=0 lub 1 – analiza MI					
	52 tyg.	ITT_M	WP-NRS=0/1	84 (28,4)	296

<i>Ad Up</i> (EMA 2021)		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		6 (16,2)	37
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
				n (%)	N
WP-NRS=0 lub 1 – analiza OC					
<i>Ad Up</i> (EMA 2021)	52 tyg.	ITT_M	WP-NRS=0/1	120 (48,8)	246
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		13 (40,6)	32
WP-NRS=0 lub 1 – analiza MI					
<i>Ad Up</i> (EMA 2021)	52 tyg.	ITT	WP-NRS=0/1	119 (40,6)	293
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)		12 (35,3)	34

*Dla analizy OC: N=chorzy z głównej części badania (ITT_M), dla których dostępne były wyniki pomiarów klinicznych (do momentu zakończenia leczenia) w 52. tyg. Dla analizy NRI-C oraz MI: N=chorzy z populacji ITT_M

4.2.3.3. Zmiana wyniku wg WP-NRS

Populacja ITT_M

W 52. tygodniu wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg WP-NRS wyniosła -39,0 (95% CI: -45,6; -32,5) w grupie UPA 15 mg + BSC oraz -54,5 (95% CI: -61,1; -48,0) w grupie UPA 30 mg + BSC. W czasie badania obserwowano utrzymywanie się wartości LSM do 52 tyg.

Młodzieży

W 52. tygodniu wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg WP-NRS wyniosła -27,98 (SE: 11,165) w grupie UPA 15 mg + BSC oraz -61,94 (SE: 10,894) w grupie UPA 30 mg + BSC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC	
			Średnia (95% CI lub SE)	N
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%] – analiza MMRM				
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	ITT_M	-39,0 (-45,6; -32,5)	288

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC	
			Średnia (95% CI lub SE)	N
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-27,98 (11,165)	29
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC	
			Średnia (95% CI lub SE)	N
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%] – analiza MMRM				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	ITT_M	-54,5 (-61,1; -48,0)	291
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-61,94 (10,894)	31

4.2.1. SCORAD

4.2.1.1. Zmiana wyniku wg SCORAD

Populacja ITT_M

W populacji ITT_M obserwowano redukcję nasilenia zmian mierzoną wg SCORAD w 52. tygodniu względem wartości początkowych – o 52,14% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz o 63,38% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Młodzież

Również w podgrupie młodzieży obserwowano redukcję nasilenia zmian mierzoną wg SCORAD w 52. tygodniu względem wartości początkowych – o -54,77% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz o -72,78% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Średnia procentowa zmiana wyniku wg SCORAD w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *Ad Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC	
			LSM (SE)	N
Zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych [%] – analiza MMR				
<i>Ad Up (EMA 2021)</i>	52 tyg.	ITT_M	-52,14 (2,356)	226
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-54,77 (4,518)	31

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 15 mg + BSC	
			LSM (SE)	N
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA 30 mg + BSC	
			LSM (SE)	N
Zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych [%] – analiza MMR				
<i>Ad Up (EMA2021)</i>	52 tyg.	ITT_M	-63,38 (2,438)	231
		Młodzież (od 12. do <18 r.ż.)	-72,78 (4,456)	32

4.2.2. Utrata odpowiedzi

Wśród chorych, którzy osiągnęli odpowiedź vIGA-AD oraz odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu, oceniano częstość utraty odpowiedzi po 16. tygodniu. Utratę odpowiedzi zdefiniowano jako zmianę wyniku o $\geq 50\%$ wg EASI (wzrost wyniku tj. pogorszenie choroby) względem 16. tygodnia oraz osiągnięcie wyniku wg vIGA-AD ≥ 2 po 16. tygodniu.

Do 52. tygodnia niewielki odsetek chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu utracił odpowiedź na leczenie. W czasie fazy przedłużonej odpowiedź utraciło 7,0% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 2,9% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Częstość utraty odpowiedzi po 16. tygodniu na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg + BSC	
		n (%)	N
Utrata odpowiedzi*			
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	8 (7,0%)	115
Badanie (publikacja)	OBS	UPA 30 mg + BSC	
		n (%)	N
Utrata odpowiedzi*			
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	5 (2,9%)	171

*w przypadku analizy tego punkt końcowego odpowiedź definiowano jako vIGA-AD=0 lub 1 z redukcją wyniku vIGA-AD o ≥ 2 pkt. w 16. tygodniu względem wartości początkowych z jednoczesną odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [EMA 2021]

4.2.3. Terapia ratunkowa

4.2.3.1. Częstość stosowania terapii ratunkowej

W populacji m_ITT w czasie fazy przedłużonej terapię ratunkową rozpoczęło 15,0% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 8,1% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Częstość stosowania terapii ratunkowej na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
				n* (%)	N
Częstość stosowania terapii ratunkowej					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	ITT_M	Terapia ratunkowa	45 (15,0)	300
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
				n* (%)	N
Częstość stosowania terapii ratunkowej					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	ITT_M	Terapia ratunkowa	24 (8,1)	297

*n obliczono na podstawie % podanego w publikacji

5. Ocena skuteczności UPA vs DUPI na podstawie badania *Heads Up*

W populacji chorych na atopowe zapalenie skóry analiza skuteczności UPA w porównaniu z DUPI została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *Heads Up* (publikacja *Blauvelt 2021, Blauvelt 2021*). Do badania kwalifikowano dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rozpoznanym za pomocą kryteriów *Hanifina* i *Rajki*. W badaniu analizowano skuteczność upadacytynibu w dawce 30 mg i dupilumabu w dawce 300 mg. Wyniki z badania *Heads Up* przedstawiono dla populacji ITT.

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:²⁰

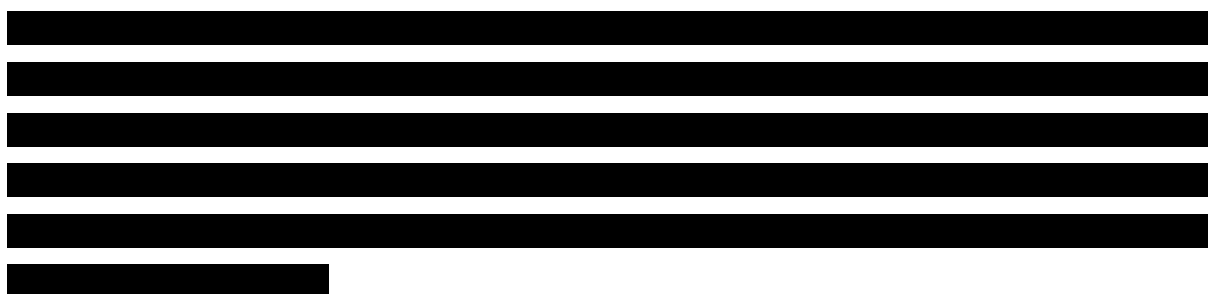
- **pierwszorzędowych:**
 - odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu;
- drugorzędowych²¹:
 - zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
 - odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu;
 - zmiana wyniku wg WP-NRS w 4. tygodniu względem wartości początkowych;
 - odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu;
 - zmiana wyniku wg WP-NRS w 1. tygodniu względem wartości początkowych;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. w 16. tyg. względem wartości początkowych u chorych z WP-NRSS ≥ 4 pkt. na początku badania;
- dodatkowych:
 - odpowiedź EASI-75 w 24. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-90 w 24. tygodniu;
 - odpowiedź EASI-100 w 24. tygodniu;
 - poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. w 24. tyg. względem wartości początkowych u chorych z WP-NRSS ≥ 4 pkt. na początku badania;

²⁰ W badaniu zastosowano hierarchiczną strategię testowania dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, w kolejności od najwyższej wagi do najniższej.

²¹ Punkty końcowe ułożone w kolejności od najwyższej do najniższej wagi.










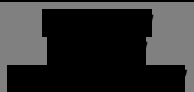








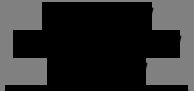

















- stosowanie terapii ratunkowej.

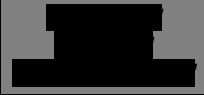








Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.



Szczegółowe dane znajdują się w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania *Heads Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź EASI-75										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	24 tyg.	ITT	EASI-75	223 (64,1)*	348	205 (59,6)*	344	4,49 (-2,74; 11,72) **	n/d	NIE
										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	ITT		247 (71;0)	348	210 (61;0)	344	10,0 (2,9; 17,0)	10 (6; 35)	TAK; p=0,006
										
										
Odpowiedź EASI-90										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	24 tyg.	ITT	EASI-90	193 (55,5)*	348	164 (47,7)*	344	7,8 (0,4; 15,2)**	13 (7; 278)	TAK
										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	ITT		211 (60,6)	348	133 (38,7)	344	21,8 (b/d)	5 (n/o)	TAK; p<0,001

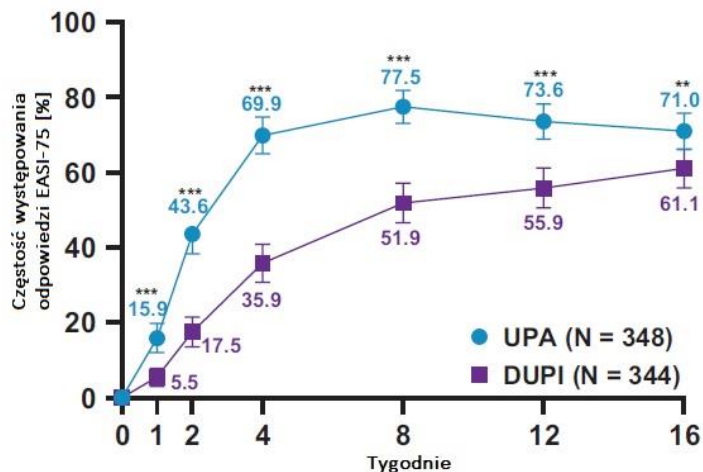
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
										
Odpowiedź EASI-100										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	24 tyg.	ITT	EASI-100	95 (27,3)*	348	45 (13,1)*	344	14,2 (8,3; 20,1)**	8 (5; 13)	TAK
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	ITT		97 (27,9)	348	26 (7,6)	344	20,3 (b/d)	5 (n/o)	TAK; p<0,001

*obliczone na podstawie % wskazanego w publikacji

**obliczenie własne. Zgodnie z zasadą ekstrakcji jedynie w przypadku braku parametru RD w publikacji dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów wykorzystując program RevMan 5.3.

Rysunek 14.

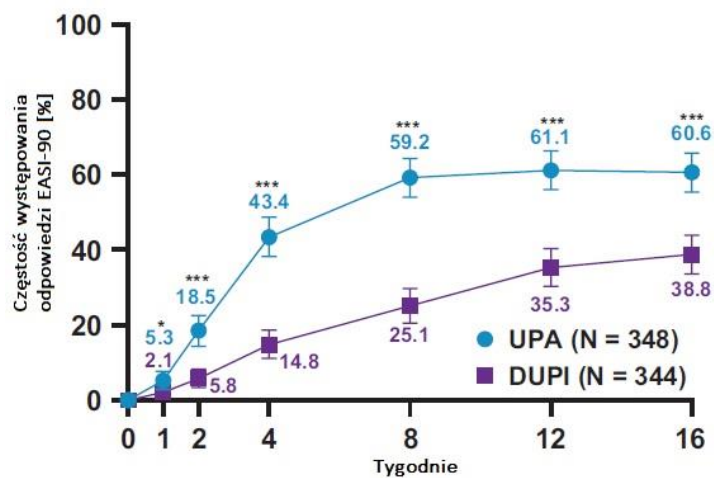
Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania *Heads Up*



Źródło: *Blauvelt 2021_poster*, **p ≤0,01; ***p ≤0,001

Rysunek 15.

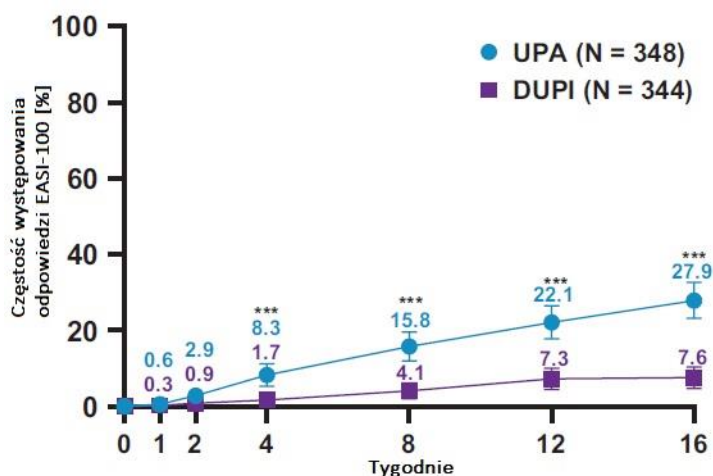
Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie badania *Heads Up*



Źródło: *Blauvelt 2021_poster*, *p ≤0,05; ***p ≤0,001

Rysunek 16.

Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie badania *Heads Up*



Źródło: Blauvelt 2021_poster, ***p ≤ 0,001

5.1. WP-NRS

5.1.1. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu (tj. poprawy o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) w 16. tygodniu była wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

U chorych leczonych upadacytynibem również obserwowano wyższy odsetek odpowiedzi WP-NRS w 24. tyg. w porównaniu z grupą kontrolą (50,3% vs 42,0%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych na podstawie badania *Heads Up*

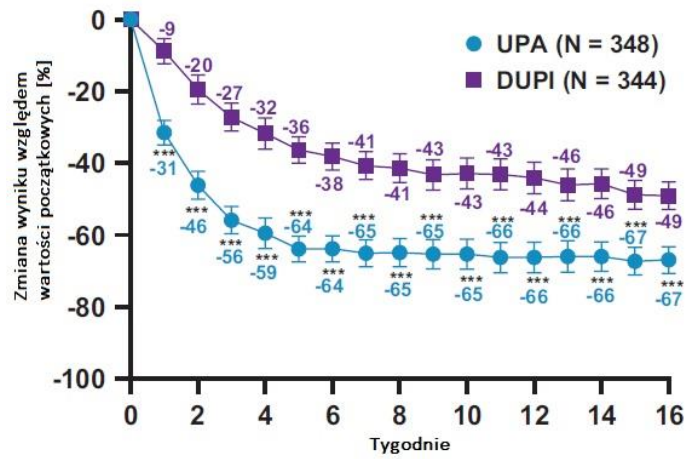
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty									
<i>Heads Up</i> (<i>Blauvelt 2021</i>)	24 tyg.	WP-NRS	171 (50,3)*	340	141 (42,0)*	336	8,3 (0,8; 15,8)**	13 (7; 120)	TAK
	16 tyg.		188 (55,3)	340	120 (35,7)	336	19,3 (b/d)	6 (n/o)	TAK; p<0,001

*obliczone na podstawie % wskazanego w publikacji

**obliczenie własne. Zgodnie z zasadą ekstrakcji jedynie w przypadku braku parametru RD oraz wartości p-value w publikacji dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów wykorzystując program RevMan 5.3.

Rysunek 17.

Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych na podstawie badania *Heads Up*



Źródło: Blauvelt 2021_poster, ***p $\leq 0,001$

5.1.2. Zmiana wyniku wg WP-NRS

Średnia procentowa poprawa w ocenie nasilenia świądu wg WP-NRS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg już w 1. tygodniu (UPA 30 mg: -31,4 (95% CI: -34,9; -28,0); DUPI 300 mg: -8,8 (95% CI: -12,3; -5,3)). Przewaga ta, istotna statystycznie utrzymywała się aż do 16. tygodnia (UPA 30 mg: -66,9 (95% CI: -70,6; -63,2); DUPI 300 mg: -49,0 (95% CI: -52,9; -45,2)).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *Heads Up*

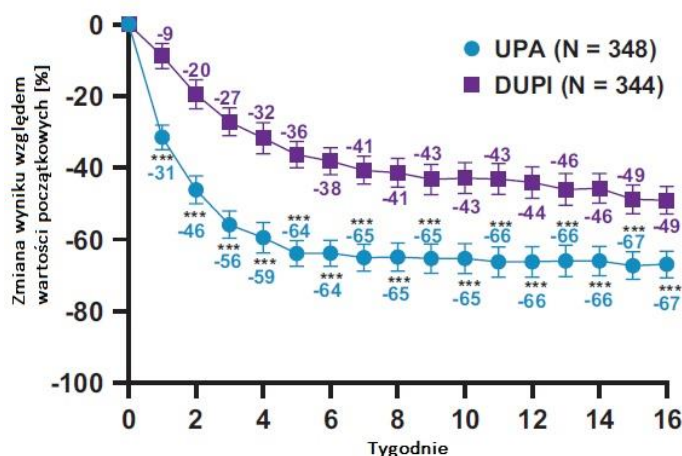
Badanie (publikacja)	OBS	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		LSMD (95% CI)	IS
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%]							
<i>Heads Up</i> (Blauvelt 2021)	24 tyg.	-63,1 (b/d)	b/d	-54,7 (b/d)	b/d	-8,4** (b/d)	b/d
	16 tyg.	-66,9 (-70,6; -63,2)	258	-49,0 (-52,9; -45,2)	251	-17,84 (b/d)	TAK p<0,001
	4 tyg.	-59,5 (-63,8; -55,2)	333	-31,7 (-36,1; -27,3)	310	-27,8 (b/d)	TAK p<0,001
	1 tydz.	-31,4 (-34,9; -28,0)	337	-8,8 (-12,3; -5,3)	327	-22,7 (b/d)	TAK p<0,001

*na podstawie średniej tygodniowej

**obliczenia własne

Rysunek 18.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych na podstawie badania *Heads Up*



Źródło: *Blauvelt 2021_poster*, ***p ≤0,001

5.2. Terapia ratunkowa

5.2.1. Częstość stosowania ≥ 1 terapii ratunkowej

W badaniu *Heads Up* terapię ratunkową stosowano, jeśli badacz stwierdził to za konieczne z medycznego punktu widzenia.

Większość chorych w badaniu nie otrzymała leczenia ratunkowego. Leczenie ratunkowe zastosowano u 17,5% chorych w grupie UPA 30 mg oraz u 20,3% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej stosowanych terapii ratunkowych zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej należały miejscowe kortykosteroidy, które zastosowano u 16,4% chorych w grupie UPA 30 mg oraz u 18,3% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość stosowania ≥ 1 terapii ratunkowej na podstawie badania *Heads Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania ≥ 1 terapii ratunkowej										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przed 16. tyg.	Jakakolwiek terapia ratunkowa	61 (17,5)	348	70 (20,3)	344	0,83 (0,57; 1,22)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
		Miejscowe kortykosteroidy	57 (16,4)	348	63 (18,3)	344	0,87 (0,59; 1,30)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	9 (2,6)	348	17 (4,9)	344	0,51 (0,22; 1,16)	-0,02 (-0,05; 0,00)	n/d	NIE
		Inne terapie miejscowe	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biologiczna terapia systemowa	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Immunomodulująca terapia systemowa (niebiologiczna)	2 (0,6)	348	1 (0,3)	344	1,98 (0,18; 21,97)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Inna terapia systemowa	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fototerapia	0 (0,0)	348	1 (0,3)	344	0,13 (0,003; 6,74)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Do 24. tyg.	Jakakolwiek terapia ratunkowa	88 (25,3)	348	85 (24,7)	344	1,03 (0,73; 1,45)	-0,01 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
		Miejscowe kortykosteroidy	79 (22,7)	348	75 (21,8)	344	1,05 (0,74; 1,51)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	14 (4,0)	348	22 (6,4)	344	0,61 (0,31; 1,22)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Inne terapie miejscowe	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biologiczna terapia systemowa	5 (1,4)	348	2 (0,6)	344	2,49 (0,48; 12,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Immunomodulująca terapia systemowa (niebiologiczna)		8 (2,3)	348	1 (0,3)	344	8,07 (1,00; 64,88)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
		Inna terapia systemowa	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fototerapia	0 (0,0)	348	1 (0,3)	344	0,13 (0,003; 6,74)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*obliczenia własne. Zgodnie z zasadą ekstrakcji jedynie w przypadku braku parametru RD oraz wartości *p-value* w publikacji dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów wykorzystując program RevMan 5.3.

6. Ocena bezpieczeństwa UPA+BSC vs BSC

Analizę bezpieczeństwa upadacytyribu w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC w populacji chorych na AZS przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *Ad Up*.

Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (16. tygodni) oraz dane dla zaślepionej, fazy przedłużonej (do 52. tygodni).

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano stosowanie UPA w 2 dawkach tj. 15 mg oraz 30 mg.

6.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- zdarzenia niepożądane (AE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- wyniki parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania upadacytyrib w skojarzeniu z kortykosteroidami był dobrze tolerowany w populacji ITT, zarówno w dawce 15 mg jak i 30 mg.

W czasie 16. tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek **zgonu** zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej.

Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** oraz **ciężkich zdarzeń niepożądanych** były zbliżone we wszystkich grupach terapeutycznych.

W grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wystąpiło odpowiednio 7 (2,3%) i 4 (1,3%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Z kolei w grupie kontrolnej odnotowano 9 (3,0%) ciężkich

zdarzeń niepożądanych. Różnica między grupą badaną (dla obydwu dawek UPA) a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 66,7% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC, 72,4% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC i 62,7% chorych w grupie PLC+BSC. Jedynie dla dawki UPA 30 mg różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**, który wyniósł zarówno w grupie UPA 15 mg + BSC jak i UPA 30 mg + BSC 1,3% chorych, a w grupie PLC + BSC 2,3% chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *Ad Up* (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zgon	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Ciężkie AE ogółem	7 (2,3)	300	9 (3,0)	303	0,78 (0,29; 2,12)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	TEAE ogółem	200 (66,7)	300	190 (62,7)	303	1,19 (0,85; 1,66)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,3)	300	7 (2,3)	303	0,57 (0,17; 1,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Tabela 34.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *Ad Up* (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zgon	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Ciężkie AE ogółem	4 (1,3)	297	9 (3,0)	303	0,45 (0,14; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	TEAE ogółem	215 (72,4)	297	190 (62,7)	303	1,56 (1,10; 2,20)	0,10 (0,02; 0,17)	10 (5; 50)	TAK
Zdarzenia niepożądane										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,3)	297	7 (2,3)	303	0,58 (0,17; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

6.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie UPA 15 mg + BSC odnotowano (każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 (0,3%) chorego): odwarstwienie siatkówki, zapalenie wyrostka robaczkowego, ropień okołomigdałkowy, paciorkowcowe zapalenie gardła, przedawkowanie leków (paracetamolu, ibuprofenu lub tramadolu), wodonercza, kamica nerkowa, astma, ból jamy ustnej i gardła, wysięk opłucnowy oraz ciężkie zaostrzenie astmy. Z kolei w grupie UPA 30 mg + BSC ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały (każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 (0,3%) chorego): pancytopenię, zastoinową niewydolność serca, reakcję anafilaktyczną oraz gruczolakorak okrężnicy.

W grupie PLC + BSC wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono (każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 (0,3%) chorego): przedarciowe odwarstwienie siatkówki, zakrzepica w stencie naczyniowym, reakcję anafilaktyczną, ropień odbytu, zapalenie płuc, posocznicę gronkowcową, zakażenie dróg moczowych, ostrą niewydolność oddechową, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, egzemę, AZS typu erytrodermicznego oraz krwaki.

Dla wskazanych wyżej ciężkich AE różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ropień okołomigdałkowy	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Paciorkowcowe zapalenie gardła	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ropień odbytu	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Posocznica gronkowcowa	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Odwarstwienie siatkówki	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zakrzepica w stencie naczyniowym	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Krwiak	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Astma	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wysięk opłucnowy	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zaostrzenie astmy	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ostra niewydolność oddechowa	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Egzema	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		AZS typu erytrodermicznego	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Wodonercza	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Kamica nerkowa	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Inne										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Przedawkowanie leku	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Tabela 36.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Ropień odbytu	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Posocznica gronkowcowa	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Gruzołakorak okrężnicy	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Pancytopenia	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Reakcja anafilaktyczna	1 (0,3)	297	1 (0,3)	303	1,02 (0,06; 16,39)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zakrzepica w stencie naczyniowym	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Krwiak	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Uogólnione złuszczące zapalenie skóry	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Egzema	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		AZS typu erythrodermicznego	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

6.1.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

W badaniu *Ad Up* analizowano również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse event of special interest*), które mogły być związane z mechanizmem działania leku czy przewidywanym ryzykiem związanym z ekspozycją na lek. W protokole badania *Ad Up* wskazano, że AESI w badaniu *Ad Up* obejmowały: ciężkie zakażenia, zakażenie oportunistyczne, zakażenie wirusem *Herpes zoster*, aktywną gruźlicę, nowotwory złośliwe (każdego typu), orzeczoną perforację przewodu pokarmowego, orzeczoną żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, niedokrwistość, neutropenię, limfopenię, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy i zaburzenia czynności nerek, zdarzenia związane z uszkodzeniem wątroby oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych, zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej, orzeczone zdarzenia zatorowe i zakrzepowe.

Wśród AESI nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pozostałe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występowały u niewielkiego odsetka chorych, przy czym dla żadnej z kategorii zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną (dla obydwu dawek UPA) poza zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej dla dawki UPA 30 mg (różnica na niekorzyść upadacytynibu).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 37.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie zakażenia	3 (1,0)	300	3 (1,0)	303	1,01 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne ²²	3 (1,0)	300	0 (0,0)	303	7,51 (0,78; 72,51)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>eczema herpeticum</i>)	3 (1,0)	300	0 (0,0)	303	7,51 (0,78; 72,51)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	3 (1,0)	300	3 (1,0)	303	1,01 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy ²³	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Chłoniak	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
	16 tyg.	Niedokrwistość ²⁴	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

²² z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

²³ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry

²⁴ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)		Neutropenia ²⁴	2 (0,7)	300	0 (0,0)	303	7,49 (0,47; 120,00)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Limfopenia ²⁵	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zaburzenia wątroby ²⁵	6 (2,0)	300	5 (1,7)	303	1,22 (0,37; 4,03)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek ²⁵	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej ²⁵	13 (4,3)	300	7 (2,3)	303	1,92 (0,75; 4,87)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

²⁵ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Tabela 38.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	297	3 (1,0)	303	0,14 (0,014; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne ²⁶	4 (1,3)	297	0 (0,0)	303	7,62 (1,07; 54,35)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
		Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>eczema herpeticum</i>)	4 (1,3)	297	0 (0,0)	303	7,62 (1,07; 54,35)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	5 (1,7)	297	3 (1,0)	303	1,71 (0,41; 7,23)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy ²⁷	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Chłoniak	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
	16 tyg.	Niedokrwistość ²⁸	3 (1,0)	297	1 (0,3)	303	3,08 (0,32; 29,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

²⁶ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

²⁷ z wykluczeniem raka skóry (inny niż czerniak)

²⁸ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)		Neutropenia ²⁸	3 (1,0)	297	0 (0,0)	303	7,59 (0,79; 73,26)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Limfopenia ²⁸	0 (0,0)	297	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Żylna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zaburzenia wątroby ²⁹	3 (1,0)	297	5 (1,7)	303	0,61 (0,14; 2,57)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek ²⁹	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Ad Up</i> (Reich 2021)	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej ²⁹	18 (6,1)	297	7 (2,3)	303	2,73 (1,12; 6,63)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK

²⁹ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

6.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia był trądzik (10% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 13,8% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 2% chorych – grupa PLC+BSC) oraz zapalenie nosogardzieli (12,3% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 13,5% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 11,2% chorych – grupa PLC+BSC). Różnicę istotną statystycznie między grupą badaną i kontrolną uzyskano w przypadku częstości występowania trądziku (dla obydwu dawek UPA) oraz w przypadku opryszczkowego zapalenia jamy ustnej i zaostrzenia AZS (dla dawki UPA 30 mg). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem trądziku miała stopień 1 (pozostałe stopień 2) i wiązały się z występowaniem grudek zapalnych, krost i zaskórników (zwykle obejmujące twarz).

Częstość występowania TEAE związanych z chorobami atopowymi była zbliżona między grupami i obejmowała astmę (2% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 0,7% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 1,7% chorych – grupa PLC+BSC), alergiczny nieżyt nosa (brak zdarzeń w grupie UPA 15 mg + BSC; 0,7% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 0,7% chorych – grupa PLC+BSC), alergiczne zapalenie spojówek (brak zdarzeń w grupie UPA 15 mg + BSC; 0,7% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 0,3% chorych – grupa PLC+BSC).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	37 (12,3)	300	34 (11,2)	303	1,11 (0,68; 1,83)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (7,0)	300	22 (7,3)	303	0,96 (0,52; 1,79)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	10 (3,3)	300	5 (1,7)	303	2,06 (0,69; 6,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Alergiczne zapalenie spojówek	0 (0,0)	300	1 (0,3)	303	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Astma	6 (2,0)	300	5 (1,7)	303	1,22 (0,37; 4,03)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Alergiczny nieżyt nosa	0 (0,0)	300	2 (0,7)	303	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Ból głowy	15 (5,0)	300	15 (5,0)	303	1,01 (0,48; 2,11)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Trądzik	30 (10,0)	300	6 (2,0)	303	5,50 (2,25; 13,42)	0,08 (0,04; 0,12)	12 (8, 25)	TAK
		Zaostrzenie AZS ³⁰	11 (3,7)	300	20 (6,6)	303	0,54 (0,25; 1,14)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										

³⁰ W publikacji zdarzenie opisane jako AZS, przy czym zgodnie z protokołem badania każde pogorszenie wcześniej istniejącego stanu lub choroba była uważana za AE. W związku z tym przyjęto, że mowa o zaostrzeniu.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej ³¹	13 (4,3)	300	7 (2,3)	303	1,92 (0,75; 4,87)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Tabela 40.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	40 (13,5)	297	34 (11,2)	303	1,23 (0,76; 2,01)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	23 (7,7)	297	22 (7,3)	303	1,07 (0,58; 1,97)	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	23 (7,7)	297	5 (1,7)	303	5,00 (1,88; 13,34)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Ból głowy	14 (4,7)	297	15 (5,0)	303	0,95 (0,45; 2,00)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Alergiczne zapalenie spojówek	2 (0,7)	297	1 (0,3)	303	2,05 (0,18; 22,70)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
	16 tyg.	Astma	2 (0,7)	297	5 (1,7)	303	0,40 (0,08; 2,10)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

³¹ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>		Alergiczny nieżyt nosa	2 (0,7)	297	2 (0,7)	303	1,02 (0,14; 7,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Trądzik	41 (13,8)	297	6 (2,0)	303	7,93 (3,31; 18,98)	0,12 (0,08; 0,16)	NNH=8 (6; 12)	TAK
		Zaostrzenie AZS ³²	2 (0,7)	297	20 (6,6)	303	0,10 (0,02; 0,41)	-0,06 (-0,09; -0,03)	NNT=17 (12; 34)	TAK
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej ³³	18 (6,1)	297	7 (2,3)	303	2,73 (1,12; 6,63)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK

³² W publikacji zdarzenie opisane jako AZS, przy czym zgodnie z protokołem badania każde pogorszenie wcześniej istniejącego stanu lub choroba była uważana za AE. W związku z tym przyjęto, że mowa o zaostrzeniu.

³³ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

6.1.5. Wyniki parametrów laboratoryjnych

Odsetek chorych, którzy spełniali kryteria potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych (stopień ≥ 3 wg NCI CTCAE) był niski i ogólnie porównywalny we wszystkich grupach terapeutycznych. Nie zaobserwowano przypadków małopłytkowości stopnia 3. lub 4.

Istotne statystycznie różnice między UPA+BSC i PLC + BSC na niekorzyść grupy badanej (dla obu dawek UPA) zaobserwowano w przypadku zaburzeń poziomu limfocytów stopnia 2. oraz zaburzeń poziomu kreatyniny stopnia 3 (2,5-5,0 x GGN).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Wartości parametrów laboratoryjnych											
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Hemoglobina [g/l]	Stopień 2 (80-<100)	1 (0,3)	300	0 (0,0)	303	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 2 (0,5-<0,8)	7 (2,3)		13 (4,3)		0,53 (0,21; 1,35)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (<80)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Limfocyty [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (1,0-<1,5)	13 (4,3)	300	0 (0,0)	303	7,77 (2,59; 23,31)	0,04 (0,02; 0,07)	25 (14; 50)	TAK
			Stopień 3 (0,2-<0,5)	1 (0,3)		0 (0,0)		7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 4 (<0,2)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Neutrofile [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (50-<75)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (0,5-<1,0)	1 (0,3)		0 (0,0)		7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 4 (<0,5)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Płytki krwi [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (>3,0-5,0 x GGN)	1 (0,3)	300	4 (1,3)	303	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			Stopień 3 (25-<50)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 4 (<25)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		AIAT [j/l]	Stopień 2 (>3,0-5,0 x GGN)	4 (1,3)	300	3 (1,0)	303	1,35 (0,30; 6,09)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>5,0-20 x GGN)	1 (0,3)		2 (0,7)		0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 15 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		AspAT [j./l]	Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 2 (>1,5-3,0 x GGN lub >1,5-3,0 x wartość początkowa)	3 (1,0)		2 (0,7)		1,52 (0,25; 9,16)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>5,0-20,0 x GGN)	0 (0,0)		1 (0,3)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Kreatynina [μmol/l]	Stopień 3 (>3,0-6,0 x GGN lub >3,0 x wartość początkowa)	0 (0,0)	300	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>2,5-5,0 x GGN)	13 (4,3)		4 (1,3)		3,39 (1,09; 10,51)	0,03 (0,004; 0,06)	33 (16; 250)	TAK
			Stopień 4 (>6,0 x GGN)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fosfokinaza keratynowa [j/l]	Stopień 3 (>5,0-10,0 x GGN)	2 (0,7)	300	3 (1,0)	303	0,67 (0,11; 4,05)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>10,0 x GGN)	5 (1,7)		2 (0,7)		2,55 (0,49; 13,25)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Tabela 42.
Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Wartości parametrów laboratoryjnych												
<i>Ad Up (Reich 2021)</i>	16 tyg.	Hemoglobina [g/l]	Stopień 2 (80-<100)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			Stopień 2 (0,5-<0,8)	5 (1,7)		13 (4,3)		0,38 (0,13; 1,09)	-0,03 (-0,05; 0,00)	n/d	NIE	
			Stopień 3 (<80)	1 (0,3)		0 (0,0)		7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Limfocyty [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (1,0-<1,5)	20 (6,7)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	8,06 (3,31; 19,63)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
			Stopień 3 (0,2-<0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)		7,54 (0,15; 380,06)		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			Stopień 4 (<0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Neutrofile [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (50-<75)	1 (0,3)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (0,5-<1,0)	3 (1,0)	0 (0,0)		7,59 (0,79; 73,26)		0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE	
			Stopień 4 (<0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Płytki krwi [x10 ⁹ /l]	Stopień 2 (>3,0-5,0 x GGN)	1 (0,3)	4 (1,3)	297	4 (1,3)	303	0,25 (0,03; 2,27)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			Stopień 3 (25-<50)	0 (0,0)	0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			Stopień 4 (<25)	0 (0,0)	0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		AIAT [j/l]	Stopień 2 (>3,0-5,0 x GGN)	1 (0,3)	3 (1,0)	297	3 (1,0)	303	0,34 (0,03; 3,27)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>5,0-20 x GGN)	0 (0,0)	2 (0,7)		0,14 (0,01; 2,21)		-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 30 mg + BSC		PLC+ BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		AspAT [j./l]	Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)	297	0 (0,0)	303	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 2 (>1,5-3,0 x GGN lub >1,5-3,0 x wartość początkowa)	2 (0,7)		2 (0,7)		1,02 (0,14; 7,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>5,0-20,0 x GGN)	1 (0,3)		1 (0,3)		1,02 (0,06; 16,39)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Kreatynina [μmol/l]	Stopień 3 (>3,0-6,0 x GGN lub >3,0 x wartość początkowa)	1 (0,3)	297	0 (0,0)	303	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>2,5-5,0 x GGN)	17 (5,7)		4 (1,3)		4,54 (1,51; 13,65)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
			Stopień 4 (>6,0 x GGN)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Fosfokinaza keratynowa [j/l]	Stopień 3 (>5,0-10,0 x GGN)	7 (2,4)	297	3 (1,0)	303	2,41 (0,62; 9,42)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			Stopień 3 (>10,0 x GGN)	4 (1,3)		2 (0,7)		2,05 (0,37; 11,30)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

6.1. Faza przedłużona badania (do 52. tygodni)

W przypadku fazy przedłużonej dostępne były wyniki łączne, dla chorych leczonych PLC + BSC w czasie 16. tygodni, a następnie zrandomizowanych do grupy UPA+BSC (PLC + BSC → UPA+BSC) oraz chorych kontynuujących stosowanie UPA po 16. tygodniu (UPA+BSC → UPA+BSC). Autorzy badania przedstawili częstości zdarzeń skorygowaną o czas ekspozycji (EAER³⁴, zdarzenia/100 pacjentolat), co jest uzasadnione ze względu na różny czas stosowania upadacytynibu w badanych grupach.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- zdarzenia niepożądane (AE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- wyniki parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania zarówno terapia UPA 15 mg + BSC jak i UPA 30 mg + BSC były dobrze tolerowane przez chorych w dłuższym horyzoncie czasowym.

Częstości zdarzeń skorygowanych o ekspozycję dotyczących TEAE, SAE i AE prowadzących do przerwania leczenia były zbliżone w obydwu badanych grupach. Nie zgłoszono żadnych zgonów w czasie fazy przedłużonej trwającej do 52 tygodnia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Profil bezpieczeństwa na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (UPA 15 mg + BSC)

³⁴ EAERs – ang. *exposure-adjusted event rates*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
			zdarzenia/100 pacjentolat	N
Zgon				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zgon	0	443
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Ciężkie AE ogółem	8,0	443
Zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI)				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	AESI ogółem	511,9	443
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	TEAE ogółem	338,0	443
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	3,9	443

Tabela 44.
Profil bezpieczeństwa na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up* (UPA 30 mg + BSC)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
			zdarzenia/100 pacjentolat	N
Zgon				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zgon	0	436
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Ciężkie AE ogółem	8,1	436
Zdarzenia specjalnego zainteresowania				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	AESI ogółem	533,1	436
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	TEAE ogółem	346,6	436
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	3,8	436

6.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Częstość występowania ciężkich zakażeń skorygowanych o ekspozycję na lek była zbliżona w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC i wyniosła kolejno 2,7 oraz 2,3 zdarzeń/100 pacjentolat. Wszystkie przypadki zakażeń oportunistycznych z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca obejmowały wyprysk opryszczkowy. Wartość EAERs dla zakażeń oportunistycznych z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca wyniosła 1,4 oraz 3,4 zdarzeń/100 pacjentolat kolejno w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC. Z kolei wartość EAERs dla zakażeń wirusem *Herpes zoster* była wyższa w grupie UPA 30 mg + BSC niż w grupie UPA 15 mg + BSC (6,2 vs 4,1 zdarzeń/100 pacjentolat).

W czasie przedłużonej fazy badania nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy, orzeczonej perforacji przewodu pokarmowego czy chłoniaka.

Większość AE związanych z zaburzeniem wątroby była zdarzeniem przemijającym, bezobjawowym i wywołanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Częstość występowania zwiększonej aktywności ALT skorygowanej o ekspozycję wyniosła 3,3 i 1,5 zdarzeń/100 pacjentolat kolejno w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC. Częstość ta w przypadku zwiększonej aktywności AspAT wyniosła 1,8 i 1,3 zdarzeń/100 pacjentolat odpowiednio w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC.

Zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością, neutropenią i podwyższeniem CPK były zgłaszane częściej po podaniu UPA 30 mg + BSC niż w grupie UPA 15 mg + BSC. Zdarzenie te były na ogół nie groźne dla chorego i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 45.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (UPA 15 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
			zdarzenia/100 pacjentolat	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Ciężkie zakażenia	2,7	443
		Ogółem	1,4	443

Badanie	OBS	Punkt końcowy		UPA 15 mg + BSC	
				zdarzenia/100 pacjentolat	N
		Zakażenie oportunistyczne ³⁵	Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum) ³⁶	1,2	443
			Wyprysk ospopodobny Kaposiego	0,2	443
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> ³⁷		4,1	443
		Aktywna gruźlica		0	443
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Nieczeraniakowy rak skóry (NMSC)		0	443
		Nowotwór złośliwy ³⁸		0,2	443
		Chłoniak		0	443
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Niedokrwistość ³⁹		1,4	443
		Neutropenia ²⁴		2,0	443
		Limfopenia ²⁵		0,4	443
Zaburzenia serca					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone) ⁴⁰		0,2	443
Zaburzenia naczyniowe					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (orzeczona) ⁴¹		0,2	443
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)		0	443
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zaburzenia wątroby ⁴²		8,0	443
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					

³⁵ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

³⁶ żadne ze zdarzeń nie było ciężkie

³⁷ większość przypadków półpaśca dotyczyła pojedynczego dermatomu i nie prowadziła do przerwania leczenia, żadne ze zdarzeń półpaśca nie wiązało się z zajęciem OUN, płuc czy wątroby

³⁸ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry. W grupie UPA 15 mg+BSC stwierdzono 1 przypadek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej

³⁹ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

⁴⁰ Określone jako zdarzenie ciężkie i uznane za niezwiązane z badanym lekiem, chory został wykluczony z badania. MACE definiowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem

⁴¹ uznane przez lekarza prowadzącego za zdarzenie nieciężkie i prawdopodobnie związane z badanym lekiem; chory został wykluczony z badania

⁴² wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC	
			zdarzenia/100 pacjentolat	N
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek ²⁵	0,2	443
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ²⁵	8,8	443

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (UPA 30 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		
			zdarzenia/100 pacjentolat	N	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Ciężkie zakażenia		2,3	436
		Zakażenie oportunistyczne ⁴³	Ogółem	3,4	436
			Wyprysk opryszczkowy (<i>eczema herpeticum</i>) ⁴⁴	2,3	436
			Wyprysk oспopodobny Kaposiego	1,1	436
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> ⁴⁵		6,2	436
		Aktywna gruźlica		0	436
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)		0,2	436
		Nowotwór złośliwy ⁴⁶		0,4	436
		Chłoniak		0	436
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Niedokrwistość ⁴⁷		2,4	436
		Neutropenia ⁴⁷		2,8	436
		Limfopenia ⁴⁷		0,2	436
Zaburzenia serca					

⁴³ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

⁴⁴ żadne ze zdarzeń nie było ciężkie, a 2 zdarzenia skutkowały przerwaniem leczenia

⁴⁵ większość przypadków półpaśca dotyczyła pojedynczego dermatomu i nie prowadziła do przerwania leczenia, żadne ze zdarzeń półpaśca nie wiązało się z zajęciem OUN, płuc czy wątroby

⁴⁶ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry. W grupie UPA 30 mg+BSC odnotowano 3 nowotwory złośliwe: po 1 przypadku nieczerniakowego raka skóry (rogowiaka kolczystokomórkowego), gruczolakoraka okrężnicy i czerniaka *in situ* palca

⁴⁷ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC	
			zdarzenia/100 pacjentolat	N
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone) ⁴⁸	0,2	436
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (orzeczona)	0	436
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0	436
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zaburzenia wątroby ⁴⁹	4,9	436
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek ⁴⁹	0	436
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ⁴⁹	10,1	436

⁴⁸ Określone jako zdarzenie ciężkie i uznane za niezwiązane z badanym lekiem, chory został wykluczony z badania. MACE definiowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem

⁴⁹ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

6.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Najczęściej raportowanymi TEAE był trądzik, zapalenie nosogardzieli, zwiększona aktywność CPK, AZS oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up* (UPA 15 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	76 (17,2)	25,0	443
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	45 (10,2)	11,3	443
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	20 (4,5)	8,2	443
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	18 (4,1)	3,5	443
		Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	23 (5,2)	8,2	443
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Ból głowy	29 (6,5)	6,8	443
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Trądzik ⁵⁰	62 (14,0)	13,3	443
		AZS ⁵¹	47 (10,6)	10,4	443
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Kaszel	23 (5,2)	4,9	443
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ⁵²	37 (8,4)	8,8	443

⁵⁰ żadne ze zdarzeń nie było ciężkie

⁵¹ wystąpienie lub zaostrzenie AZS po pierwszej dawce UPA i nie później niż 30 dni po ostatniej dawce leku

⁵² wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

Tabela 48.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (UPA 30 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC		
			n (%)	zdarzenia/100 pacjentolat	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	73 (16,7)	16,9	436
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	45 (10,3)	10,9	436
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	36 (8,3)	12,4	436
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	28 (6,4)	5,3	436
		Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	24 (5,5)	5,8	436
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Ból głowy	28 (6,4)	6,6	436
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Trądzik ⁵³	81 (18,6)	18,8	436
		AZS ⁵⁴	29 (6,7)	6,8	436
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Kaszel	26 (6,0)	5,1	436
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ⁵⁵	49 (11,2)	10,1	436

⁵³ żadne ze zdarzeń nie było ciężkie, przy czym u 1 chorego zdarzenia związane z trądzikiem skutkowało przerwaniem leczenia w 22. tygodniu badania

⁵⁴ wystąpienie lub zaostrzenie AZS po pierwszej dawce UPA i nie później niż 30 dni po ostatniej dawce leku

⁵⁵ wynik badania laboratoryjnego określony jako TEAE

6.1.4. Wyniki parametrów laboratoryjnych

Zdarzenia niepożądane związane z badaniami laboratoryjnymi na ogół nie były ciężkie oraz nie prowadziły do przerwania leczenia. Najczęściej u chorych występowała podwyższona aktywność fosfokinazy keratynowej (CPK). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania większość przypadków podwyższonej aktywności CPK wystąpiła po wysiłku lub innej intensywnej aktywności fizycznej (76,6% przypadków w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 64,0% przypadków w grupie UPA 30 mg + BSC), przy czym większość chorych ($\geq 84\%$) nie miała żadnych objawów towarzyszących. Ponadto częstość występowania zwiększonej aktywności CPK stopnia ≥ 3 wskazywała na wzrost zależny od dawki upadacytynibu.

Stwierdzono, iż występowanie potencjalnie istotnych klinicznie wyników badań laboratoryjnych było rzadkie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 49.

Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (UPA 15 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 15 mg + BSC	
				n (%)	N
Wartości parametrów laboratoryjnych					
<i>Ad Up (Silverberg 2021a)</i>	52 tyg.	Hemoglobina [g/l]	Stopień 3 (<80)	0 (0,0)	443
		Limfocyty [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (0,2-<0,5)	4 (0,9)	443
			Stopień 4 (<0,2)	0 (0,0)	443
		Neutrofile [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (0,5-<1,0)	5 (1,1)	443
			Stopień 4 (<0,5)	0 (0,0)	443
		Płytki krwi [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (25-<50)	0 (0,0)	443
			Stopień 4 (<25)	0 (0,0)	443
		AIAT [j/l]	Stopień 3 (>5,0-20 x GGN)	2 (0,5)	443
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)	443
		AspAT [j./l.]	Stopień 3 (>5,0-20,0 x GGN)	1 (0,2)	443
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	1 (0,2)	443
		Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	Stopień 3 (>3,0-6,0 x GGN)	0 (0,0)	443
			Stopień 4 (>6,0 x GGN)	0 (0,0)	443
		Fosfokinaza keratynowa (CPK) [j/l]	Stopień 3 (>5,0-10,0 x GGN)	12 (2,7)	443
Stopień 3 (>10,0 x GGN)	7 (1,6)		443		

Tabela 50.
Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie fazy przedłużonej badania *Ad Up* (UPA 30 mg + BSC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA 30 mg + BSC	
				n (%)	N
Wartości parametrów laboratoryjnych					
<i>Ad Up</i> (Silverberg 2021a)	52 tyg.	Hemoglobina [g/l]	Stopień 3 (<80)	4 (0,9)	436
		Limfocyty [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (0,2-<0,5)	2 (0,5)	436
			Stopień 4 (<0,2)	0 (0,0)	436
		Neutrofile [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (0,5-<1,0)	5 (1,1)	436
			Stopień 4 (<0,5)	0 (0,0)	436
		Płytki krwi [$\times 10^9/l$]	Stopień 3 (25-<50)	0 (0,0)	436
			Stopień 4 (<25)	0 (0,0)	436
		AIAT [j/l]	Stopień 3 (>5,0-20 x GGN)	2 (0,5)	436
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)	436
		AspAT [j./l]	Stopień 3 (>5,0-20,0 x GGN)	4 (0,9)	436
			Stopień 4 (>20,0 x GGN)	0 (0,0)	436
		Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	Stopień 3 (>3,0-6,0 x GGN)	1 (0,2)	436
			Stopień 4 (>6,0 x GGN)	0 (0,0)	436
		Fosfokinaza keratynowa (CPK) [j/l]	Stopień 3 (>5,0-10,0 x GGN)	18 (4,1)	436
Stopień 3 (>10,0 x GGN)	10 (2,3)		436		

7. Ocena bezpieczeństwa UPA vs DUPI podstawie badania *Heads Up*

Analizę bezpieczeństwa UPA w porównaniu z DUPI w populacji chorych na AZS przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *Heads Up*.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla 16. tygodni obserwacji oraz przedłużonego okresu obserwacji, który obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerwania leczenia badanym lekiem.

7.1. Analiza pierwotna (do 16. tygodnia)

7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Profil bezpieczeństwa upadacytynibu w badaniu *Heads Up* był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach klinicznych (m.in. badaniu *Ad Up*). Nie zaobserwowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania UPA.

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) definiowane jako każde zdarzenie niepożądane, którego wystąpiło lub którego objawy nasiliły się po rozpoczęciu leczenia UPA lub DUPI.

W czasie 16. tygodni obserwacji wystąpił jeden **zgon** w grupie badanej (zgon z powodu bronchopneumonii związanej z grypą).

W grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg wystąpiło odpowiednio 10 (2,9%) i 4 (1,2%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Różnica między grupą kontrolną a badaną nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 71,6% chorych w grupie UPA 30 mg i 62,8% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Znamienną statystycznie różnicę zaobserwowano również w przypadku TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem (wg oceny badacza). Zdarzenia

te wystąpiły u 44,0% chorych w grupie UPA 30 mg oraz u 35,5% chorych w grupie DUPI 300 mg.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *Heads Up*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	1 (0,3) ⁵⁶	348	0 (0,0)	344	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	10 (2,9)	348	4 (1,2)	344	2,51 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem ⁵⁷										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem ogółem	4 (1,1)	348	2 (0,6)	344	1,99 (0,36; 10,93)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	TEAE o ciężkim nasileniu ogółem	25 (7,2)	348	14 (4,1)	344	1,82 (0,93; 3,57)	0,03 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										

⁵⁶ Przyczyną zgonu była bronchopneumonia (oskrzelowe zapalenie płuc) związana z gripą.

⁵⁷ Według oceny badacza

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	TEAE ogółem	249 (71,6)	348	216 (62,8)	344	1,49 (1,08; 2,05)	0,09 (0,02; 0,16)	11 (6; 50)	TAK
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem⁵⁷										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	TEAE, dla których istnieje możliwość, że są związane z leczeniem ogółem	153 (44,0)	348	122 (35,5)	344	1,43 (1,05; 1,94)	0,09 (0,01; 0,16)	11 (6; 100)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	7 (2,0)	348	4 (1,2)	344	1,74 (0,51; 6,02)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

7.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

W badaniu *Heads Up* analizowano również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse event of special interest*), które mogły być związane z mechanizmem działania leku czy przewidywanym ryzykiem związanym z ekspozycją na lek. W protokole badania *Heads Up* wskazano następujące AESI: ciężkie zakażenia, zakażenie oportunistyczne, zakażenie wirusem *Herpes zoster*, aktywną gruźlicę, nowotwory złośliwe (każdego typu), orzeczoną perforację przewodu pokarmowego, orzeczone zdarzenie sercowo-naczyniowe, niedokrwistość, neutropenię, limfopenię, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy i zaburzenia czynności nerek, zdarzenia związane z uszkodzeniem wątroby oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych, zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej, orzeczone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Wśród AESI nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego (z wykluczeniem NMSC), chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pozostałe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występowały u niewielkiego odsetka chorych tj. nie częściej niż u 2,9% chorych w grupie UPA 30 mg oraz 1,2% chorych w grupie DUPI 300 mg (za wyjątkiem zwiększonej aktywność fosfokinazy kreatynowej, która wystąpiła u 6,6% i 2,9% chorych kolejno w grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg).

Statystycznie znamiennej różnicę zaobserwowano jedynie w przypadku niedokrwistości oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (na niekorzyść upadacytynibu).

Wszystkie przypadki zakażenia wirusem *Herpes zoster* (półpaśca) miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żaden z nich nie doprowadził do przerwania stosowania badanego leku.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie zakażenia	4 (1,1)	348	2 (0,6)	344	1,99 (0,36; 10,93)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne ⁵⁸	1 (0,3)	348	0 (0,0)	344	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> ⁵⁹	7 (2,0)	348	3 (0,9)	344	2,33 (0,60; 9,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC) ⁶⁰	0 (0,0)	348	1 (0,3)	344	0,13 (0,003; 6,74)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy ⁶¹	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Chłoniak	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Niedokrwistość	7 (2,0)	348	1 (0,3)	344	7,04 (0,86; 57,54)	0,02 (0,001; 0,03)	50 (33; 1 000)	TAK
		Neutropenia	6 (1,7)	348	2 (0,6)	344	3,00 (0,60; 14,97)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE

⁵⁸ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca; wszystkie zakażenia oportunistyczne dotyczyły wyprysku opryszczkowego

⁵⁹ Większość przypadków półpaśca dotyczyła pojedynczego dermatomu, w 2 przypadkach półpasiec obejmował ≥ 3 dermatomów, natomiast u 1 chorego w grupie UPA odnotowano zajęcie oczu (skóra okołoooczodołowa).

⁶⁰ rogowiak kolczystokomórkowy, według oceny badacza brak uzasadnionej możliwości związku z badanym lekiem

⁶¹ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Limfopenia	2 (0,6)	348	0 (0,0)	344	7,33 (0,46; 117,36)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	348	0 (0,0)	344	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zaburzenia wątroby ⁶²	10 (2,9)	348	4 (1,2)	344	2,51 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	1 (0,3)	348	1 (0,3)	344	0,99 (0,06; 15,87)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	23 (6,6)	348	10 (2,9)	344	2,36 (1,11; 5,04)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK

⁶² w większości podwyższone poziomy transaminaz

7.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

W czasie 16. tygodni leczenia najczęściej zgłaszanym TEAE wśród chorych leczonych UPA był trądzik raportowany u ok. 16% chorych (w grupie DUPI zdarzenie to wystąpiło u 2,6% chorych). Wszystkie przypadki trądziku miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, dotyczyły głównie twarzy i tułowia i nie powodowały blizn, żadna ze zmian trądzikowych nie doprowadziła do przerwania leczenia. Najczęściej zgłaszanym TEAE wśród chorych leczonych DUPI było zapalenie spojówek oraz zaostrzenie AZS, przy czym każde ze zdarzeń wystąpiło u ok. 8% chorych (w grupie UPA zdarzenia te raportowano kolejno u ok. 1% i ok. 7% chorych). Wszystkie przypadki zapalenia spojówek miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żaden nie doprowadził do przerwania leczenia. Istotną statystycznie różnicę na korzyść UPA odnotowano dla zapalenia spojówek, natomiast różnica UPA vs DUPI dla trądziku i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej była statystycznie znamienne na niekorzyść grupy badanej.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 53.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze⁶³										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	20 (5,7)	348	22 (6,4)	344	0,89 (0,48; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (6,3)	348	13 (3,8)	344	1,72 (0,85; 3,47)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zapalenie spojówek	5 (1,4)	348	29 (8,4)	344	0,16 (0,06; 0,41)	-0,07 (-0,10; -0,04)	NNT= 15 (10; 25)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Ból głowy	14 (4,0)	348	21 (6,1)	344	0,64 (0,32; 1,29)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Trądzik ⁶⁴	55 (15,8)	348	9 (2,6)	344	6,99 (3,39; 14,38)	0,13 (0,09; 0,17)	NNH= 7 (5; 11)	TAK
		Zaostrzenie AZS	24 (6,9)	348	29 (8,4)	344	0,80 (0,46; 1,41)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	23 (6,6) ⁶⁵	348	10 (2,9)	344	2,36 (1,11; 5,04)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH= 25 (14; 100)	TAK

⁶³ W trakcie badania zgłoszono 5 przypadków COVID-19 — 4 w grupie UPA i 1 w grupie DUPI. Leczenie przerwano tymczasowo u 3 chorych z grupy UPA i wznowione po ustąpieniu zakażenia. Nie przerwano leczenia u czwartego chorego z grupy UPA i u chorego z grupy DUPI

⁶⁴ Większość przypadków trądziku dotyczyła głównie zapalnych grudek, krost i zaskórników obejmujących twarz.

⁶⁵ 2 chorych przerwało leczenie z powodu tego zdarzenia

7.2. Przedłużony okres monitorowania

W niniejszym rozdziale przedstawiono profil bezpieczeństwa oceniany podczas przedłużonego okresu obserwacji, który obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerwania leczenia badanym lekiem. Odstąpiono od przedstawienia zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania nie uległa zmianie względem częstości zaobserwowanej podczas 16 tygodni badania. Jednocześnie podkreślono, dla których zdarzeń częstość występowania nie uległa zmianie.

7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Podczas przedłużonego okresu monitorowania nie odnotowano żadnego nowego przypadku zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Z kolei w przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń związanych z ciężkimi TEAE czy TEAE odnotowano niewielki wzrost częstości w grupie badanej i kontrolnej.

Podczas przedłużonego okresu monitorowania w grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg wystąpiło odpowiednio 14 (4%) i 7 (2%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Różnica między grupą kontrolną a badaną nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 77,6% chorych w grupie UPA 30 mg i 66,9% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Znamienną statystycznie różnicę (na korzyść grupy DUPI 300 mg) zaobserwowano również w przypadku TEAE o ciężkim nasileniu (8,9% UPA 30 mg vs 4,4% DUPI 300 mg) oraz TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem (wg oceny badacza) (48,9% UPA 30 mg vs 37,5% DUPI 300 mg).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Profil bezpieczeństwa podczas okresu przedłużonego monitorowania na podstawie badania *Heads Up*

Badanie (publikacja)	OBS ⁶⁶	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Ciężkie TEAE ogółem	14 (4,0)	348	7 (2,0)	344	2,02 (0,80; 5,06)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem⁶⁷										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Ciężkie TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że jest związane z leczeniem ogółem	5 (1,4)	348	4 (1,2)	344	1,24 (0,33; 4,65)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	TEAE o ciężkim nasileniu ogółem	31 (8,9)	348	15 (4,4)	344	2,14 (1,14; 4,05)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	TEAE ogółem	270 (77,6)	348	230 (66,9)	344	1,72 (1,22; 2,40)	0,11 (0,04; 0,17)	9 (5; 25)	TAK
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem⁶⁷										

⁶⁶ Okres ten obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerwania leczenia badanym lekiem

⁶⁷ Według oceny badacza

Badanie (publikacja)	OBS ⁶⁶	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	TEAE, dla których istnieje uzasadniona możliwość, że jest związane z leczeniem ogółem	170 (48,9)	348	129 (37,5)	344	1,59 (1,18; 2,16)	0,11 (0,04; 0,19)	9 (5; 25)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	11 (3,2)	348	4 (1,2)	344	2,77 (0,87; 8,80)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE

7.2.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

W czasie przedłużonego okresu monitorowania nie odnotowano żadnych nowych AESI w porównaniu z 16. tyg. obserwacji w przypadku większości analizowanych zdarzeń tj. ciężkich zakażeń, aktywnej gruźlicy, nieczerniakowego raka skóry, chłoniaka, orzeczonej perforacji przewodu pokarmowego, neutropenii, limfopenii, orzeczonej żyłnej choroby zakrzepowozatorowej czy orzeczonych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podczas przedłużonego okresu monitorowania najczęściej występującymi AESI były: zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (7,5% chorych w grupie UPA; 3,2% chorych w grupie DUPI), zaburzenia wątroby (u 3,4% chorych w grupie UPA; 1,5% chorych w grupie DUPI) oraz zakażenia wirusem *Herpes zoster* (3,4% chorych w grupie UPA; 1,2% chorych w grupie DUPI). W przypadku wymienionych zdarzeń różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej oraz zakażenia wirusem *Herpes zoster*.

W przypadku pozostałych AESI różnicę istotną statystycznie odnotowano dla niedokrwistości, która wystąpiła u 2,3% chorych w grupie UPA oraz u 0,3% chorych w grupie DUPI.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania podczas przedłużonego okresu monitorowania

Badanie	OBS ⁶⁸	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zakażenie oportunistyczne ⁶⁹	3 (0,9)	348	0 (0,0)	344	7,35 (0,76; 70,86)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	12 (3,4)	348	4 (1,2)	344	3,04 (0,97; 9,51)	0,02 (0,001; 0,05)	50 (20; 1 000)	TAK
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Nowotwór złośliwy ⁷⁰	1 (0,0)	348	0 (0,0)	344	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Niedokrwistość ⁷¹	8 (2,3)	348	1 (0,3)	344	8,07 (1,00; 64,88)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										

⁶⁸ okres ten obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerywania leczenia badanym lekiem

⁶⁹ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca; wszystkie zakażenia oportunistyczne dotyczyły wyprysku opryszczkowego

⁷⁰ z wykluczeniem raka skóry (inny niż czerniak); inwazyjny rak przewodowy piersi, uzasadniona możliwość związku z badanym lekiem według oceny badacza

⁷¹ niedokrwistość odnotowano w 115. dniu u chorego z grupy DUPI i od 13. do 143. dnia u chorych z grupy UPA, neutropenię zaobserwowano u chorych z grupy DUPI w 15. i 26. dniu, a u chorych z grupy UPA od 6. do 140. dnia. Limfopenia była zgłaszana w grupie UPA chorych w dniach 1. i 23., u 1 chorego z niedokrwistością, 1 z limfopenią oraz 1 chorego z neutropenią z grupy UPA przerywano leczenie; dla obu terapii, pozostałe nieprawidłowości hemoglobiny, neutrofilii i limfocytów były przemijające, większość stanowiły pojedyncze nieprawidłowości bez nawrotów

Badanie	OBS ⁶⁸	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zaburzenia wątroby ⁷²	12 (3,4)	348	5 (1,5)	344	2,42 (0,84; 6,95)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	26 (7,5)	348	11 (3,2)	344	2,44 (1,19; 5,03)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK

⁷² w większości podwyższone poziomy transaminaz; zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT było na ogół przemijające o stopniu 1. (>GGN – 3,0 GGN) wg CTCAE lub stopniu 2. (>3,0 – 5,0 x GGN) w obu leczonych grupach, stopień 3. (>5,0 – 20,0 x GGN) lub stopień 4. (>20,0 x GGN) zaobserwowano u 3 chorych przyjmujących DUPI, brak zdarzeń stopnia ≥3. dla grupy UPA; badany lek został przerwany, a następnie wznowiony u 2 chorych z grupy DUPI i 1 chorego z grupy UPA; nieprawidłowości transaminaz (1 stopnia 2. i 1 stopnia 1.) doprowadziły do przerwania badania u 2 chorych leczonych UPA. Zakres AspAT: 13–1290 j/l; zakres AIAT: 11-275 j/l

7.2.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

W przypadku wszystkich TEAE występujących do 16 tyg., które analizowano w publikacji *Blauvelt 2021*, w czasie przedłużonego okresu monitorowania raportowano wzrost częstości ich występowania.

Najczęściej zgłaszanym TEAE podczas przedłużonego okresu obserwacji wśród chorych leczonych UPA był trądzik (18,4% chorych) oraz zaostrzenie AZS (10,6% chorych). Zdarzenia te wystąpiły w grupie DUPI kolejno u 3,2% chorych oraz 9,3% chorych. Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku trądziku.

W przypadku pozostałych TEAE różnicę istotną statystycznie odnotowano dla zapalenia spojówek (na korzyść grupy UPA) oraz dla zapalenia mieszków włosowych i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (na korzyść DUPI).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 56.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS ⁷³	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zapalenie nosogardzieli	23 (6,6)	348	27 (7,8)	344	0,83 (0,47; 1,48)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	26 (7,5)	348	17 (4,9)	344	1,55 (0,83; 2,92)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie mieszków włosowych	22 (6,3)	348	4 (1,2)	344	5,74 (1,96; 16,83)	0,05 (0,02; 0,08)	NNH= 20 (12; 50)	TAK
		Zakażenie dróg moczowych	19 (5,5)	348	15 (4,4)	344	1,27 (0,63; 2,54)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zapalenie spojówek	5 (1,4)	348	35 (10,2)	344	0,13 (0,05; 0,33)	-0,09 (-0,12; -0,05)	NNT= 12 (9; 20)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Ból głowy	17 (4,9)	348	23 (6,7)	344	0,72 (0,38; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
		Trądzik ⁷⁴	64 (18,4)	348	11 (3,2)	344	6,82 (3,53; 13,19)	0,15 (0,11; 0,20)	NNH= 6 (5; 9)	TAK

⁷³ Okres ten obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerwania leczenia badanym lekiem

⁷⁴ Większość przypadków trądziku dotyczyła głównie zapalnych grudek, krost i zaskórników obejmujących twarz. Nie odnotowano ciężkich przypadków. Zdarzenia te nie spowodowały przerwania leczenia

Badanie	OBS ⁷³	Punkt końcowy	UPA 30 mg		DUPI 300 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zaostrzenie AZS	37 (10,6)	348	32 (9,3)	344	1,16 (0,70; 1,91)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Heads Up (Blauvelt 2021)</i>	Przedłużony okres monitorowania	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	26 (7,5)	348	11 (3,2)	344	2,44 (1,19; 5,03)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH= 25 (12; 100)	TAK

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Rinvoq™ [ChPL Rinvoq™];*
- *FDA 2019 [FDA 2019];*
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- lub ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu UPA. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia UPA wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie UPA, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia UPA chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania UPA należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia UPA do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u chorych otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia UPA lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych UPA obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczonej z powodzeniem raki skóry niebędącej czerniakiem (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ chorych zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U chorych leczonych upadacytytibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

Lipidy

Leczenie UPA wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie UPA wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytytibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT, ang. *deep venous thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, ang. *pulmonary embolism*) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym UPA. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.

Ciąża, karmienie piersią, płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania UPA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*. UPA jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie wiadomo, czy UPA lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. UPA nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie UPA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Upadacytynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ chorych) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25,4%), trądzik (15,1%), opryszczka pospolita (8,4%), ból głowy (6,3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (5,5%), kaszel (3,2%), zapalenie mieszków włosowych (3,2%), ból brzucha (2,9%), nudności (2,7%), neutropenia (2,3%), gorączka (2,1%) i grypa (2,1%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

Profil bezpieczeństwa stosowania UPA podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvog™.

Tabela 57.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvog™

Kategorie działań niepożądanych	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli***, półpasiec, opryszczka*, zapalenie mieszków włosowych, grypa	Często
	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia**	Często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha*, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik***	Bardzo często
	Pokrzywka***	Często

Kategorie działań niepożądanych	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT**, zwiększona aktywność AspAT**, zwiększenie masy ciała	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

*przedstawione jako termin zgrupowany

**w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, zwiększenia aktywności AIAT i AspAT była określana jako niezbyt często

***w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często

8.1.2.1. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w grupach chorych leczonych UPA 15 mg i 30 mg częstość występowania zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 39% i 43% w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 98,5 i 109,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupach chorych leczonych UPA 15 mg i 30 mg częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,3 i 2,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, wszystkie zgłaszane zakażenia oportunistyczne (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) były wypryskiem opryszczkowym. W grupach chorych leczonych UPA 15 mg i 30 mg częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,7% i 0,8% w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania wyprysku opryszczkowego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,6 i 1,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat. Zgłoszono jeden przypadek kandydozy przełyku w związku ze stosowaniem upadacytynibu w dawce 30 mg. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,5 i 5,2

zdarzenia na 100 pacjento-lat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zależne od dawki zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), parametrów lipidowych, wartości CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) i neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ komórek/l) związane z leczeniem upadacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych. Niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano po 16. tygodniu w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Łącznie odnaleziono 11 dokumentów PRAC dotyczących upadacytynibu w tym dwa dokumenty wydane w 2021 roku [*PRAC 2021*, *PRAC 2021q*] dotyczące AZS, jednakże odstąpiono od ich opisu ze względu na fakt iż zawarte w nich informacje zostały zawarte w zaktualizowanej *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq™*.

8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe;
- zakrzepica;
- perforacja przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia. Do najczęstszych ciężkich zakażeń zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należało zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. Spośród

zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Rinvoq™ zgłaszano gruźlicę, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydozę jamy ustnej/przetyku i kryptokokozę. Należy unikać stosowania leku Rinvoq™ u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem stosowania leku Rinvoq™ u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu produktem leczniczym Rinvoq™. Należy przerwać leczenie, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chorego, u którego w trakcie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ rozwinie się nowe zakażenie, należy poddać szybkim i pełnym badaniom diagnostycznym, właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednią terapię środkami przeciwdrobnoustrojowymi oraz uważnie monitorować stan chorego. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rinvoq™, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Terapię produktem leczniczym Rinvoq™ można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Produktu leczniczego Rinvoq™ nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia oraz u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą pomimo negatywnego wyniku testu w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia

przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry inny niż czerniak

Zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem u chorych leczonych produktem leczniczym Rinvoq™. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Zakrzepica

Zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i zakrzepica tętnicza, występowała u chorych leczonych z powodu stanów zapalnych inhibitorami kinazy JAK, w tym produktem leczniczym Rinvoq™. Wiele z tych zdarzeń niepożądanych było poważnych, a niektóre zakończyły się śmiercią. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane

ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy. W przypadku wystąpienia objawów zakrzepicy, chorych należy bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, chociaż znaczenie działania inhibitorów JAK w tych przypadkach nie jest znane. W badaniach wielu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów otrzymywało terapię podstawową niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Produkt leczniczy Rinvoq™ należy stosować ostrożnie u chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. chorzy z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub chorzy stosujący NLPZ). Chorych, u których wystąpiły nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego.

Wyniki badań laboratoryjnych

Neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (ANC <1 000 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę neutrofilii na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z małą liczbą neutrofilii (tj. ANC <1 000 komórek/mm³).

Limfocytopenia

W badaniach klinicznych odnotowano, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania limfocytopenii (ALC <500 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę limfocytów na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów (tj. ALC <500 komórek/mm³).

Niedokrwistość

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwistości (<8 g/dl). Należy ocenić stężenie hemoglobiny na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z niskim stężeniem hemoglobiny we krwi (<8 g/dl).

Lipidy

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność. Chorych należy monitorować 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach zaobserwowano ryzyko uszkodzenia płodu, jeśli produkt leczniczy Rinvoq™ zostanie podany kobiecie w ciąży. Podanie upadacytynibu szczurom i królikom podczas organogenezy spowodowało nasilenie wad rozwojowych płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy doradzić

kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 31.07.2021 r.

Tabela 58.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	228
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	27
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	29
Zaburzenia układu immunologicznego	25
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	30
Zaburzenia psychiczne	30
Zaburzenia układu nerwowego	122
Zaburzenia w obrębie oka	26
Zaburzenia ucha i błędnika	16

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	32
Zaburzenia naczyniowe	55
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	122
Zaburzenia żołądka i jelit	151
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	13
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	97
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	157
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	9
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	250
Badania diagnostyczne	136
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	101
Uwarunkowania społeczne	9
Procedury medyczne i chirurgiczne	41
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	5
Ogółem	863

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (250), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (228), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (157) oraz zaburzeń żołądka i jelit (151).

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rinvoq™. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 299
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	197
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	88
Zaburzenia układu immunologicznego	75
Zaburzenia endokrynologiczne	25
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	186
Zaburzenia psychiczne	213
Zaburzenia układu nerwowego	698
Zaburzenia w obrębie oka	205
Zaburzenia ucha i błędnika	54
Zaburzenia serca	207
Zaburzenia naczyniowe	246
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	492
Zaburzenia żołądka i jelit	698
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	56
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	444
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 125
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	137
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	45
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 475
Badania diagnostyczne	719
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	590
Uwarunkowania społeczne	57
Procedury medyczne i chirurgiczne	805
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	23
Ogółem	4 809

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 475), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (1 299) oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (1 125).

8.1. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Rinvoq™ przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA 2021].

Rezultaty uzyskane w badaniach dla upadacytynibu⁷⁵ dla dawki 15 mg i 30 mg wykazały na istotną statystycznie i klinicznie wysoką skuteczność UPA stosowanego zarówno w monoterapii jak w skojarzeniu z mGKS. Wyniki te odnoszą się do kluczowych parametrów klinicznych oceniających nasilenie zmian skórnych, świądu i jakości życia. Stwierdzono, że efekt leczenia upadacytynibem następował szybko.

Terapia skojarzona przy pomocy mGKS nie przyczyniła się do znacznego wzrostu skuteczności upadacytynibu (wzrost skuteczności obserwowano w grupie PLC), co potwierdza, że upadacytynib może być stosowany zarówno w monoterapii oraz w skojarzeniu z mGKS. Komitet CHMP stwierdził, że brak jest danych dla porównania UPA vs aktywny komparator oraz podkreślił, że nie jest to wymogiem.

Zaktualizowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa UPA w leczeniu AZS zostały dostarczone z przedłużonych faz badań. Dane dot. efektu odbicia (ang. *rebound effect*), możliwości redukcji dawki (w przypadku, gdy odpowiedź została początkowo osiągnięta przy dawce 30 mg), dane po zaprzestaniu leczenia i wznowienia leczenia są ograniczone i pochodzą jedynie z badania fazy II. W praktyce klinicznej, redukcja dawki oraz przerwanie leczenia stanowi realny scenariusz np. ze względu na bezpieczeństwo leczenia. Pomimo, że dane z fazy II. są ograniczone, wraz z długoterminowymi danymi z badań fazy III., są uważane za wystarczające do poparcia obecnych zapisów *Charakterystyki Produktu Leczniczego* dotyczących dawkowania leku.

We wszystkich badaniach dla upadacytynibu zaobserwowano wzrost skuteczności leczenia wraz ze wzrostem dawki leku, ogółem z 10-19% różnicą we wskaźniku odpowiedzi między grupą UPA 30 mg oraz UPA 15 mg w odniesieniu do wszystkich pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Analiza *post-hoc* z badań dla UPA w

⁷⁵ Wniosek o nowe wskazanie do stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ w AZS poparły przede wszystkim trzy kluczowe badania fazy III., w tym dwa badania UPA w monoterapii (M16-045 i M18-891) oraz jedno badanie UPA w skojarzeniu z mGKS (M16-047). Badanie fazy II (M16-048) stanowiło źródło danych uzupełniających zalecenia dotyczące dawkowania.

monoterapii wskazała, iż przedziały ufności dotyczące skuteczności (UPA vs PLC) dla obydwu dawek nie pokrywały się dla prawie wszystkich punktów końcowych. Chociaż dawka 30 mg nie była wcześniej zalecana w innych wskazaniach (RZS, ŁZS, AS), stosowanie UPA w dawce 30 mg uważa się za uzasadnione w AZS. Na prośbę CHMP, podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie leku do obrotu zaktualizował zapisy ChPL, wskazując w jakiej sytuacji określona dawka leku jest najbardziej zalecana. Zgodnie z tymi zapisami dawka 30 mg/dobę jest odpowiednia dla chorych z dużym obciążeniem chorobą oraz dla chorych, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu dawki 15 mg/dobę. Stwierdzono również, że należy rozważyć najniższą skuteczną dawkę jako podtrzymującą. Ponadto CHMP zgodził się, iż u chorych można rozpocząć leczenie dawką zarówno 15 mg jak i 30 mg (nie ma konieczności rozpoczynania leczenia dawką 15 mg u wszystkich chorych).

Stwierdzono także, że wpływ masy ciała na farmakokinetykę upadacytynibu jest mały zarówno u młodzieży jak i dorosłych chorych na AZS. Limit masy ciała został zredukowany z 40 do 30 kg u nastoletnich chorych, co zostało ujęte przez CHMP.

Nie stwierdzono nowych, istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa leku w populacji z AZS, w tym w podgrupie młodzieży, w porównaniu z badaniami dla upadacytynibu w innych wskazaniach. Jednak znane zdarzenia niepożądane występowały z ogólnie większą częstością w przypadku dawki 30 mg w porównaniu z dawką 15 mg.

Podczas terapii upadacytynibem w AZS odnotowano wyraźny, klinicznie istotny efekt leczenia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, który nie różnił się pod względem rodzaju występujących AE od tego obserwowanego w innych wskazaniach. Stwierdzono, że korzyść ze wzrostu skuteczności UPA w dawce 30 mg w porównaniu z dawką 15 mg u chorych <65 lat, przewyższa zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z wyższą dawką leku.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania UPA 30 mg u chorych ≥ 65 określono jako niejasne. W związku z powyższym na prośbę CHMP u chorych ≥ 65 zaleca się stosowanie dawki 15 mg/dobę. Z kolei proponowana u młodzieży (od 12 roku życia oraz masie ciała >30 kg) dawka 15 mg została zaakceptowana przez CHMP.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy są kandydatami do terapii systemowej, określono jako pozytywny.

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla upadacytynibu stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie upadacytynibu w AZS jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno;
- jak wskazują autorzy publikacji *Reich 2021* ograniczeniem w badaniu *Ad Up* był brak szczegółowych danych odnośnie ilości stosowanych kortykosteroidów ze względu na niejednorodność przepisywanych leków. Chociaż protokół badania wymagał stosowania miejscowych kortykosteroidów o określonej sile działania (szczegółowy algorytm ich doboru przedstawiono w Rozdziale 12.9.1) to o rodzaju i formulacji kortykosteroidu ostatecznie decydował lekarz. Jak słusznie podkreślają autorzy badania taki dobór mGSK do stosowania miejscowego może ściśle odzwierciedlać praktykę kliniczną;
- zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania *Heads Up* ograniczenie stanowi dostępność wyników jedynie dla 24. tygodni (w tym dla analizy pierwotnej obejmującej 16. tygodni, dla której przeprowadzono testowanie hipotezy statystycznej). Dane długoterminowe zostaną zebrane w oddzielnym, otwartym przedłużeniu badania (dane te nie są jeszcze opublikowane);
- badanie *Ad Up* i *Heads Up* są badaniami trwającymi, niezakończonym;
- część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia upadacytynibem (UPA) względem BSC (najlepsze leczenie wspomagającego) oraz względem dupilumabu (DUPI) w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

10.1. Porównanie UPA+BSC vs PLC+BSC

Ocenę skuteczności upadacytynibu przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie *Ad Up*. W badaniu chorzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy do stosowania miejscowego (zwane BSC). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC.

Analiza skuteczności obejmowała populację ITT_M (chorzy, którzy zostali włączeni do głównego badania). Dla analizy pierwotnej dla części punktów końcowych możliwe było również przedstawienie wyników dla podgrupy młodzieży z badania głównego. W populacji ITT_M chorzy <18 r.ż. stanowili w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC oraz PLC + BSC odpowiednio ok. 13%, ok. 12% oraz ok. 13%.

10.1.1. Populacja ITT_M

Ocena skuteczności

W 16. tygodniu **odpowiedź EASI-75** (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 65%, 77% i 26%).

Istotną statystycznie przewagę UPA+BSC nad PLC + BSC (dla obydwu dawek UPA) osiągnięto dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj. **odpowiedzi EASI-75** w 2., 4. tygodniu oraz **odpowiedzi EASI-90** w 4. i 16. tygodniu. W przypadku UPA 30 mg + BSC drugorzędowym punktem końcowym była również odpowiedź **EASI-100**, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (22,6% vs 1,3%).

Uzyskane wyniki wskazują na **szybką poprawę** w zakresie ustępowania zmian skórnych u chorych leczonych upadacytynibem. W badaniu obserwowano szybki wzrost częstości występowania odpowiedzi do 4. tygodnia, która nadal wzrastała między 4. a 12. tyg. i utrzymywała się aż do 16 tyg.

W 16. tygodniu **odpowieź vIGA-AD** (pierwszorzędowy punkt końcowy), występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 40%, 59% i 11%).

W 16. tygodniu **poprawę wyniku wg WP-NRS o≥4 punkty** względem wartości początkowych również raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 52%, 64% i 15%).

Średnia **liczba dni wolnych od stosowania miejscowych kortykosteroidów z odpowiedzią EASI 75** w 16 tyg. była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA 15 mg + BSC (33,5 dni) oraz UPA 30 mg + BSC (47,5 dni) w porównaniu z grupą kontrolną (7,9 dni).

Częstość **stosowania jakiegokolwiek terapii ratunkowej** wyniosła w grupie BSC 25,7%, w grupie UPA 15 mg 5,3% oraz w grupie UPA 30 mg 5,4%. Różnica między grupą BSC a UPA 15 mg oraz UPA 30 mg była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej UPA). Do najczęściej stosowanych terapii ratunkowych zarówno w grupach badanych jak i grupie kontrolnej należały miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.

W czasie 16. tygodni leczenia u 98,7% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC, 99,3% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC oraz u 87,1% chorych w grupie PLC + BSC stwierdzono **brak zaostrzenia choroby**. Różnica między grupą badaną (dla obu dawek UPA) i kontrolną była istotna statystycznie na korzyść upadacytynibu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uzupełniająca analiza skuteczności

W 16 tyg. leczenia chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg +BSC lub UPA 30 mg +BSC. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA 15 mg +BSC i UPA 30 mg +BSC kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania z zachowaniem zaślepienia. W ramach oceny skuteczności przedstawiono dane długookresowe wyłącznie dla grupy chorych, którzy w ramach przedłużenia badania kontynuowali terapię UPA. Nie przedstawiono natomiast danych dla grupy PLC+BSC, która po 16 tygodniu rozpoczęła terapię UPA (PLC + BSC → UPA 15 mg + BSC oraz PLC + BSC → UPA 30 mg + BSC).

Skuteczność upadacytynybu oceniona w 16. tygodniu badania utrzymywała się do 52. tygodnia fazy przedłużonej. W 52. tygodniu częstość występowania **odpowiedzi EASI-75** w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła odpowiednio 50,8% oraz 69,0%.

Częstość występowania **odpowiedzi vIGA-AD** w 52. tygodniu wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC. Z kolei **poprawę wyniku wg WP-NRS o ≥4 pkt.** w 52. w porównaniu z wartością wyjściową raportowano 45,3% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 57,5% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC.

Do 52. tygodnia niewielki odsetek chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu utracił odpowiedź na leczenie. W czasie fazy przedłużonej **odpowieź utraciło** jedynie 7,0% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 2,9% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC.

W czasie fazy przedłużonej **terapię ratunkową rozpoczęło** 15,0% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 8,1% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC.

Ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania upadacytytib w skojarzeniu z kortykosteroidami był dobrze tolerowany w populacji ITT, zarówno w dawce 15 mg jak i 30 mg.

W czasie 16. tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek **zgonu** zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej.

W grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wystąpiło odpowiednio 7 (2,3%) i 4 (1,3%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Z kolei w grupie kontrolnej odnotowano 9 (3,0%) ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnica między grupą badaną (dla obydwu dawek UPA) a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem raportowano u 66,7% chorych w grupie UPA 15 mg + BSC, 72,4% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC i 62,7% chorych w

grupie PLC+BSC. Jedynie dla dawki UPA 30 mg różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**, który wyniósł zarówno w grupie UPA 15 mg + BSC jak i UPA 30 mg + BSC 1,3% chorych, a w grupie PLC + BSC 2,3% chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wśród **zdarzeń specjalnego zainteresowania** nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pozostałe **AESI** występowały u niewielkiego odsetka chorych, przy czym dla żadnej z kategorii zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną (dla obydwu dawek UPA) poza zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej dla dawki UPA 30 mg (różnica na niekorzyść upadacytynibu).

Najczęstszym **zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia** był trądzik (10% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 13,8% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 2% chorych – grupa PLC+BSC) oraz zapalenie nosogardzieli (12,3% chorych – grupa UPA 15 mg + BSC; 13,5% chorych – grupa UPA 30 mg + BSC; 11,2% chorych – grupa PLC+BSC). Różnicę istotną statystycznie między grupą badaną i kontrolną uzyskano w przypadku częstości występowania trądziku (dla obydwu dawek UPA) oraz w przypadku opryszczkowego zapalenia jamy ustnej i zaostrzenia AZS (dla dawki UPA 30 mg).

Odsetek chorych, którzy spełniali kryteria **potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych** (stopień ≥ 3 wg NCI CTCAE) był niski i ogólnie porównywalny we wszystkich grupach terapeutycznych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W przypadku fazy przedłużonej dostępne były wyniki łączne, dla chorych leczonych PLC + BSC w czasie 16. tygodniu, a następnie zrandomizowanych do grupy UPA+BSC (PLC + BSC → UPA+BSC) oraz chorych kontynuujących stosowanie UPA po 16. tygodniu (UPA+BSC → UPA+BSC).

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania zarówno terapia UPA 15 mg + BSC jak i UPA 30 mg + BSC były dobrze tolerowane przez chorych w dłuższym horyzoncie czasowym.

Częstości zdarzeń skorygowanych o ekspozycję dotyczących **TEAE, SAE i AE prowadzących do przerwania leczenia** były zbliżone w obydwu badanych grupach. Nie zgłoszono żadnych **zgonów** w czasie fazy przedłużonej trwającej do 52 tygodnia.

Częstość występowania **ciężkich zakażeń** skorygowanych o ekspozycję na lek wyniosła w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC kolejno 2,7 oraz 2,3 zdarzeń/100 pacjentolat.

Najczęściej raportowanymi **TEAE** był trądzik, zapalenie nosogardzieli, zwiększona aktywność CPK, AZS oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zdarzenia niepożądane związane z badaniami laboratoryjnymi na ogół nie były ciężkie oraz nie prowadziły do przerwania leczenia. Najczęściej u chorych występowała podwyższona aktywność fosfokinazy keratynowej (CPK). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania większość przypadków podwyższonej aktywności CPK wystąpiła po wysiłku lub innej intensywnej aktywności fizycznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uzupełniająca analiza skuteczności

W czasie przedłużonego okresu obserwacji stwierdzono wzrost odsetka odpowiedzi EASI-75 względem 16 tyg. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła kolejno 73,5% oraz 85,7% (analiza podstawowa OC). Wyniki dla analizy MI były zbieżne.

Z kolei częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD wyniosła w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC kolejno 38,2% i 54,3% (analiza OC), 30,8% i 45,9% (analiza MI).

10.2. Porównanie UPA vs DUPI

Analizę UPA w porównaniu z DUPI w populacji chorych na AZS przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *Heads Up*.

10.2.1. Populacja ITT

Ocena skuteczności

W 16. tygodniu **odpowiedź EASI-75** występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupą DUPI 300 mg (71,0% vs 61,0%). Wykazano tym samym wyższość (ang. *superiority*) upadacytynibu nad dupilumabem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była odpowiedź EASI-75 w 16. tyg. obserwacji.

Stwierdzono również **szybsze działanie UPA** niż DUPI, o czym świadczy istotna statystycznie wyższa częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2 tyg. w grupie badanej względem grupy kontrolnej (43,7% vs 17,4%).

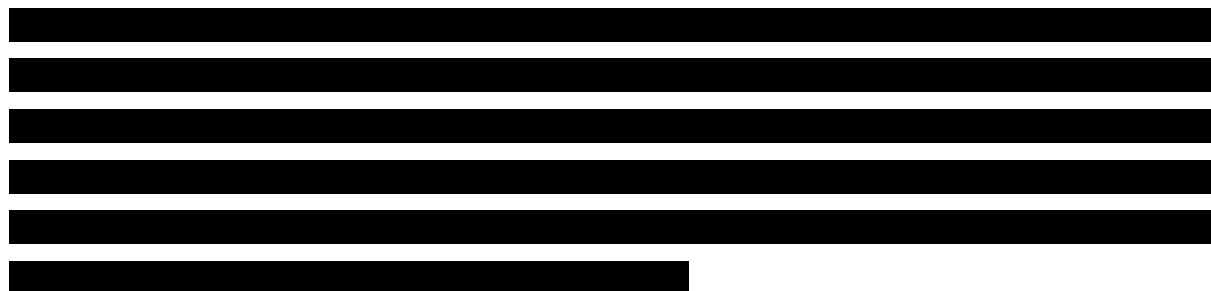
Istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupą DUPI 300 mg osiągnął wysoki poziom odpowiedzi tj. **odpowieź EASI-90** oraz **EASI-100** (EASI-90: 60,6% vs 38,7%; EASI-100: 27,9% vs 7,6%).

Wyniki uzyskane w 24. tygodniu także wskazują na numeryczną przewagę grupy UPA 30 mg nad grupą DUPI 300 mg w zakresie częstości występowania odpowiedzi EASI-75, EASI-90, EASI-100. Różnicę istotną statystycznie osiągnięto dla EASI-90, EASI-100.

Częstość występowania **klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu** (tj. poprawy o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) w 16. tygodniu była wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Większość chorych w badaniu nie otrzymała leczenia ratunkowego. **Leczenie ratunkowe** zastosowano u 17,5% chorych w grupie UPA 30 mg oraz u 20,3% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

10.2.1. Populacja ITT z AZS o nasileniu ciężkim



10.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa upadacytynibu w badaniu *Heads Up* był zgodny z profilem obserwowanym w badaniu *Ad Up*. Nie zaobserwowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania UPA.

W czasie 16. tygodni obserwacji wystąpił jeden **zgon** w grupie badanej (zgon z powodu bronchopneumonii związanej z grypą).

W grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg wystąpiło odpowiednio 10 (2,9%) i 4 (1,2%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Różnica między grupą kontrolną a badaną nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 71,6% chorych w grupie UPA 30 mg i 62,8% chorych w grupie DUPI 300 mg. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Zdarzenia **TEAE, dla których istniała uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem** (wg oceny badacza) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg (44,0% vs 35,5%).

Wśród **AESI** nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego (z wykluczeniem NMSC), chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pozostałe **zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania** występowały u niewielkiego odsetka chorych tj. nie częściej niż u 2,9% chorych w grupie UPA 30 mg oraz 1,2% chorych w grupie DUPI 300 mg (za wyjątkiem zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej, która wystąpiła u 6,6% i 2,9% chorych kolejno w grupie UPA 30 mg i DUPI 300 mg). Statystycznie znamiennej różnicę zaobserwowano jedynie w przypadku niedokrwistości oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (na niekorzyść upadacytyribu).

W czasie 16. tygodni leczenia **najczęściej zgłaszanym TEAE** wśród chorych leczonych UPA był trądzik raportowany u ok. 16% chorych (w grupie DUPI zdarzenie to wystąpiło u 2,6% chorych). Najczęściej zgłaszanym TEAE wśród chorych leczonych DUPI było zapalenie spojówek oraz zaostrzenie AZS, przy czym każde ze zdarzeń wystąpiło u ok. 8% chorych (w grupie UPA zdarzenia te raportowano kolejno u ok. 1% i ok. 7% chorych). Istotną statystycznie różnicę na korzyść UPA odnotowano dla zapalenia spojówek, natomiast różnica UPA vs DUPI dla trądziku i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej była statystycznie znamiennej na niekorzyść grupy badanej.

Podczas przedłużonego okresu monitorowania, który obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, nie odnotowano żadnego nowego przypadku zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Z kolei w przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń związanych z ciężkimi TEAE czy TEAE odnotowano niewielki wzrost częstości w grupie badanej i kontrolnej.

10.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- ciężkich zakażeń i gruźlicy;
- reaktywacji zakażeń wirusowych;
- nowotworów złośliwych oraz raka skóry niebędącego czerniakiem;
- nieprawidłowości hematologicznych;
- zaburzeń sercowo-naczyniowych;
- zwiększeniem parametrów lipidowych i aktywności aminotransferaz wątrobowych;
- żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

10.4. Wnioski

W analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA 30 mg vs DUPI 300 mg; UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę upadacytynibu względem komparatorów w zakresie wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. w odniesieniu do odpowiedzi EASI-75, v-IGA-AD czy WP-NRS.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji docelowej **zasadnym jest stosowanie leku Rinvoq™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na AZS.**

11. Dyskusja

Atopowe zapalenie skóry to częsta, przewlekła, nawrotowa choroba której objawy obejmują silny świąd i suchość skóry, rumieniowe i zapalne zmiany o charakterze wyprysku. Świąd jest najbardziej charakterystyczną cechą AZS. Prowadzi on do podrażnienia, powstawania nadżerek i nasilenia stanu zapalnego. Wpływa też na powstanie istotnych zaburzeń snu i koreluje z nasileniem choroby [Narbutt 2021].

W leczeniu AZS w Polsce stosuje się obecnie głównie miejscowe kortykosteroidy oraz wspomagająco emolienty i środki nawilżające. U chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry podaje się również leki przeciwhistaminowe, doustne kortykosteroidy, ogólnoustrojową terapię immunomodulacyjną czy fototerapię. Wiele skutecznych terapii AZS nie jest w Polsce obecnie refundowanych, w związku z czym u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

Inhibitory kinazy JAK stanowią istotną klasę terapeutyczną w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym i są one wskazane w leczeniu m.in. RZS, ŁZS czy WZJG. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. Co istotne, w badaniach *in vitro* wykazano, iż upadacytynib silnie hamuje aktywność JAK1, ale w mniejszym stopniu hamuje inne izoformy, JAK2 i JAK3. Zwiększona selektywność upadacytynibu wobec JAK1 może zapewniać lepszy stosunek profilu korzyści do ryzyka u chorych z AZS [ChPL Rinvoq™, Reich 2021].

W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 badania pierwotne *Ad Up* i *Heads Up*, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem komparatorów wskazanych w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. W analizie komparatorem dla upadacytynibu w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów czy inhibitorów kalcyneuryny). Jako komparator dla populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim uznano

dupilumab, gdyż jest to terapia obecnie refundowana w ramach programu lekowego w leczeniu ciężkiej postaci AZS u chorych powyżej 18 r.ż.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach *Ad Up* i *Heads Up*, przeprowadzonych w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniach tych ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich domen oceniono jako niskie. Ponadto badania uzyskały maksymalną liczbą punktów w skali Jadad służącej do oceny jakości klinicznych badań eksperymentalnych.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono jedynie badanie randomizowane. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla upadacytynibu we wnioskowanej populacji. Należy przy tym podkreślić, że upadacytynib w leczeniu AZS został zarejestrowany stosunkowo niedawno.

Badania *Ad Up* i *Heads Up* to wieloośrodkowe, podwójne zaślepione, randomizowane badania fazy III. W badaniu *Ad Up* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC. Z kolei w badaniu *Heads Up* porównywano skuteczność UPA 30 mg vs DUPI 300 mg. Populacja w ww. badaniach obejmowała dorosłych w wieku 18-75 lat (dodatkowo w badaniu *Ad Up* uczestniczyła młodzież w wieku 12-17 lat), z przewlekłym AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z niewystarczającą odpowiedzią na miejscowe kortykosteroidy lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny lub udokumentowanym wcześniejszym leczeniem systemowym.

W niniejszej analizie wzięto pod uwagę zarówno ramię, w którym chorzy stosowali UPA w dawce 15 mg oraz UPA w dawce 30 mg w badaniu *Ad Up*, ponieważ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™* dopuszcza stosowanie obydwu dawek. Dawka 30 mg może być odpowiednia dla chorych z dużym obciążeniem choroby lub u chorych, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg nie jest wystarczająca. Należy przy tym rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Z kolei u chorych ≥ 65 r.ż. oraz młodzieży zalecana dawka wynosi 15 mg.

Dla porównania z dupilumabem (badaniem *Heads Up*) dostępne były wyniki dla UPA w dawce 30 mg. Ponadto terapie te nie były kojarzone z leczeniem miejscowym. Należy jednak

zauważyć, że są to najlepsze dostępne dane dla porównania ww. interwencji pochodzące z wysokiej jakości badania randomizowanego.

Do analizy wykorzystano wyniki pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji, dla którego testowano hipotezę statystyczną tj. okresu 16. tygodni, przy czym dodatkowo zaprezentowano wyniki dla krótszych okresów obserwacji jeśli zgodnie z protokołem badania dany punkt końcowy został zdefiniowany *a priori* dla krótszego okresu. Wyniki dla krótszych okresów obserwacji pozwalają bowiem na wnioskowanie o szybkości uzyskiwania odpowiedzi przez chorych.

Badanie *Ad Up* składało się z 16. tygodni leczenia (fazy podwójnie zaślepionej) oraz od 16. tygodnia z fazy przedłużonej badania (podwójnie zaślepionej). Po zakończeniu 16. tygodni chorzy pierwotnie zrandomizowani do grupy UPA kontynuowali otrzymywanie tej samej dawki leku. Chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg. W związku z powyższym w przypadku badania *Ad Up* możliwe było również przedstawienie wyników analizy dodatkowej dla 52. tygodni. Należy jednak zauważyć, iż wyniki te nie dotyczą porównania UPA + BSC vs PLC + BSC. W analizie przedstawiono wyniki dla grupy kontynuującej leczenie UPA, czyli wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji. Należy przy tym podkreślić, iż zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badania uważa się, że 16-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w celu testowania wyższości (ang. *superiority*) UPA+BSC w porównaniu PLC + BSC w zakresie pierwszorzędowych (odpowiedź EASI 75 i vIGA-AD) i drugorzędowych punktów końcowych [Reich 2021]. Z kolei wykorzystanie danych długookresowych umożliwia weryfikację utrzymywania się odpowiedzi u chorych leczonych upadacytynibem, co podnosi wiarygodność analizy. Z kolei w przypadku badania *Heads Up* możliwe było przedstawienie wyników również dla 24. tygodni fazy zaślepionej.

Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono w badaniach włączonych do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych. Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszego raportu są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych prowadzonych w chorobach dermatologicznych tj. łuszczycy i stosowania kortykosteroidów. Według wytycznych ocena skuteczności klinicznej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna obejmować odpowiedź na leczenie, czyli poprawę w zakresie zmian skórnych określonych za pomocą objawów skórnych. Zmiany te mierzy się z wykorzystaniem narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia, rozległości zmian skórnych oraz powierzchni zajętej chorobowo [EMA 2019]. W obydwu badaniach włączonych do analizy posługiwano się zwalidowanymi narzędziami służącymi do

oceny nasilenia oraz rozległości zmian skóry tj. skali EASI, skali WP-NRS oraz skali vIGA-AD (skala zastosowana jedynie w badaniu *Ad Up*). W badaniu *Ad Up* oceniano również jakość życia chorych za pomocą kwestionariusza DLQI oraz HADS.

Analiza skuteczności UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC + BSC wykazała istotną statystycznie przewagę upadacytynibu w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT_M. Warto zauważyć, że znamienne statystycznie wyniki odpowiedzi EASI-75 na korzyść UPA osiągnięto już po 2. tygodniach leczenia. Ponadto aż 63% chorych w grupie UPA 30 mg + BSC osiągnęło odpowiedź EASI-75, przy czym tak wysoki odsetek odpowiedzi nie był wcześniej zgłaszany w badaniach innych terapii stosowanych w AZS, co dodatkowo potwierdza wysoką wartość upadacytynibu w leczeniu tej choroby [Reich 2021].

W badaniu *Ad Up* obserwowano zależność skuteczności upadacytynibu od dawki z 10-19% różnicą we wskaźnikach odpowiedzi na korzyść grupy UPA 30 mg w porównaniu z grupą UPA 15 mg (populacja ITT).

Wyniki fazy przedłużonej dowodzą, iż dla wszystkich punktów końcowych skuteczność upadacytynibu w 16. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia.

Analiza skuteczności UPA 30 mg vs DUPI 300 mg również wykazała istotną statystycznie przewagę upadacytynibu w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT. Stwierdzono również szybsze działanie UPA niż DUPI, o czym świadczy istotna statystycznie wyższa częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2. tyg. u chorych leczonych upadacytynibem.

Analiza bezpieczeństwa **UPA+BSC vs PLC+BSC**, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami (dla obydwu dawek UPA), zarówno w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia odnotowano istotną statystycznie wyższą o ok. 10% częstość występowania TEAE w grupie UPA 30 mg + BSC niż w grupie PLC+BSC. Odsetek chorych, którzy spełniali kryteria potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych (stopień ≥ 3 wg NCI

CTCAE) określono jako niski i ogólnie porównywalny we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. W badaniu *Ad Up* obserwowano również istotnie statystycznie wyższą częstość występowania trądziku w grupie UPA+BSC w porównaniu z grupą PLC+BSC. Odsetek ten był również wyższy niż obserwowany wcześniej w innych badaniach dla upadacytynibu dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów (badania *SELECT EARLY*, *SELECT-MONOTHEAPY*), co może odzwierciedlać ogólnie młodszy wiek chorych w badaniach nad AZS i zwiększone prawdopodobieństwo wykrycia trądziku ze względu na ukierunkowane badania skóry prowadzone przez dermatologów w czasie badania [Reich 2021].

Tak jak wspomniano wcześniej zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg w zależności od charakterystyki chorego. U młodzieży oraz osób starszych w wieku ≥ 65 lat zaleca się dawkę 15 mg. W badaniu *Ad Up* nie przedstawiono osobno wyników bezpieczeństwa dla wskazanych subpopulacji. Jednakże w dokumencie *EMA 2021* zaprezentowano wyniki zbiorczej analizy badań dla upadacytynibu w podgrupie młodzieży i chorych ≥ 65 lat. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że dane dotyczące chorych z AZS w wieku ≥ 65 lat są ograniczone, przez co należy je interpretować z ostrożnością. Z kolei w przypadku populacji młodszej nie odnotowano wyraźnej różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa w porównaniu z populacją ogólną, przy czym dane długoterminowe wskazały na wyższą częstość występowania AE, SAE i AE prowadzących do przerwanie leczenia w tej populacji, szczególnie podczas stosowania UPA w dawce 30 mg. Rezultatem powyższych obserwacji stało się zalecenie stosowania UPA w dawce 15 mg u młodzieży i dorosłych ≥ 65 r.ż. [EMA 2021].

Zarówno terapia UPA 15 mg + BSC jak i UPA 30 mg + BSC były dobrze tolerowane przez chorych w dłuższym horyzoncie czasowym. W czasie 52. tygodni leczenia nie zaobserwowano nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2021* zbiorcza analiza z badań dla upadacytynibu stosowanego w skojarzeniu z mGKS lub w monoterapii wykazała na zależny od dawki wzrost częstości występowania większości działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym ciężkich zakażeń w grupie UPA 30 mg [EMA 2021].

Analiza bezpieczeństwa **UPA** vs **DUPI**, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem taki jak AE prowadzących do zgonu, ciężkich TEAE (w tym zdarzeń, dla których istniała uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem), TEAE o ciężkim stopniu nasilenia oraz TEAE

prowadzących do przerwania leczenia. Zarówno w przypadku TEAE ogółem oraz TEAE, dla których istniała uzasadniona możliwość, że są związane z leczeniem odnotowano istotną statystycznie wyższą o ok. 8% częstość występowania zdarzeń w grupie UPA względem DUPI.

Profil bezpieczeństwa upadacytynibu oceniony we włączonych badaniach klinicznych jest zbieżny ze znanym profilem bezpieczeństwa opisanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono również 7 przeglądów systematycznych (publikacje *Li 2021*, *Siegels 2021*, *Silverberg 2021*, *Zhang 2021*, *Kerschbaumer 2020*, *Nusbaum 2020* oraz *Montilla 2019*). Autorzy przeglądów uwzględnili badanie fazy IIb oraz badanie *Measure Up 1* porównujące UPA w monoterapii względem PLC. W żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszych danych pochodzących z badania *Ad Up* oraz *Heads Up*.

U wielu chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w celu opanowania objawów, oprócz miejscowych kortykosteroidów, zaleca się leczenie systemowe. Taki schemat leczenia skojarzonego jest w dużej mierze oparty na obserwowanej do tej pory niewystarczającej skuteczności terapii systemowych w monoterapii. Wyniki badania *Ad Up* potwierdzają potencjał upadacytynibu w leczeniu dorosłych i młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że skuteczność upadacytynibu w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz upadacytynibu w monoterapii (badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*) jest zbliżona, dlatego też dodatkowa korzyść z dodania miejscowych kortykosteroidów do UPA jest minimalna w porównaniu z UPA w monoterapii. W badaniu *Ad Up* znaczna część chorych mogła odstawić miejscowe kortykosteroidy przy jednoczesnym utrzymaniu odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu. **Powyższe implikuje, iż terapia upadacytynibem odpowiada na cel terapii jakim jest możliwość redukcji dawki kortykosteroidów (ang. *steroid-sparing treatment*)**. Uzyskane wyniki kwestionują obecny standard opieki, który wskazuje, iż terapia skojarzona jest niezbędna, aby optymalizować wyniki leczenia [Reich 2021].

Wiele skutecznych terapii AZS nie jest w Polsce obecnie refundowanych, w związku z czym u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. Należy podkreślić, iż w badaniu „*Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce*”, blisko 34% badanych ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne. W przypadku AZS konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i

umożliwiać prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Dostęp chorych do nowoczesnych terapii pozwoli zredukować koszty wynikające ze zwolnień lekarskich, hospitalizacji czy świadczeń rentowych. Może także poprawić produktywność i zdolność do pracy [Gałązka-Sobotka 2020, Jahnz-Różyk 2021].

Upadacytynib stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z AZS o nasileniu umiarkowany do ciężkiego. Ze względu na brak wysoce skutecznych terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce upadacytynib może stanowić podstawowy lek w rozpatrywanej populacji chorych. Należy podkreślić iż **FDA w 2018 roku przyznało UPA oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*)** w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Decyzja ta została poparta pozytywnymi danymi z badań klinicznych II fazy [Abbvie 2018].

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność upadacytynibu we wnioskowanej populacji chorych uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq™. Upadacytynib wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

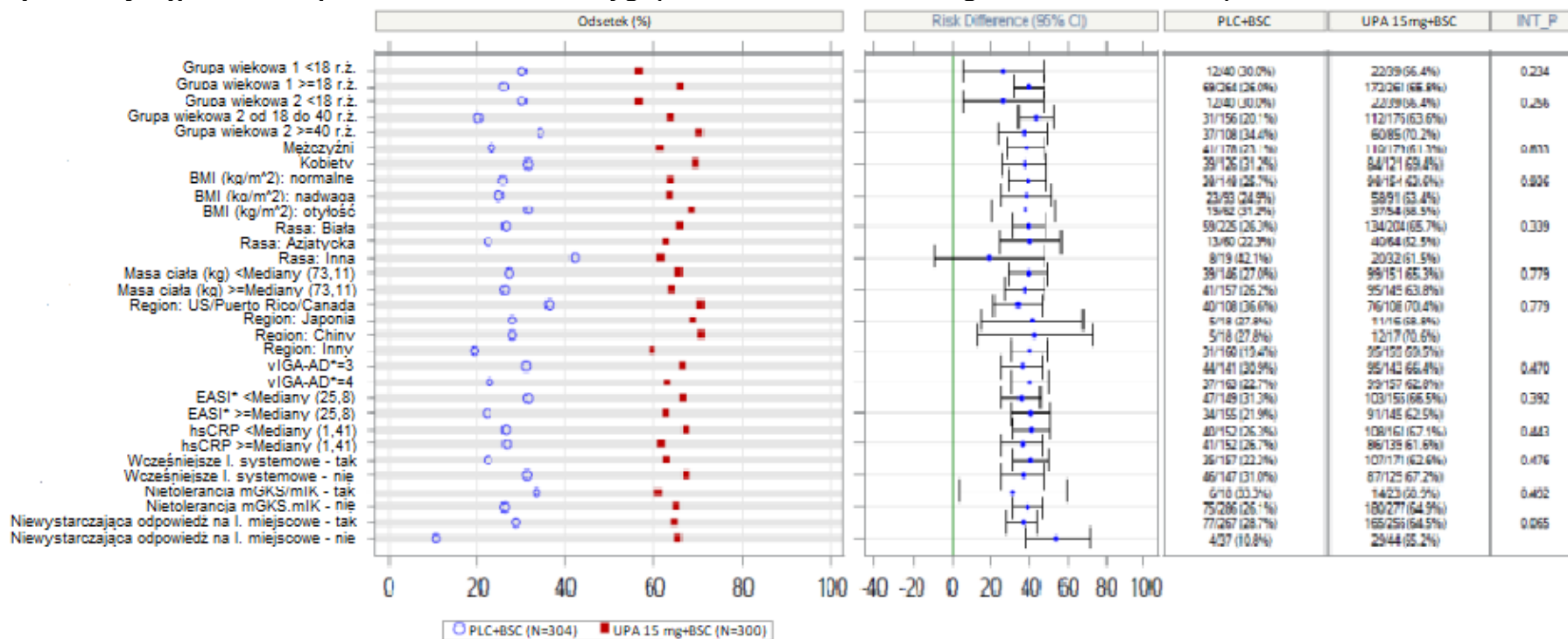
12. Załączniki

12.1. Ocena skuteczności UPA+BSC vs BSC na podstawie badania *Ad Up* – analiza w podgrupach

12.1.1. Odpowiedź EASI-75

Rysunek 19.

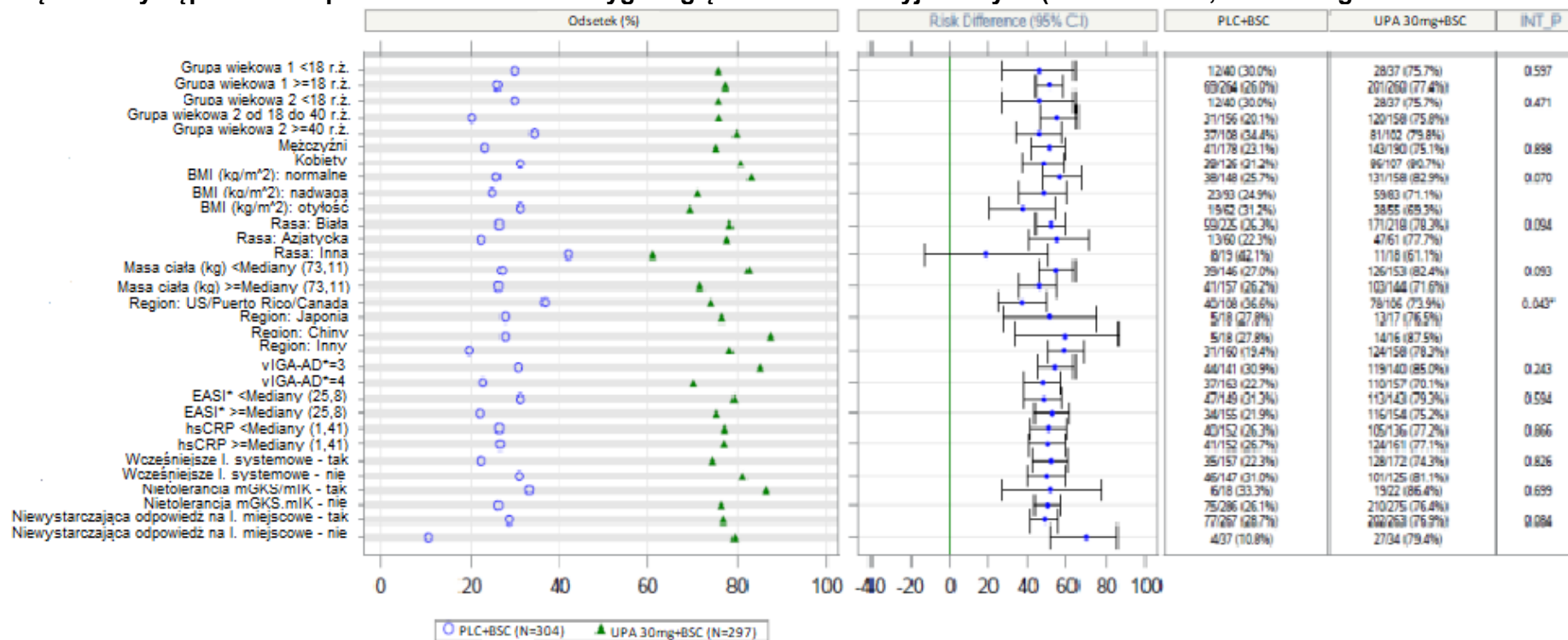
Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 16 tyg. (analiza NRI-C; UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)



*źródło: EMA 2021; INT_P – p-value dla testu interakcji (jeśli wartość p wskazuje na istotność statystyczną, oznacza to, że wpływ interwencji na wynik różni się w podgrupach)

Rysunek 20.

Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 16 tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)

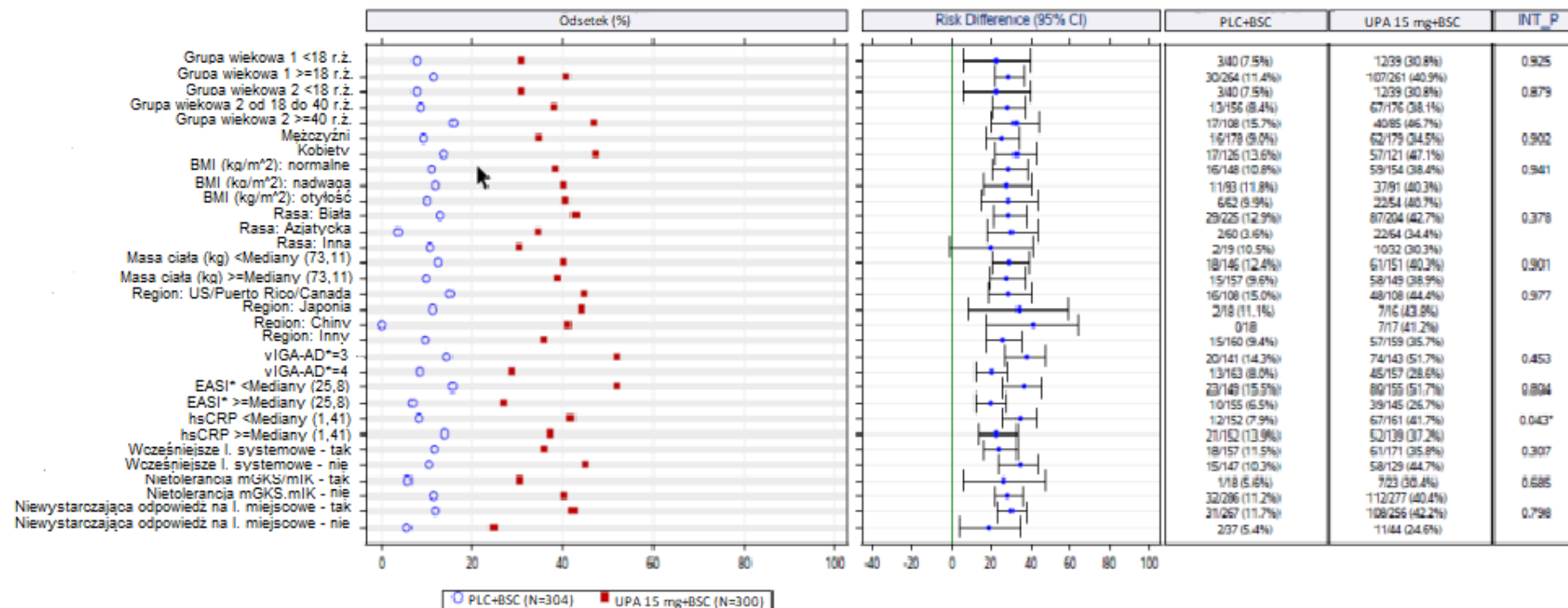


*źródło: EMA 2021; INT_P – p-value dla testu interakcji (jeśli wartość p wskazuje na istotność statystyczną, oznacza to, że wpływ interwencji na wynik różni się w podgrupach)

12.1.2. Odpowiedź vIGA-AD

Rysunek 21.

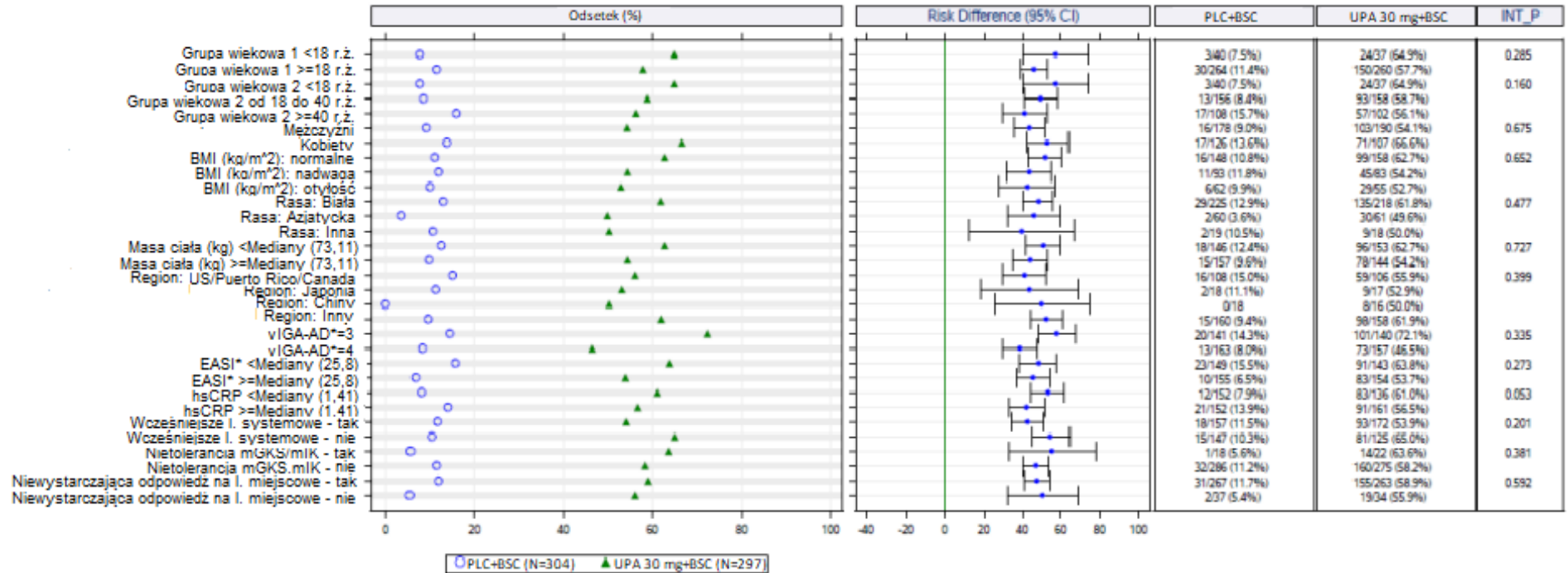
Częstość występowania vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w 16. tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC, populacja ITT_M)



*źródło: EMA 2021; INT_P – p-value dla testu interakcji (jeśli wartość p wskazuje na istotność statystyczną, oznacza to, że wpływ interwencji na wynik różni się w podgrupach)

Rysunek 22.

Częstość występowania vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w 16 tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)



*źródło: EMA 2021; INT_P – p-value dla testu interakcji (jeśli wartość p wskazuje na istotność statystyczną, oznacza to, że wpływ interwencji na wynik różni się w podgrupach)

12.2. Ocena skuteczności na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Ocenę skuteczności UPA w monoterapii w porównaniu z PLC przeprowadzono w oparciu o badania randomizowane, podwójnie zaślepiene *Measure Up 1* i *Measure Up 2*. Wszystkie zaprezentowane poniżej wyniki pochodzą z publikacji *Guttman-Yassky 2021*.

12.2.1. EASI

12.2.1.1. Częstość występowania odpowiedzi EASI

Tabela 60.

Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź EASI									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-75	196 (69,8)	281	46 (16,4)	281	53,3 (46,4; 60,2)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			166 (60,1)	276	37 (13,3)	278	46,9 (39,9; 53,9)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-90	149 (53,0)	281	23 (8,2)	281	45,1 (38,6; 51,7)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			117 (42,4)	276	15 (5,4)	278	36,9 (30,6; 43,3)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-100	47 (16,7)	281	5 (1,8)	281	15,0 (10,4; 19,6)	7 (6; 10)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			39 (14,1)	276	2 (0,7)	278	13,4 (9,2; 17,6)	8 (6; 11)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	2 tyg.	EASI-75	107 (38,1)	281	10 (3,6)	281	34,5 (28,6; 40,5)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			91 (33,0)	276	10 (3,6)	278	29,4 (23,5; 35,3)	4 (3; 5)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
<small>Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.</small>			n (%)	N	n (%)	N			

Odpowiedź EASI									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-75	227 (79,6)	285	46 (16,4)	281	63,4 (57,1; 69,8)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			206 (73,0)	282	37 (13,3)	278	59,6 (53,1; 66,2)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-90	187 (65,6)	285	23 (8,2)	281	57,8 (51,5; 64,1)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			165 (58,5)	282	15 (5,4)	278	53,1 (46,7; 59,4)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	EASI-100	77 (27,0)	285	5 (1,8)	281	25,3 (20,0; 30,6)	4 (4; 5)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			53 (18,8)	282	2 (0,7)	278	18,1 (13,5; 22,7)	6 (5; 8)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	2 tyg.	EASI-75	135 (47,4)	285	10 (3,6)	281	43,9 (37,7; 50,0)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			124 (44,0)	282	10 (3,6)	278	40,4 (34,2; 46,5)	3 (3; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.1.2. Zmiana wyniku wg EASI

Tabela 61.

Średnia zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-80,2 (-84,0; -76,5)	244	-40,7 (-45,2; -36,2)	128	-39,5 (-44,9; -34,2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>		-74,1 (-78,4; -69,8)	246	-34,5 (-39,6; -29,4)	142	-39,6 (-45,8; -33,5)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	UPA 30 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-87,7 (-91,4; -84,1)	259	-40,7 (-45,2; -36,2)	128	-47,0 (-52,4; -41,7)	TAK; p<0,0001

Badanie	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<i>Measure Up 2</i>		-84,7 (-88,9; -80,4)	250	-34,5 (-39,6; -29,4)	142	-50,1 (-56,3; -44,0)	TAK; p<0,0001

12.2.2. vIGA-AD

12.2.2.1. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD

Tabela 62.

Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź vIGA-AD									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	vIGA-AD	135 (48,0)	281	24 (8,5)	281	39,8 (33,2; 46,4)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			107 (38,8)	276	13 (4,7)	278	34,0 (27,8; 40,2)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź vIGA-AD									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	vIGA-AD	177 (62,1)	285	24 (8,5)	281	53,6 (47,2; 60,0)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			147 (52,1)	282	13 (4,7)	278	47,4 (41,0; 53,7)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.3. Zmiana wyniku wg SCORAD

Tabela 63.

Średnia zmiana wyniku wg SCORAD w porównaniu z wartością początkową na podstawie *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-65,7 (-69,2; -62,2)	239	-32,7 (-37,3; -28,1)	125	-33,0 (-38,4; -27,6)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>		-57,9 (-61,8; -54,0)	245	-28,4 (-33,3; -23,5)	136	-29,5 (-35,2; -23,7)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	UPA 30 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg SCORAD względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-73,1 (-76,5; -69,7)	253	-32,7 (-37,3; -28,1)	125	-40,4 (-45,8; -35,0)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>		-68,4 (-72,4; -64,4)	241	-28,4 (-33,3; -23,5)	136	-40,0 (-45,8; -34,2)	TAK; p<0,0001

12.2.4. WP-NRS

12.2.4.1. Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS

Tabela 64.

Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			

Odpowiedź WP-NRS									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	WP-NRS	143 (52,2)	274	32 (11,8)	272	40,5 (33,5; 47,5)	3 (3; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			113 (41,9)	270	25 (9,1)	274	32,6 (25,8; 39,4)	4 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	4 tyg.	WP-NRS	141 (51,5)	274	12 (4,4)	272	47,1 (40,7; 53,4)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			132 (48,9)	270	10 (3,6)	274	45,2 (38,9; 51,4)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	1 tydz.	WP-NRS	41 (15,0)	274	1 (0,4)	272	14,6 (10,3; 18,8)	7 (6; 10)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			20 (7,4)	270	2 (0,7)	274	6,7 (3,4; 10,0)	15 (10; 30)	TAK; p=0,0001
<i>Measure Up 1</i>	2 dni	WP-NRS	b/d	b/d	10 (3,7)	270	n/o	n/o	n/o
<i>Measure Up 2</i>			b/d	b/d	2 (0,7)	267	n/o	n/o	n/o
<i>Measure Up 1</i>	3 dni	WP-NRS	45 (16,4)	275	9 (3,3)	270	13,0 (8,1; 17,8)	8 (6; 13)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			31 (11,5)	269	8 (3,0)	267	8,6 (4,3; 12,9)	12 (8; 24)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź WP-NRS									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	WP-NRS	168 (60,0)	280	32 (11,8)	272	48,2 (41,3; 55,0)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			167 (59,6)	280	25 (9,1)	274	50,4 (43,8; 57,1)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	4 tyg.	WP-NRS	187 (66,8)	280	12 (4,4)	272	62,3 (56,3; 68,3)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			170 (60,7)	280	10 (3,6)	274	57,0 (50,9; 63,0)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	1 tydz.	WP-NRS	55 (19,6)	280	1 (0,4)	272	19,2 (14,6; 23,9)	6 (5; 7)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			44 (15,7)	280	2 (0,7)	274	14,9 (10,6; 19,3)	7 (6; 10)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	2 dni	WP-NRS	33 (11,8)	279	10 (3,7)	270	8,1 (3,8; 12,5)	13 (8; 27)	TAK; p=0,0003
<i>Measure Up 2</i>			22 (7,9)	278	2 (0,7)	267	7,2 (3,8; 10,5)	14 (10; 27)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	3 dni	WP-NRS	b/d	b/d	9 (3,3)	270	n/o	n/o	n/o
<i>Measure Up 2</i>			b/d	b/d	8 (3,0)	267	n/o	n/o	n/o

12.2.4.2. Zmiana wyniku wg WP-NRS

Tabela 65.

Średnia zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-62,8 (-71,6; -54,0)	225	-26,1 (-36,7; -15,5)	123	-36,7 (-49,7; -23,8)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>		-51,2 (-55,8; -46,6)	224	-17,0 (-22,4; -11,7)	119	-34,2 (-40,8; -27,5)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	UPA 30 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%]							
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	-72,0 (-80,7; -63,4)	236	-26,1 (-36,7; -15,5)	123	-46,0 (-58,8; -33,1)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>		-66,5 (-71,0; -62,0)	235	-17,0 (-22,4; -11,7)	119	-49,4 (-56,1; -42,8)	TAK; p<0,0001

12.2.5. Zaostrzenie AZS

12.2.5.1. Częstość występowania zaostrzenia AZS

Tabela 66.

Częstość występowania odpowiedzi zaostrzenia AZS na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenie AZS									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaostrzenie AZS	3 (1,1)	279	69 (25,2)	274	-24,1 (-29,3; -18,9)	5 (4; 6)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			6 (2,2)	274	66 (24,5)	269	-22,4 (-27,8; -16,9)	5 (4; 6)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenie AZS									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaostrzenie AZS	0 (0,0)	b/d	69 (25,2)	274	-25,2 (-30,3; -20,1)	4 (4; 5)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			4 (1,4)	277	66 (24,5)	269	-23,1 (-28,4; -17,8)	5 (4; 6)	TAK; p<0,0001

12.2.6. ADerm-SS

12.2.6.1. Poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych

Tabela 67.

Częstość występowania poprawy nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS	127 (53,6)	237	35 (15,0)	233	38,7 (30,9; 46,5)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			117 (49,4)	237	33 (13,4)	247	35,9 (28,2; 43,5)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS	158 (63,5)	249	35 (15,0)	233	48,6 (41,0; 56,1)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			155 (65,1)	238	33 (13,4)	247	51,8 (44,4; 59,1)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.6.2. Poprawa wg ADerm-IS względem wartości początkowych

Tabela 68.

Częstość występowania wg ADerm-IS względem wartości początkowych na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wg ADerm-IS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Sen	120 (55,0)	218	29 (13,2)	220	41,8 (33,9; 49,7)	3 (3; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			110 (50,2)	219	29 (12,4)	233	37,9 (30,1; 45,8)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Codziennie aktywności	132 (65,0)	203	40 (20,3)	197	44,7 (36,2; 53,2)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			118 (57,0)	207	43 (18,9)	227	37,9 (29,5; 46,3)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Stan emocjonalny	142 (62,6)	227	42 (19,8)	212	42,7 (34,4; 50,9)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			130 (57,0)	228	39 (16,7)	234	40,3 (32,3; 48,3)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wg ADerm-IS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Sen	144 (66,1)	218	29 (13,2)	220	52,9 (45,2; 60,6)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			142 (62,3)	228	29 (12,4)	233	49,8 (42,2; 57,3)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Codziennie aktywności	150 (73,2)	205	40 (20,3)	197	53,1 (44,9; 61,3)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			155 (69,5)	223	43 (18,9)	227	50,6 (42,8; 58,5)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Stan emocjonalny	164 (72,6)	226	42 (19,8)	212	52,5 (44,7; 60,4)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			163 (71,5)	228	39 (16,7)	234	54,8 (47,2; 62,3)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.6.3. Poprawa wg ADerm-SS TSS-7 względem wartości początkowych

Tabela 69.

Częstość występowania poprawy wg ADerm-SS TSS-7 względem wartości początkowych na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa nasilenia bólu wg ADerm-SS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa wg ADerm-SS TSS-7	125 (53,6)	233	34 (15,0)	226	38,3 (30,4; 46,2)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			122 (53,0)	230	31 (12,7)	244	40,3 (32,7; 48,0)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa nasilenia bólu wg ADerm-SS względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa wg ADerm-SS TSS-7	167 (67,9)	246	34 (15,0)	226	52,9 (45,4; 60,3)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			155 (66,2)	234	31 (12,7)	244	53,3 (46,0; 60,6)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.7. POEM

12.2.7.1. Poprawa całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych

Tabela 70.

Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA <u>15 mg</u>		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa całkowitego wyniku wg POEM	209 (75,2)	278	63 (22,8)	276	52,3 (45,2; 59,4)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			190 (70,9)	268	77 (28,7)	268	42,1 (34,5; 49,8)	3 (3; 3)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA <u>30 mg</u>		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa całkowitego wyniku wg POEM	228 (81,4)	280	63 (22,8)	276	58,6 (51,9; 65,3)	2 (2; 2)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			225 (83,6)	269	77 (28,7)	268	54,7 (47,7; 61,7)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.8. HADS-A/HADS-D

12.2.8.1. Częstość występowania odpowiedzi HADS-A/HADS-D

Tabela 71.

Częstość występowania odpowiedzi HADS-A/HADS-D na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź HADS-A/HADS-D									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	HADS-A/HADS-D	66 (45,5)	145	18 (14,3)	126	31,5 (21,4; 41,6)	4 (3; 5)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			63 (46,0)	137	16 (11,4)	140	34,4 (24,7; 44,2)	3 (3; 5)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź HADS-A/HADS-D									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	HADS-A/HADS-D	71 (49,3)	144	18 (14,3)	126	34,9 (24,8; 45,1)	3 (3; 5)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			82 (56,2)	146	16 (11,4)	140	44,5 (35,0; 54,1)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.9. DLQI

12.2.9.1. Poprawa wg DLQI względem wartości początkowych

Tabela 72.

Częstość występowania poprawy wg DLQI względem wartości początkowych na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA <u>15 mg</u>		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wg DLQI względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa wg DLQI	192 (75,6)	254	73 (29,2)	250	46,7 (39,0; 54,4)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			180 (71,7)	251	71 (28,4)	250	42,8 (35,0; 50,6)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA <u>30 mg</u>		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wg DLQI względem wartości początkowych									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Poprawa wg DLQI	210 (82,0)	256	73 (29,2)	250	53,2 (45,9; 60,5)	2 (2; 3)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			195 (77,7)	251	71 (28,4)	250	49,0 (41,4; 56,5)	3 (2; 3)	TAK; p<0,0001

12.2.9.2. DLLQI=0 lub 1

Tabela 73.

Częstość występowania DLQI=0 lub 1 na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

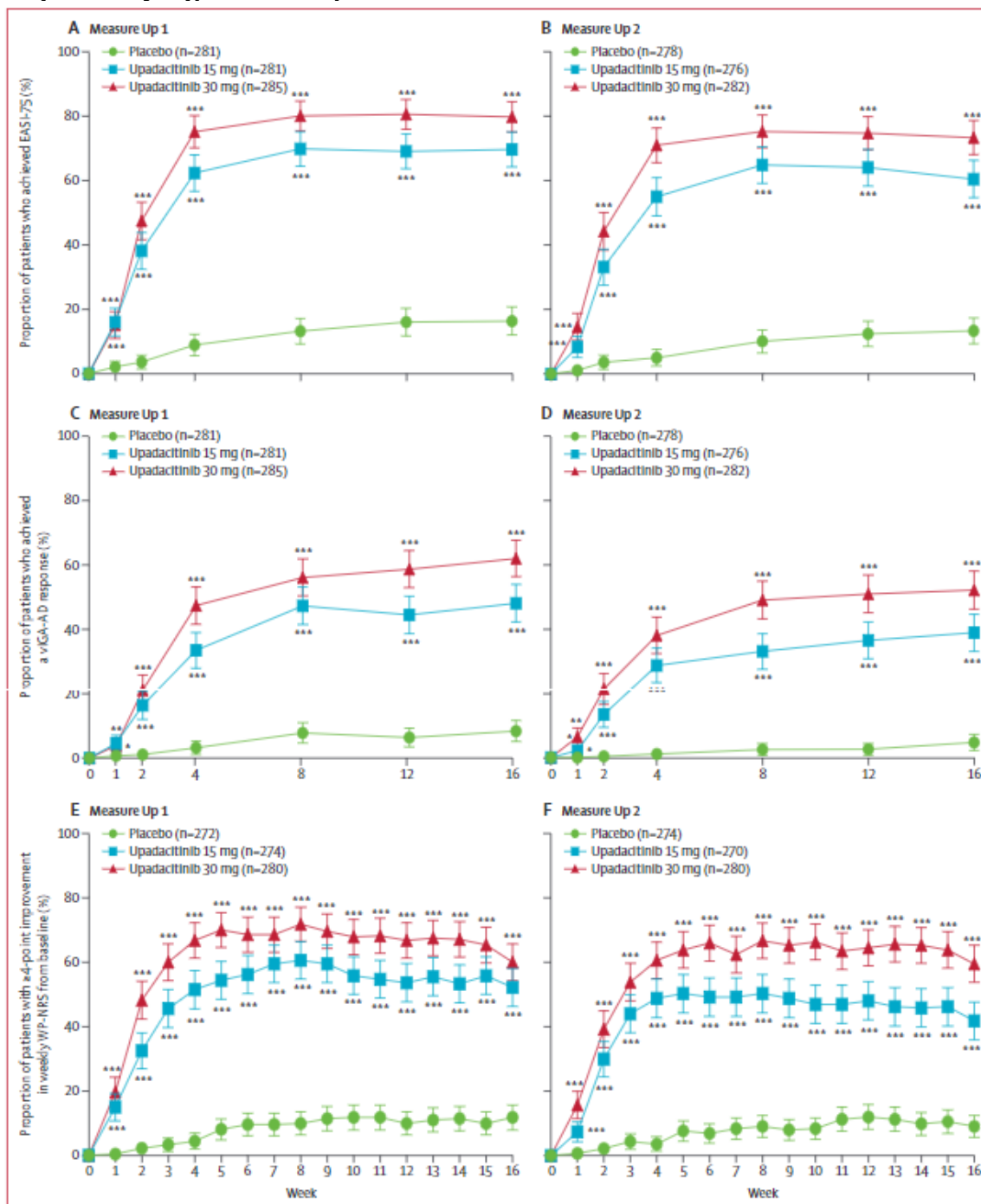
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA <u>15 mg</u>		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			

DLQI=0 lub 1									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	DLQI=0 lub 1	78 (30,2)	258	11 (4,4)	252	25,9 (19,7; 32,1)	4 (4; 6)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			60 (23,8)	252	12 (4,7)	257	19,1 (13,3; 24,9)	6 (5; 8)	TAK; p<0,0001
Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
DLQI=0 lub 1									
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	DLQI=0 lub 1	108 (41,4)	261	11 (4,4)	252	37,3 (30,8; 43,8)	3 (3; 4)	TAK; p<0,0001
<i>Measure Up 2</i>			97 (37,9)	256	12 (4,7)	257	33,3 (26,9; 39,8)	4 (3; 4)	TAK; p<0,0001

12.2.10. Częstość występowania odpowiedzi EASI, vIGA-AD i WP-NRS w czasie

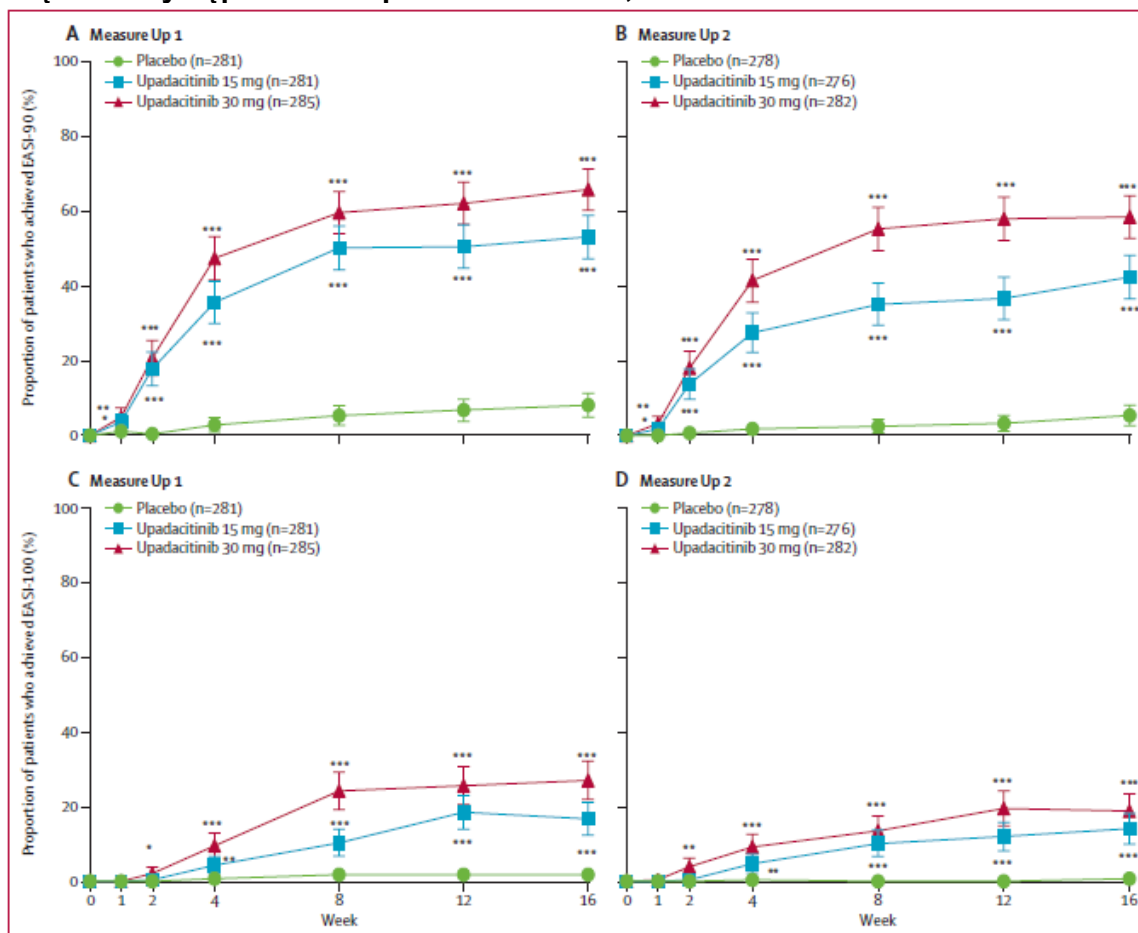
Rysunek 23.

Częstość występowania odpowiedzi EASI-75, vIGA-AD i WPN-NRS w czasie



Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 (A,B); Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD (C, D); Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty (E,F); * $p \leq 0,05$ na podstawie nominalnej wartości p ; ** $p \leq 0,01$ na podstawie nominalnej wartości p ; *** $p \leq 0,001$ na podstawie nominalnej wartości p .

Rysunek 24.
Częstość występowania odpowiedzi EASI-90, EASI-100 w czasie



Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 (A,B); Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 (C, D); * $p \leq 0,05$ na podstawie nominalnej wartości p ; ** $p \leq 0,01$ na podstawie nominalnej wartości p ; *** $p \leq 0,001$ na podstawie nominalnej wartości p .

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Ocenę bezpieczeństwa UPA w monoterapii w porównaniu z PLC przeprowadzono w oparciu o badania randomizowane, podwójnie zaślepione *Measure Up 1* i *Measure Up 2*. Wszystkie zaprezentowane poniżej wyniki pochodzą z publikacji *Guttman-Yassky 2021*.

12.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Tabela 74.

Profil bezpieczeństwa (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zgon	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Ciężkie AE ogółem	6 (2,1)	281	8 (2,8)	281	0,74 (0,25; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			5 (1,8)	276	8 (2,9)	278	0,62 (0,20; 1,93)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	TEAE ogółem	176 (62,6)	281	166 (59,1)	281	1,16 (0,83; 1,63)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			166 (60,1)	276	146 (52,5)	278	1,36 (0,97; 1,91)	0,08 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,4)	281	12 (4,3)	281	0,32 (0,10; 1,02)	-0,03 (-0,06; -0,001)	34 (17; 1000)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Measure Up 2</i>			11 (4,0)	276	12 (4,3)	278	0,92 (0,40; 2,12)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

Tabela 75.

Profil bezpieczeństwa (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zgon	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Ciężkie AE ogółem	8 (2,8)	285	8 (2,8)	281	0,99 (0,36; 2,66)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			7 (2,5)	282	8 (2,9)	278	0,86 (0,31; 2,40)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	TEAE ogółem	209 (73,3)	285	166 (59,1)	281	1,91 (1,34; 2,71)	0,14 (0,07; 0,22)	7 (4; 14)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			173 (61,3)	282	146 (52,5)	278	1,43 (1,03; 2,01)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK
Zdarzenia niepożądane										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	11 (3,9)	285	12 (4,3)	281	0,90 (0,39; 2,07)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			7 (2,5)	282	12 (4,3)	278	0,56 (0,22; 1,45)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

12.3.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Tabela 76.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Ciężkie zakażenia	2 (0,7)	281	0 (0,0)	281	7,42 (0,46; 118,85)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			1 (0,4)	276	2 (0,7)	278	0,50 (0,05; 5,57)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>		Zakażenie oportunistyczne ⁷⁶	0 (0,0)	281	4 (1,4)	281	0,13 (0,019; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			3 (1,1)	276	0 (0,0)	278	7,50 (0,78; 72,37)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>		Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>Eczema herpeticum</i>)	0 (0,0)	281	4 (1,4)	281	0,13 (0,019; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			3 (1,1)	276	0 (0,0)	278	7,50 (0,78; 72,37)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	5 (1,8)	281	0 (0,0)	281	7,50 (1,29; 43,54)	0,02 (0,001; 0,03)	50 (33; 1000)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			6 (2,2)	276	2 (0,7)	278	3,07 (0,61; 15,33)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										

⁷⁶ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Measure Up 1	16 tyg.	Rak skóry inny niż czerniak	1 (0,4) ⁷⁷	281	0 (0,0)	281	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			2 (0,7) ⁷⁸	276	0 (0,0)	278	7,47 (0,47; 119,73)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 1		Nowotwór złośliwy ⁷⁹	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Chłoniak	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Measure Up 1	16 tyg.	Niedokrwistość	1 (0,4)	281	1 (0,4)	281	1,00 (0,06; 16,07)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			2 (0,7)	276	2 (0,7)	278	1,01 (0,14; 7,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Neutropenia	4 (1,4)	281	2 (0,7)	281	2,01 (0,37; 11,09)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 2			2 (0,7)	276	1 (0,4)	278	2,02 (0,18; 22,43)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 1		Limfopenia	1 (0,4)	281	2 (0,7)	281	0,50 (0,04; 5,53)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
Measure Up 1	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

⁷⁷ rak kolczystokomórkowy

⁷⁸ 1 przypadek raka kolczystokomórkowego i 1 przypadek raka podstawnokomórkowego

⁷⁹ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Żylna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	1 (0,4)	278	0,14 (0,003; 6,87)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaburzenia wątroby	5 (1,8)	281	2 (0,7)	281	2,53 (0,49; 13,14)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			2 (0,7)	276	4 (1,4)	278	0,50 (0,09; 2,75)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	0 (0,0)	281	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	276	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Tabela 77.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Measure Up 1	16 tyg.	Ciężkie zakażenia	2 (0,7)	285	0 (0,0)	281	7,31 (0,46; 117,19)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 2			2 (0,7)	282	2 (0,7)	278	0,99 (0,14; 7,05)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Zakażenie oportunistyczne ⁸⁰	3 (1,1)	285	4 (1,4)	281	0,74 (0,16; 3,32)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>eczema herpeticum</i>)	3 (1,1)	285	4 (1,4)	281	0,74 (0,16; 3,32)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	6 (2,1)	285	0 (0,0)	281	7,42 (1,49; 37,01)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
Measure Up 2			3 (1,1)	282	2 (0,7)	278	1,48 (0,25; 8,95)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 1		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
Measure Up 1	16 tyg.	Rak skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Nowotwór złośliwy ⁸¹	2 (0,7) ⁸²	285	0 (0,0)	281	7,31 (0,46; 117,19)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE

⁸⁰ z wykluczeniem gruźlicy i półpaśca

⁸¹ z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry

⁸² 1 przypadek raka piersi i 1 przypadek raka żołądka

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Measure Up 2			1 (0,4) ⁸³	282	0 (0,0)	278	7,29 (0,14; 367,18)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 1		Chłoniak	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Measure Up 1	16 tyg.	Niedokrwistość	5 (1,8)	285	1 (0,4)	281	5,00 (0,58; 43,07)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
Measure Up 2			4 (1,4)	282	2 (0,7)	278	1,99 (0,36; 10,93)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Measure Up 1		Neutropenia	15 (5,3)	285	2 (0,7)	281	7,75 (1,76; 34,21)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
Measure Up 2			6 (2,1)	282	1 (0,4)	278	6,02 (0,72; 50,35)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
Measure Up 1		Limfopenia	2 (0,7)	285	2 (0,7)	281	0,99 (0,14; 7,05)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			1 (0,4)	282	0 (0,0)	278	7,29 (0,14; 367,18)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
Measure Up 1	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
Measure Up 1	16 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Measure Up 2			0 (0,0)	282	1 (0,4)	278	0,13 (0,003; 6,72)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										

⁸³ rak odbytu

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaburzenia wątroby	8 (2,8)	285	2 (0,7)	281	4,03 (0,85; 19,14)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			4 (1,4)	282	4 (1,4)	278	0,99 (0,24; 3,98)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	0 (0,0)	285	0 (0,0)	281	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			0 (0,0)	282	0 (0,0)	278	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

12.3.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Tabela 78.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	22 (7,8)	281	16 (5,7)	281	1,41 (0,72; 2,74)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			16 (5,8)	276	13 (4,7)	278	1,25 (0,59; 2,66)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>			25 (8,9)	281	20 (7,1)	281	1,27 (0,69; 2,35)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Measure Up 2</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (6,9)	276	12 (4,3)	278	1,64 (0,78; 3,44)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Ból głowy	14 (5,0)	281	12 (4,3)	281	1,18 (0,53; 2,59)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			18 (6,5)	276	11 (4,0)	278	1,69 (0,78; 3,66)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Trądzik ⁸⁴	19 (6,8)	281	6 (2,1)	281	3,32 (1,31; 8,45)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			35 (12,7)	276	6 (2,2)	278	6,58 (2,72; 15,92)	0,11 (0,06; 0,15)	NNH=9 (6; 16)	TAK
<i>Measure Up 1</i>		Zaostrzenie AZS ⁸⁵	9 (3,2)	281	26 (9,3)	281	0,32 (0,15; 0,71)	-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			8 (2,9)	276	26 (9,4)	278	0,29 (0,13; 0,65)	-0,06 (-0,10; -0,03)	NNT=17 (10; 34)	TAK
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	16 (5,7)	281	7 (2,5)	281	2,36 (0,96; 5,84)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			9 (3,3)	276	5 (1,8)	278	1,84 (0,61; 5,56)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Tabela 79.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań *Measure Up 1* i *Measure Up 2*

⁸⁴ około 75% przypadków trądziku miało nasilenie łagodne, niektóre umiarkowane, a 1 zdarzenie ciężkie

⁸⁵ W publikacji zdarzenie opisane jako AZS, przy czym zgodnie z protokołem badania każde pogorszenie wcześniej istniejącego stanu lub choroba była uważana za AE. W związku z tym przyjęto, że mowa o zaostrzeniu.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	33 (11,6)	285	16 (5,7)	281	2,17 (1,17; 4,04)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			18 (6,4)	282	13 (4,7)	278	1,39 (0,67; 2,89)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>Measure Up 1</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	38 (13,3)	285	20 (7,1)	281	2,01 (1,14; 3,55)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			17 (6,0)	282	12 (4,3)	278	1,42 (0,67; 3,04)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Ból głowy	19 (6,7)	285	12 (4,3)	281	1,60 (0,76; 3,36)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			20 (7,1)	282	11 (4,0)	278	1,85 (0,87; 3,94)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Trądzik ⁸⁶	49 (17,2)	285	6 (2,1)	281	9,52 (4,01; 22,61)	0,15 (0,10; 0,20)	NNH=6 (5; 10)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			41 (14,5)	282	6 (2,2)	278	7,71 (3,22; 18,48)	0,12 (0,08; 0,17)	NNH=8 (5; 12)	TAK
<i>Measure Up 1</i>		Zaostrzenie AZS ⁸⁷	4 (1,4)	285	26 (9,3)	281	0,14 (0,05; 0,41)	-0,08 (-0,12; -0,04)	NNT=13 (9; 25)	TAK
<i>Measure Up 2</i>			4 (1,4)	282	26 (9,4)	278	0,14 (0,05; 0,41)	-0,08 (-0,12; -0,04)	NNT=13 (9; 25)	TAK
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										

⁸⁶ około 75% przypadków trądziku miało nasilenie łagodne, niektóre umiarkowane, a 1 zdarzenie ciężkie

⁸⁷ W publikacji zdarzenie opisane jako AZS, przy czym zgodnie z protokołem badania każde pogorszenie wcześniej istniejącego stanu lub choroba była uważana za AE. W związku z tym przyjęto, że mowa o zaostrzeniu.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Measure Up 1</i>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	16 (5,6)	285	7 (2,5)	281	2,33 (0,94; 5,75)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
<i>Measure Up 2</i>			12 (4,3)	282	5 (1,8)	278	2,43 (0,84; 6,98)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	NIE

12.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 80.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacytinibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 3b, Open-Label Treatment Extension Study of Upadacitinib For the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Completed Treatment in Study M16-046</i>	NCT04195698	Aktywne, nie rekrutujące	AbbVie	Otwarte, jednoramienne, fazy III	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności UPA u chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy pomyślnie ukończyli leczenie w badaniu M16-046.	15.02.2020 r.	02.03.2023 r.
<i>An Open-label Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Severe Atopic Dermatitis</i>	NCT03646604	Rekrutujące	AbbVie	Otwarte, fazy I	Ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki i tolerancji wielokrotnych dawek UPA u dzieci i młodzieży z AZS o ciężkim nasileniu oraz ocena smaku roztworu doustnego UPA u dzieci (kohorty 1 do 4).	31.01.2019 r.	27.05.2025 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects in Japan With Moderate to Severe Atopic Dermatitis</i>	NCT03661138	Aktywne, nie rekrutujące	AbbVie	RCT, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepione, fazy III	Ocena bezpieczeństwa stosowania UPA w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS) u młodzieży i dorosłych w Japonii z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego.	27.10.2018 r.	12.08.2022 r.
<i>Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders</i>	NCT03358693	Rekrutujące	Prof. Dr. Stephan Weidinger	Obserwacyjne, prospektywne	Zbadanie użyteczności podejścia medycyny systemowej do identyfikacji sieci regulacyjnych i ich zaburzeń w łuszczycy i atopowym zapaleniu skóry. Uzyskanie wglądu w szlaki chorobowe oraz do ekstrakcji sygnatur molekularnych, które odpowiadają ocenom nasilenia ciężkości choroby.	1.01.2016 r.	31.12.2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.08.2021 r.

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 81.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	(upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvog OR "abt 494" OR abt494)	386	648 [^]	214
#2	(dermatitis OR dermatitides OR eczema)	11 077	112 064	134 907
#3	#1 AND #2	44 ^{^^}	80	35
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	46 ^{^^^}	n/d

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}41 rekordów w bazie CENTRAL, 3 rekordy Cochrane Reviews

^{^^^}wynik po wykluczeniu abstraktów z bazy Medline

Data wyszukiwania: 1.09.2021 r.

12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 82.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Rinvog	38
	upadacitinib	71
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Rinvog	1
	upadacitinib	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Rinvog	1
	upadacitinib	1
	Rinvog	35

Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	upadacitinib	35
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Rinvoq OR upadacitinib	48
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Rinvoq OR upadacitinib	34
URPLWMIPIB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Rinvoq	0
	upadacytinib	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 27.09.2021 r.

12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 83.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Siegels 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przeгляд bardzo niskiej jakości	<p>Identyfikowano badania RCT opisywane w wytycznych praktyki klinicznej i przeglądach systematycznych.</p> <p>Przeszukanie przeprowadzono w 2 krokach.</p> <p>1) W poszukiwaniu wytycznych dotyczących praktyki klinicznej przeszukano bazy: <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Guideline Library of the Guidelines International Network</i> oraz NICE. W przypadku przeglądów systematycznych przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (poprzez OVID), EMBASE (poprzez OVID), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> oraz <i>Database of Reviews of Effectiveness</i>.</p> <p>Zidentyfikowano datę ostatniego wyszukiwania w odnalezionych wytycznych i przeglądach, data ta była punktem wyjścia dla</p>	Określenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci, młodzieży i dorosłych.	<p>W badaniu <i>Guttman-Yassky 2019</i> obejmującym 167 dorosłych chorych oceniano trzy różne dawki UPA (30 mg/d, 15 mg i 7,5 mg) w leczeniu AZS w porównaniu z PLC. Badanie było prowadzone przez 16 tygodni i zostało ocenione wg <i>Cochrane Risk of Bias</i> jako wzbudzające „pewne obawy”. UPA był skuteczniejszy od PLC we wszystkich grupach dawkowania w poprawie wyniku EASI (średnia zmiana -74% (SE 6) dla UPA 30 mg/dobę, -62% (SE 6) dla UPA 15 mg/d, -39% (SE 6) dla UPA 7,5 mg /dobę i -23% (SE 6) dla PLC), wyniku SCORAD (średnia zmiana -78% dla UPA 30 mg/dobę, -48% dla UPA 15 mg/dobę, -32% dla UPA 7,5 mg/dobę i -13% dla PLC) i świądu wg NRS (średnia zmiana -69% dla UPA 30 mg/dobę, -49% dla UPA 15 mg/dobę, -39% dla UPA 7,5 mg/dobę i -10% dla PLC).</p> <p>Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych wynosiły 79% dla UPA 30 mg/d, 76% dla UPA 15 mg/d, 74% dla UPA 7,5 mg/d i 61% dla PLC. Zakażenie górnych dróg oddechowych, pogorszenie AZS i trądzik były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi UPA. Skumulowane wskaźniki częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiły 0% dla UPA 30 mg/dobę, 2% dla UPA 15 mg/dobę, 5% dla UPA 7,5 mg/dobę i 2% dla PLC. Nie przedstawiono wskaźników wycofania chorych z badania.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>systematycznego przeszukiwania literatury pod kątem badań RCT w następnym kroku;</p> <p>2) Przeszukano MEDLINE (przez OVID), EMBASE (przez OVID), <i>Cochrane Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL) i <i>Global Resource of Eczema Trials</i> (GREAT).</p> <p>Zastosowano czuły filtr wyszukiwania opracowany przez Bibliotekę Cochrane.</p>		
<p><i>Silverberg</i> 2021</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przeгляд bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE, Embase, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> oraz <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>.</p> <p>Włączano badania w języku angielskim przeprowadzone na ludziach i opublikowane od początku istnienia bazy do października 2019 r.</p> <p>Dodatkowo przeszukano materiały z konferencji związanych z AZS (<i>World Congress of Dermatology</i>, <i>British Academy of Dermatologists</i>, <i>American Academy of Dermatology</i> oraz <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>), publikacje agencji</p>	<p>Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem miejscowym) stosowanego w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>W odniesieniu do odpowiedzi EASI (11 badań, N = 3339), najwyższą liczbowa skuteczność w odpowiedzi EASI-50 zaobserwowano dla UPA 30 mg (84%), abrocycynibu 200 mg (75%), UPA 15 mg (70%), dupilumabu 300 mg (63%) i abrocycynibu 100 mg (57%). Zarówno UPA 30 mg, jak i abrocycynib 200 mg wykazywały >97,5% prawdopodobieństwo wyższości nad dupilumabem 300 mg, obiema dawkami baricytynibu, jak i nemolizumabu. UPA 30 mg nie był statystycznie lepszy niż abrocycynib 200 mg. Podobne tendencje zaobserwowano w przypadku UPA 30 mg, abrocycynibu 200 mg, UPA 15 mg, dupilumabu 300 mg i abrocycynibu 100 mg dla EASI-75 (odpowiednio 70%, 58%, 53%, 45% i 39%) i EASI-90 (odpowiednio 52%, 39%, 34%, 28% i 22%).</p> <p>Najwyższe odpowiedzi w skali SCORAD-50 (poprawa o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowych; 4 badania, N = 990) dotyczyły UPA 30 mg (OR 24,34; 95% CrI: 5,50–144,75) i UPA 15 mg (OR 10,95; 95% CrI: 2,47–63,82).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		regulacyjnych i refundacyjnych oraz bibliografie najnowszych przeglądów systematycznych.		<p>Największe zmniejszenie wyników POEM (6 badań, N = 1973) w porównaniu z PLC dotyczyło 30 mg UPA (średnia różnica -10,69; 95% CrI: -15,65; -5,52) i abrocytynibu 200 mg (średnia różnica -7,16; 95% CrI: -9,85; -4,46).</p> <p>Na podstawie wyników NMA stwierdzono, że skuteczność inhibitorów JAK1 (abrocitinib i upadacitinib) w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego były wyższe niż wyniki dla dupilumabu i baricytynibu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami w zakresie bezpieczeństwa.</p>
Kerschbaumer 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przeгляд niskiej jakości	EMBASE, Medline i Cochrane Library. Wyszukiwanie obejmowało wszystkie badania opublikowane od najwcześniej zindeksowanej daty do 12 marca 2019 r. (ostatnia data wyszukiwania). Przeszukano ręcznie archiwa abstraktów konferencyjnych EULAR i <i>American College of Rheumatology</i> (ACR, do 2018 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym.	<p>W badaniu II fazy u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazano zależne od dawki odpowiedzi na leczenie UPA z istotnymi różnicami w porównaniu z PLC (procentowa zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w skali EASI w 16. tygodniu wynosiła: 39% vs 62% vs 74% vs 23% odpowiednio dla UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg i PLC).</p> <p>Inhibitory JAK (TOFA, BARI, UPA) wykazują podobny profil bezpieczeństwa ze zwiększonym ryzykiem zakażeń (zwłaszcza <i>Herpes Zoster</i>), w tym ciężkich zakażeń oraz wyższym odsetkiem występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.</p>
Nusbaum 2020	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przeгляд bardzo niskiej jakości	PubMed Data przeszukania baz: 01.03.2020 r. Dokonano również przeglądu danych z posterów i prezentacji ustnych z konferencji. Zaktualizowane opublikowane dane dla wielu substancji zostały	Przeгляд dostępnych danych z badań klinicznych fazy II i III dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków drobnocząsteczkowych i leków do stosowania miejscowego w AZS.	W badaniu fazy 2b chorych losowo przydzielono UPA w dawce 7,5 mg, 15 mg, 30 mg lub PLC (1:1:1:1). W 16 tygodniu zaobserwowano istotne, zależne od dawki zmniejszenie wyniku skali EASI o 39% u chorych otrzymujących UPA 7,5 mg (p<0,03), 62% dla UPA 15 mg (p<0,001) i 74% dla UPA 30 mg w porównaniu z 23% dla PLC (p<0,001). Istotność statystyczną osiągnięto dla wszystkich dawek UPA dla EASI 50, 75 i 90 (p<0,05). EASI-100 osiągnięto 2,4%, 9,5% i 24% grup

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p> dodane na podstawie dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego 1 lipca 2020 r.</p>		<p>UPA (wg wzrostu dawki). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź EASI-100 wzrastał po 16. tygodniu, przy czym 36,8% chorych otrzymujących UPA 30 mg osiągnęło ten punkt końcowy w 32. tygodniu. Odpowiedź IGA była istotna dla wszystkich dawek UPA i osiągnęło ją 50% chorych otrzymujących dawkę 30 mg. Dla wszystkich dawek UPA zaobserwowano znaczący odsetek chorych, którzy osiągnęli ≥ 4-punktowe zmniejszenie świądu w skali NRS w porównaniu z PLC. Odsetek ten wynosił do 59,4% chorych ($p < 0,001$).</p> <p>W badaniu <i>Measure Up 1</i> chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS zostali losowo przydzieleni do grup UPA 15 mg, 30 mg lub PLC przez 16 tygodni. W czasie stosowania UPA w monoterapii osiągnięto założone punkty końcowe badania – 70% chorych otrzymujących 15 mg UPA i 80% otrzymujących UPA 30 mg osiągnęło odpowiedź EASI-75 ($p < 0,001$). Spośród chorych leczonych 15 mg lub 30 mg UPA odpowiedź IGA osiągnęło odpowiednio 48% i 62% w porównaniu z 8% placebo ($p < 0,001$). Obie dawki znacząco złagodziły swędzenie, a zmniejszenie wskaźnika NRS świądu o ≥ 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej osiągnęło 52% chorych otrzymujących UPA 15 mg i 60% chorych otrzymujących UPA 30 mg ($p < 0,001$).</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenie górnych dróg oddechowych, pogorszenie AZS i trądzik. Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w grupie UPA 7,5 mg: zapalenie okołokoronowe szczęki i pogorszenie AZS w przebiegu kontaktowego zapalenia skóry. Nie zgłoszono przypadków półpaśca, aktywnej lub utajonej gruźlicy, zdarzeń sercowo-naczyniowych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Montilla 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Scopus i <i>Web of Science</i> zostały przeszukane w kwietniu 2019 r.	Podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących stosowania inhibitorów szlaku JAK/STAT w leczeniu łysienia plackowatego, AZS i bielactwa nabytego.	Zastosowanie inhibitorów JAK w leczeniu AZS bielactwa nabytego i łysienia plackowatego jest obiecujące. Objawy AZS większości uczestników poprawiły się do pewnego stopnia. Dowody skuteczności upadacytynibu, baricytynibu, cerdulatynibu, abrotycynibu, delgocytynibu i gusacytynibu były ograniczone ze względu na niewielką liczbę badań, w których były stosowane.

12.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 84.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		<i>Siegels 2021</i>	<i>Silverberg 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Nusbaum 2020</i>	<i>Montilla 2019</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metoda przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		<i>Siegels 2021</i>	<i>Silverberg 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Nusbaum 2020</i>	<i>Montilla 2019</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	n/d	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	n/d	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Siegels 2021	Silverberg 2021	Kerschbaumer 2020	Nusbaum 2020	Montilla 2019
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE ⁸⁸	NIE	n/d	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

⁸⁸ Autorzy przeprowadzili kompleksowy przegląd literatury oraz uzasadnili odstępianie od oceny błędów publikacji. Odstąpiono od oceny błędów publikacji na podstawie wykresów lejkowych i badań asymetrii wykresów lejkowych, ponieważ we wszystkich przeprowadzonych metaanalizach uwzględniono mniej niż 10 badań, które są zalecane do wykonania takiej oceny.

12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.9.1. Badanie Ad Up

Ad Up (Reich 2021)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie-zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą systemu interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej zgodnie ze schematem stworzonym przez statystyków firmy AbbVie, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA-AD (3 lub 4), regionu geograficznego (USA, Puerto Rico, Kanada lub Japonia lub Chiny lub pozostałe regiony) oraz wieku (młodzież lub dorośli). Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. *interactive response technology*). W 16. tygodniu chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg + BSC lub UPA 30 mg + BSC. Ponowna randomizacja była stratyfikowana ze względu na odpowiedź EASI-50 w 16. tygodniu, wiek chorych oraz region. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania z zachowaniem zaślepienia.

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, chorzy, badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania, tabletki UPA oraz PLC były identyczne pod względem wyglądu (badanie podwójnie pozorowane);

Opis utraty chorych z badania:

W czasie 16. tygodniu obserwacji łącznie utracono 42 (4,7%) spośród 901 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie UPA 15 mg + BSC łącznie utracono 11 (3,7%) z 300 chorych, z czego po 3 (1,0%) chorych utracono z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,7%) chorych z powodu słabej skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji a 1 (0,3%) chorego z innych przyczyn;
- w grupie UPA 30 mg + BSC łącznie utracono 10 (3,4%) z 297 chorych, z czego 4 (1,3%) przerwało uczestnictwo w badaniu z innych przyczyn, 3 (1,0%) chorych przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu a 1 (0,3%) chorego utracono z okresu obserwacji;
- w grupie PLC + BSC łącznie utracono 21 (6,9%) z 304 chorych, z czego po 5 (1,6%) chorych przerwało uczestnictwo w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych i ich utraty z okresu obserwacji, po 4 (1,3%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu oraz przerwało uczestnictwo w badaniu z innych przyczyn, 3 (1,0%) chorych utracono z powodu słabej skuteczności leczenia a 1 chorego (0,3%) w ogóle nie otrzymał leczenia, gdyż wycofał zgodę na udział w badaniu po randomizacji.

W czasie 52. tygodniu obserwacji:

- w grupie UPA 15 mg + BSC → UPA 15 mg + BSC łącznie utracono 51 (17,6 %) z 289 chorych, w tym 24 (8,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 11 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 5 (1,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz innych powodów, 4 (1,4%) chorych utracono z okresu obserwacji, po 1 (0,3%) chorym z powodu pogorszenia wyniku wg EASI o $\geq 25\%$ oraz zastosowania terapii ratunkowej;
- w grupie UPA 30 mg + BSC → UPA 30 mg + BSC łącznie utracono 32 (11,1 %) z 287 chorych, w tym 9 (3,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (2,8%) chorych z innych powodów, po 6 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,3%) chorym z powodu: utraty z okresu obserwacji, pogorszenia wyniku wg EASI o $\geq 25\%$ oraz zastosowania terapii ratunkowej;
- w grupie PLC + BSC → UPA 15 mg + BSC łącznie utracono 26 (18,2%) z 143 chorych, w tym 9 (6,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (3,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 4 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z innych powodów, 3 (2,1%) chorych utracono z okresu obserwacji, 1 (0,7%) chorego z powodu pogorszenia wyniku wg EASI o $\geq 25\%$;
- w grupie PLC + BSC → UPA 30 mg + BSC łącznie utracono 9 (6,5%) z 139 chorych, w tym 4 (2,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, 1 (0,7%) chorego z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Ad Up (Reich 2021)

Wyniki dla populacji ITT: tak, skuteczność oceniano w populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grup na początku leczenia. Bezpieczeństwo oceniano w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich losowo przydzielonych do grup chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 171 (22 kraje z regionu Azji i Pacyfiku, Europy, Bliskiego Wschodu, Ameryki Północnej i Oceanii);

Okres obserwacji: 35 dni badań przesiewowych + 16 tygodni leczenia (faza podwójnie zaślepienia), następnie 120 tygodni fazy przedłużonej badania (zaślepienia) do 260 tygodni leczenia + 30 dni obserwacji (zbieranie danych w trakcie);

Analiza statystyczna: analizy skuteczności przeprowadzono po tym, jak wszyscy chorzy w głównym badaniu zakończyli 16-tygodniowy podwójnie zaślepiony okres badania.

Kategoryczne punkty końcowe analizowano za pomocą modelu Cochran-Mantel-Haenszela, skorygowanego o wyjściowe wyniki vIGA-AD (3 vs 4) i wiek (młodość vs dorosłość), z imputacją bez odpowiedzi obejmującą wielokrotną imputację dla brakujących wartości z powodu COVID-19; ciągłe punkty końcowe analizowano przy użyciu modelu mieszanego efektu z powtarzanymi pomiarami (MMRM). W odpowiedzi na pandemię COVID-19, która mogła uniemożliwić wizyty, początkowe podejście do imputacji osób nie reagujących na leczenie zostało zmienione na NRI-C; imputację osób nieodpowiadających na leczenie zachowano jako analizę wrażliwości dla równorzędnych pierwszorzędowych i wszystkich kategorycznych drugorzędowych punktów końcowych. Wszystkie oceny wykonane po włączeniu leków ratunkowych nie zostały uwzględnione w analizach; chorych definiowano jako niereagujących na leczenie po rozpoczęciu leczenia ratunkowego i nie przypisywano im wielokrotnej imputacji.

Ogólny odsetek błędów typu I dla równorzędnych pierwszorzędowych i wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dla UPA 15 mg 30 mg był kontrolowany na poziomie $p < 0,05$ za pomocą graficznej procedury wielokrotnego testowania. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne. W przypadku danych dot. bezpieczeństwa, stosowania terapii ratunkowej oraz liczby chorych z potencjalnie istotnymi klinicznie wartościami w badaniach laboratoryjnych wykorzystano wyłącznie analizę opisową;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia⁸⁹:

- 18-75 r.ż. lub 12-17 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg;
- przewlekłe atopowe zapalenie skóry (początek choroby na co najmniej 3 lata przed rozpoczęciem uczestnictwa w badaniu);
- rozpoznanie AZS wg kryteriów *Hanifin i Rajka*;
- AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (na początku badania):
 - $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęte przez AZS;
 - wynik EASI ≥ 16 punktów;
 - zwalidowany wynik IGA dla AZS [v-IGA-AD] ≥ 3 ;
 - tygodniowy średni wynik ≥ 4 WP-NRS.

Kryteria wyłączenia:

- brak spełnienia któregokolwiek z kryteriów włączenia skutkowało nie włączeniem do badania.

Dane demograficzne

Parametr	UPA 15 mg + BSC	UPA 30 mg + BSC	PLC + BSC
Liczba chorych	300	297	304
Mężczyźni, n (%)	179 (59,7)	190 (64,0)	178 (58,6)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	32,5 (13; 74)	35,5 (12; 72)	34,3 (12; 75)

⁸⁹ Przedstawiono kryteria włączenia zawarte w publikacji głównej, szczegółowa lista wszystkich kryteriów włączenia znajduje się w suplemencie dołączonym do publikacji, ze względu na znaczną ilość odstąpiono od przedstawienia wszystkich kryteriów

Ad Up (Reich 2021)				
Grupa wiekowa, n (%)	<18 r.ż.	39 (13,0)	37 (12,5)	40 (13,2)
	≥18 r.ż.	261 (87,0)	260 (87,5)	264 (86,8)
Rasa, n (%)	Biała	204 (68,0)	218 (73,4)	225 (74,0)
	Azjatycka	64 (21,3)	61 (20,5)	60 (19,7)
	Czarna lub Afroamerykańska	19 (6,3)	13 (4,4)	18 (5,9)
	Amerykańska-indiańska lub rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (0,7)	3 (1,0)	1 (0,3)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
	Wielorasowa	8 (2,7)	1 (0,3)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	32 (10,7)	20 (6,7)	26 (8,6)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	268 (89,3)	277 (93,3)	278 (91,4)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	108 (36,0)	106 (35,7)	108 (35,5)
	Japonia	16 (5,3)	17 (5,7)	18 (5,9)
	Chiny	17 (5,7)	16 (5,4)	18 (5,9)
	Inne (Europa, Bliski Wschód, Oceania)	159 (53,0)	158 (53,2)	160 (52,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,8 (6,2)	25,7 (5,4)	25,9 (5,7)
Czas trwania choroby od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		22,9 (13,9)	23,1 (16,1)	24,3 (15,2)
Zajęta chorobowo powierzchnia ciała, średnia (SD) [%]		46,7 (21,6)	48,5 (23,1)	48,6 (23,1)
Wynik w skali vIGA-AD, n (%)	3 (umiarkowany)	143 (47,7)	140 (47,1)	141 (46,4)
	4 (ciężki)	157 (52,3)	157 (52,9)	163 (53,6)
Wynik w skali EASI, średnia (SD)		29,2 (11,8)	29,7 (11,8)	30,3 (13,0)
Tygodniowy wynik w skali WP-NRS, średnia (SD)		7,1 (1,8)	7,4 (1,6)	7,1 (1,6)
Całkowity wynik w skali POEM, średnia (SD)		21,0 (5,0)	21,5 (5,3)	21,1 (5,1)
Całkowity wynik w skali DLQI, średnia (SD) (ocena u chorych ≥ 16. r.ż.)		16,4 (7,2)/N=276	17,1 (7,0)/N=273	16,3 (7,0)/N=276
Wcześniejsze stosowanie leczenia układowego, n (%)		171 (57,0)	172 (57,9)	157 (51,6)
Wywiad chorobowy, n (%)	Trądzik	26 (8,7)	21 (7,1)	21 (6,9)
	Astma	130 (43,3)	140 (47,1)	138 (45,4)
	Przewlekłe zapalenie zatok	1 (0,3)	2 (0,7)	0 (0,0)
	Alergiczne zapalenie spojówek	22 (7,3)	17 (5,7)	21 (6,9)

Ad Up (Reich 2021)				
	Eozynofilowe zapalenie przętyku	2 (0,7)	3 (1,0)	0 (0,0)
	Alergia pokarmowa	112 (37,3)	101 (34,0)	89 (29,3)
	Polipy nosa	5 (1,7)	7 (2,4)	3 (1,0)
	Alergiczny nieżyty nosa	96 (32,0)	104 (35,0)	108 (35,5)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg stosowany doustnie, raz dziennie + kortykosteroidy stosowane miejscowo (wybór kortykosteroidu wg uznania badacza).</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo + kortykosteroidy stosowane miejscowo (wybór kortykosteroidu wg uznania badacza).</p> <p>Leczenie wspomagające: od wizyty przesiewowej, wymagane jest stosowanie dwa razy dziennie niezawierającego dodatków, łagodnego emolientu przez co najmniej 7 dni przed początkiem badania oraz w trakcie badania do 52. tygodnia. Począwszy od wizyty 52. tygodnia, emolienty stosowano zgodnie z decyzją badacza. Do 52 tygodnia chory mógł stosować środki nawilżające na receptę lub zawierające ceramid, mocznik, produkty degradacji filagryny lub kwas hialuronowy, jeśli stosowanie tych środków rozpoczęto przed wizytą przesiewową.</p> <p>Od 4. tygodnia dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej (obejmuje to między innymi inhibitory kalcyneuryny, kortykosteroidy, środki nawilżające na receptę lub środki nawilżające zawierające dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub filagryna.) Od 52. tygodnia, można było zastosować dowolne towarzyszące miejscowe leki przeciw AZS według uznania badacza.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>I. Analiza pierwotna <i>dotyczące skuteczności leczenia</i> <u>pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu; • odpowiedź vIGA-AD w 16. tygodniu. <p><u>drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI-75 w 4. tygodniu; • odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu; • odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu; • odpowiedź EASI-90 w 4. tygodniu; • odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu (dla UPA 30 mg); • zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych; • poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tygodniu; • poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 4. tygodniu; • poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 1. tygodniu; • zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych. <p><u>dodatkowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI-50 w 2. tygodniu; • średnia liczba dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu; • czas do pierwszego odstawienia miejscowych kortykosteroidów (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu; • stosowanie terapii ratunkowej; • zaostrzenie choroby; • jakość życia. <p><i>dotyczące bezpieczeństwa leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. <p>II. Faza przedłużenia badania</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI-75, EASI-90, EASI-100 w 52. tygodniu; • poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 52. tygodniu; • odpowiedź vIGA-AD w 52. tygodniu; 				

Ad Up (Reich 2021)

- zmiana wyniku wg EASI w 52. tygodniu względem wartości początkowych;
- zmiana wyniku wg WP-NRS w 52. tygodniu względem wartości początkowych;
- utrata odpowiedzi;
- stosowanie terapii ratunkowej;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- dla analizy pierwotnej punkty końcowe inne niż zdefiniowane *a priori* w protokole do badania (np. odpowiedź EASI-90 w 2. tygodniu);
- w przypadku przedłużenia badania przedstawiono wyniki dla analizy NRI-C i odstąpiono tym samym od prezentowania wyników dla analiz dodatkowych tj. analizy OC (ang. *observed cases*) i MI (ang. *multiple imputation*). Analiza NRI-C stanowiła analizę główną.

12.9.2. Badanie Heads Up

Heads Up (Blauvelt 2021)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, double-dummy, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy IIIb

Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej UPA w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej doustnie raz na dobę lub 300 mg DUPI podawanego we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA AD (3 lub 4) oraz wieku (< 40, ≥40 do 65, ≥ 65 lat). Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. *interactive response technology*);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: ośrodki badawcze i uczestnicy pozostali zaślepieni na przydział leczenia przez czas trwania badania;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 57 (8,2%) z 692 zrandomizowanych chorych, w tym:

do 16. tygodnia badania

z badania utracono 28 (4,0%) z 692 chorych:

- z grupy UPA 30 mg 12 (3,4%) z 348 chorych: 5 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z innych powodów oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz rozwiązań związanych z COVID-19;
- z grupy DUPI 300 mg 16 (4,7%) z 344 chorych: 7 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,9%) z innych powodów, 2 (0,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych;

terapia ratunkowa (otrzymana przed 16. tygodniem badania):

- z grupy UPA 30 mg: 61 (17,5%) z 348 chorych;
- z grupy DUPI 300 mg: 70 (20,3%) z 344 chorych;

do 24. tygodnia badania

z badania utracono 29 (4,4%) z 664 chorych:

- z grupy UPA 30 mg 20 (6,0%) z 336 chorych: 7 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji, 1 (0,3%) z innych powodów;
- z grupy DUPI 300 mg 9 (2,7%) z 328 chorych: 3 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (0,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych i innych powodów, po 1 (0,3%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji;

terapia ratunkowa (otrzymana po 16. tygodniu badania):

- z grupy UPA 30 mg: 27 (8,0%) z 336 chorych;
- z grupy DUPI 300 mg: 15 (4,6%) z 328 chorych;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza statystyczna została przeprowadzona dla populacji ITT;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 129 ośrodków zlokalizowanych w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Oceanii oraz regionie Azji i Pacyfiku;

Okres obserwacji: 24 tyg.;

Analiza statystyczna: ocenę kategoriycznych punktów końcowych dokonano na podstawie NRI-C (imputacja bez odpowiedzi obejmująca wielokrotną imputację w celu uzupełnienia brakujących danych z powodu COVID-19). Wyniki uzyskano za pomocą hierarchicznej procedury testowej, kontrolującej ogólny poziom błędu typu I wszystkich pierwszorzędowych i sklasyfikowanych drugorzędowych punktów końcowych przy dwustronnym poziomie istotności równym 0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Heads Up (Blauvelt 2021)
Kryteria włączenia⁹⁰:

- wiek 18-75 r.ż.;
- rozpoznanie AZS według kryteriów *Hanifina i Rajki*;
- chorzy kwalifikujący się do leczenia systemowego (nieodpowiednia odpowiedź na leczenie miejscowe AZS, udokumentowane stosowanie leczenia systemowego AZS lub leczenie miejscowe AZS medycznie niewskazane);
- AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako $\geq 10\%$ powierzchni ciała dotkniętej AZS, EASI ≥ 16 , vIGA-AD ≥ 3 podczas wizyt przesiewowych i początkowych oraz WP-NRS ≥ 4 na początku badania).

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsza ekspozycja na inhibitory kinazy Janus (JAK);
- wcześniejsza ekspozycja na dupilumab.

Dane demograficzne

Parametr		UPA 30 mg	DUPI 300 mg
Liczba chorych		348	344
Mężczyźni, n (%)		183 (52,6)	194 (56,4)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		36,6 (18; 76)	36,9 (18; 76)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,6 (14,61)	36,9 (14,09)
Grupy wiekowe, n (%) [lata]	<40	228 (65,5)	226 (65,7)
	≥ 40 <65	102 (29,3)	101 (29,4)
	≥ 65	18 (5,2)	17 (4,9)
Czas trwania choroby od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		23,5 (14,7)	25,0 (14,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78,8 (22,3)	75,6 (18,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,99 (6,53)*	25,99 (5,72)
BSA, średnia (SD) [%]		48,2 (24,0)	44,4 (22,8)
Wynik vIGA-AD, n (%)	3: umiarkowany	174 (50,0)	171 (49,7)
	4: o ciężkim nasileniu	174 (50,0)	173 (50,3)
EASI, średnia (SD)		30,8 (12,5)	28,8 (11,5)
WP-NRS**, średnia (SD)		7,4 (1,6)	7,5 (1,7)

INTERWENCJA

Interwencja badana: UPA 30 mg p.o. w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę do 24. tygodnia;

Leczenie wspomagające: terapia ratunkowa, definiowana jako dowolne miejscowe lub systemowe leczenie immunomodulujące rozpoczęte w AZS, może być zastosowane w dowolnym momencie według uznania badacza. Chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową, uznawano za niereagujących na leczenie pod względem binarnych punktów końcowych po rozpoczęciu terapii ratunkowej;

⁹⁰ Przedstawiono kryteria włączenia zawarte w publikacji głównej, szczegółowa lista wszystkich kryteriów włączenia znajduje się w suplemencie dołączonym do publikacji, ze względu na znaczną ilość odstąpiono od przedstawienia wszystkich kryteriów

Heads Up (Blauvelt 2021)

Interwencja kontrolna: 300 mg DUPI podawanego we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie po dawce nasycającej 600 mg, począwszy od 2. tygodnia do 22. tygodnia badania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

dotyczące skuteczności leczenia

pierwszorzędowe

- odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu;

drugorzędowe

- zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
- odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu;
- odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu;
- zmiana wyniku wg WP-NRS w 4. tygodniu względem wartości początkowych;
- odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu;
- zmiana wyniku wg WP-NRS w 1. tygodniu względem wartości początkowych;
- poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tyg. u chorych z WP-NRSS ≥ 4 pkt. na początku badania;

dodatkowe

- odpowiedź EASI-75 w 24. tygodniu;
- odpowiedź EASI-90 w 24. tygodniu;
- odpowiedź EASI-100 w 24. tygodniu;
- poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 24. tyg. u chorych z WP-NRSS ≥ 4 pkt. na początku badania;
- stosowanie terapii ratunkowej.

dotyczące bezpieczeństwa leczenia

- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- odpowiedź EASI-75 w 1. i 4. tygodniu.

*dane dla 347 chorych

**średnia tygodniowa

12th9th3rd Badanie Measure Up 1, Measure Up 2

Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie-zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup UPA 15 mg, UPA 30 mg lub PLC. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją według wyjściowego wyniku w skali vIGA-AD (3 vs 4), regionu geograficznego (USA, Portoryko lub Kanada vs Japonia vs Chiny vs inny region dla *Measure Up 1*; USA, Portoryko lub Kanada vs inny region dla *Measure Up 2*) oraz grupy wiekowej (młodzież vs dorośli). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej zgodnie ze schematem stworzonym przez statystyków firmy AbbVie. W 16. tygodniu chorych z grupy PLC ponownie randomizowano (w stosunku 1:1) do grup UPA 15 mg lub UPA 30 mg (zaślepienie przedłużenie badania).

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania, tabletki UPA oraz PLC były identyczne pod względem wyglądu;

Opis utraty chorych z badania (dla 16-tyg. okresu obserwacji):

Measure Up 1

Z badania utracono łącznie 61 (7,2%) z 847 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy UPA 15 mg 8 (2,8%) z 281 chorych: 3 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 2 (0,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i niskiej skuteczności leczenia, 1 (0,4%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych;
- z grupy UPA 30 mg 15 (5,3%) z 285 chorych: 7 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,4%) chorym z powodu konieczności zastosowania systemowej terapii ratunkowej i innych powodów;
- z grupy PLC 38 (13,5%) z 281 chorych: 13 (4,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (3,9%) chorych z powodu niskiej skuteczności leczenia, 7 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 3 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów, 1 (0,4%) chorego z powodu konieczności zastosowania systemowej terapii ratunkowej;

Measure Up 2

Z badania utracono łącznie 67 (8,0%) z 836 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy UPA 15 mg 16 (5,8%) z 276 chorych: 7 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,4%) chorych z i innych powodów, 3 (1,1%) chorych z powodu niskiej skuteczności leczenia, po 1 (0,4%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i konieczności zastosowania systemowej terapii ratunkowej;
- z grupy UPA 30 mg 14 (5,0%) z 282 chorych: 5 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,1%) chorych z innych powodów, po 1 (0,4%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i konieczności zastosowania systemowej terapii ratunkowej;
- z grupy PLC 37 (13,3%) z 278 chorych: 11 (4,0%) chorych z powodu niskiej skuteczności leczenia, 8 (2,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (2,2%) chorych z innych powodów, 4 (1,4%) chorych z powodu konieczności zastosowania systemowej terapii ratunkowej, 1 (0,4%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani na początku badania. Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: *Measure Up 1*: 151 ośrodków w 24 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Oceanii oraz regionie Azji i Pacyfiku; *Measure Up 2*: 154 ośrodków w 23 krajach w Europie, Ameryce Północnej, Oceanii i regionie Azji i Pacyfiku;

Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)

Okres obserwacji: w publikacji przedstawiono wyniki dla 16 tyg.⁹¹;

Analiza statystyczna: podstawowe analizy dla wszystkich punktów końcowych skuteczności przeprowadzono po zakończeniu przez wszystkich chorych 16-tyg. podwójnie zaślepionego okresu leczenia. Wielkość próby oszacowano jako 810 chorych (270 na grupę leczoną) do zapewnienia co najmniej 90% mocy do wykrycia 32% różnicy we wskaźnikach odpowiedzi EASI-75 między dawkami UPA vs PLC i 21% różnicy we wskaźnikach odpowiedzi vIGA-AD między dawkami UPA vs PLC, przy dwustronnym 5% poziomie istotności. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą modelu Cochran-Mantel-Haenszela, skorygowanego o wyjściowe kategorie vIGA-AD (wynik vIGA-AD 3 vs 4) i wiek (młodzież vs dorośli), z imputacją braku odpowiedzi z uwzględnieniem wielokrotnej imputacji brakujących wartości z powodu COVID-19. Ciągłe punkty końcowe analizowano za pomocą modelu efektu mieszanego z powtarzanymi pomiarami. Dane dotyczące bezpieczeństwa i stosowania leków ratunkowych zostały podsumowane w sposób opisowy; brakujące dane dotyczące bezpieczeństwa nie były imputowane. Ogólny współczynnik błędu typu I dla pierwszorzędowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych dla grup UPA15 mg i UPA30 mg był kontrolowany wielorako na poziomie 0,05 przy użyciu podejścia graficznego obejmującego wstępnie określoną ścieżkę przeniesienia α .

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- 18-75 r.ż. lub 12-17 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg;
- rozpoznanie AZS wg kryteriów *Hanifin i Rajka*;
- chorzy kwalifikujący się do leczenia systemowego (tj. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na miejscowe leczenie AZS w wywiadzie, chorzy, którzy stosowali leczenie systemowe w AZS lub dla których leczenie miejscowe było z medycznego punktu widzenia niewskazane);
- AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (na początku badania):
 - $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęte przez AZS;
 - wynik EASI ≥ 16 punktów;
 - zwalidowany wynik IGA dla AZS [v-IGA-AD] ≥ 3 ;
 - tygodniowy średni wynik ≥ 4 WP-NRS;

Kryteria wykluczenia:

- brak spełnienia któregokolwiek z kryteriów włączenia skutkowało wykluczeniem z badania.

Dane demograficzne Measure Up 1

Parametr		UPA 15 mg	UPA 30 mg	PLC
Liczba chorych		281	285	281
Mężczyźni, n (%)		157 (55,9)	155 (54,4)	144 (51,2)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		34,1 (12; 74)	33,6 (12; 75)	34,4 (12; 75)
Grupa wiekowa, n (%)	<18 r.ż.	42 (14,9)	42 (14,7)	40 (14,2)
	≥ 18 r.ż.	239 (85,1)	243 (85,3)	241 (85,8)
Rasa, n (%)	Biała	182 (64,8)	191 (67,0)	182 (64,8)
	Czarna Afroamerykańska lub	26 (9,3)	8 (2,8)	21 (7,5)
	Azjatycka	63 (22,4)	71 (24,9)	69 (24,6)
	Amerykańska-indiańska lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)

⁹¹ Oba badania obejmowały 35-dniowy okres przesiewowy, 16-tygodniowy podwójnie zaślepiony okres leczenia, zaślepiony okres przedłużenia do 260. Tygodnia oraz wizytę kontrolną po 30 dniach

Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)				
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
	Wielorasowa	9 (3,2)	14 (4,9)	5 (1,8)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	35 (12,5)	41 (14,4)	33 (11,7)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	246 (87,5)	244 (85,6)	248 (88,3)
Region geograficzny, n (%)	USA, Portoryko lub Kanada	128 (45,6)	129 (45,3)	128 (45,6)
	Japonia	15 (5,3)	16 (5,6)	14 (5,0)
	Chiny	14 (5,0)	17 (6,0)	14 (5,0)
	Inny	124 (44,1)	123 (43,2)	125 (44,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,8 (6,1)	25,6 (5,9)	26,7 (6,3)
Czas trwania choroby od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		20,5 (15,9)	20,4 (14,3)	21,3 (15,3)
Zajęta chorobowo powierzchnia ciała, średnia (SD) [%]		48,5 (22,2)	47,0 (22,0)	45,7 (21,6)
Wynik w skali vIGA-AD, średnia (SD)	3 (umiarkowany)	154 (54,8)	154 (54,0)	156 (55,5)
	4 (ciężki)	127 (45,2)	131 (46,0)	125 (44,5)
Wynik w skali EASI, średnia (SD)		30,6 (12,8)	29,0 (11,1)	28,8 (12,6)
Tygodniowy wynik w skali WP-NRS, średnia (SD)		7,2 (1,6)	7,3 (1,5)	7,3 (1,7)
Dzienny wynik w skali WP-NRS, średnia (SD)		7,4 (1,8)	7,5 (1,7)	7,5 (1,8)
Wynik ADerm-IS, średnia (SD)	Sen	18,0 (7,5)	18,1 (7,6)	18,7 (7,5)
	Stan emocjonalny	20,2 (8,0)	20,1 (8,4)	20,0 (8,3)
	Codziennie aktywności	22,7 (11,0)	22,5 (11,1)	22,6 (10,6)
Wynik ADerm-SS, średnia (SD)	Ból skóry	6,2 (2,3)	6,5 (2,1)	6,5 (2,4)
	TSS-7	45,7 (14,0)	46,3 (13,4)	46,1 (14,5)
Wynik SCORAD, średnia (SD)	Ogółem	68,2 (12,6)	67,3 (12,5)	66,1 (12,9)
	Swędzenie	7,6 (1,6)	7,8 (1,5)	7,8 (1,7)
	Sen	6,3 (2,6)	6,4 (2,7)	6,6 (2,7)
Wynik HADS-A, średnia (SD)		7,5 (4,0)	7,4 (4,4)	7,2 (4,4)
Wynik HADS-D, średnia (SD)		5,2 (3,9)	5,2 (4,2)	5,0 (4,0)
Wynik DLQI, średnia (SD)		16,2 (7,0)	16,2 (7,0)	17,0 (6,8)
Wynik POEM, średnia (SD)		21,2 (4,8)	21,4 (5,1)	21,5 (5,4)
Wcześniej stosowane leczenie układowego, n (%)		120 (42,7)	129 (45,3)	144 (51,2)
	Trądzik	24 (8,5)	35 (12,3)	22 (7,8)
	Astma	108 (38,4)	115 (40,4)	115 (40,9)

<i>Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)</i>				
Wywiad chorobowy, n (%)	Przewlekłe zapalenie zatok	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alergiczne zapalenie spojówek	18 (6,4)	18 (6,3)	14 (5,0)
	Eozynofilowe zapalenie przelyku	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,1)
	Alergia pokarmowa	98 (34,9)	87 (30,5)	90 (32,0)
	Polipy nosa	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (2,8)
	Alergiczny nieżyt nosa	92 (32,7)	102 (35,8)	94 (33,5)
Dane demograficzne <i>Measure Up 2</i>				
Parametr		UPA 15 mg	UPA 30 mg	PLC
Liczba chorych		276	282	278
Mężczyźni, n (%)		155 (56,2)	162 (57,4)	154 (55,4)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		33,3 (12; 74)	34,1 (12; 75)	33,4 (13; 71)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<18 r.ż.	33 (12,0)	35 (12,4)	36 (12,9)
	≥18 r.ż.	243 (88,0)	247 (87,6)	242 (87,1)
Rasa, n (%)	Biała	184 (66,7)	198 (70,2)	195 (70,1)
	Czarna/Afroamerykanie	17 (6,2)	18 (6,4)	16 (5,8)
	Azjatycka	65 (23,6)	62 (22,0)	56 (20,1)
	Amerykańscy Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski	5 (1,8)	2 (0,7)	5 (1,8)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Wielorasowa	3 (1,1)	2 (0,7)	5 (1,8)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	24 (8,7)	23 (8,2)	31 (11,2)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	252 (91,3)	259 (91,8)	247 (88,9)
Region geograficzny, n (%)	USA, Portoryko lub Kanada	106 (38,4)	112 (39,7)	108 (38,8)
	Japonia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Chiny	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inny	170 (61,6)	170 (60,3)	170 (61,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,8 (5,6)	25,9 (5,8)	26,3 (5,7)
Czas trwania choroby od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		18,8 (13,3)	20,8 (14,3)	21,1 (13,6)
Zajęta chorobowo powierzchnia ciała, średnia (SD) [%]		45,1 (22,4)	47,0 (23,2)	47,6 (22,7)
Wynik vIGA-AD, średnia (SD)	3 (umiarkowany)	126 (45,7)	126 (44,7)	125 (45,0)
	4 (ciężki)	150 (54,3)	156 (55,3)	153 (55,0)

<i>Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)</i>				
Wynik w skali EASI, średnia (SD)		28,6 (11,7)	29,7 (12,2)	29,1 (12,1)
Tygodniowy wynik w skali WP-NRS, średnia (SD)		7,2 (1,6)	7,3 (1,6)	7,3 (1,6)
Dzienny wynik w skali WP-NRS, średnia (SD)		7,2 (1,8)	7,4 (1,7)	7,5 (1,9)
Wynik ADerm-IS, średnia (SD)	Sen	18,3 (7,3)	18,8 (7,7)	19,5 (7,5)
	Stan emocjonalny	20,6 (7,8)	20,1 (8,2)	20,6 (8,0)
	Codzienne aktywności	23,5 (9,9)	23,0 (10,0)	24,2 (10,6)
Wynik ADerm-SS, średnia (SD)	Ból skóry	6,4 (2,1)	6,4 (2,3)	6,5 (2,2)
	TSS-7	46,8 (13,2)	46,3 (13,8)	47,2 (13,6)
Wynik SCORAD, średnia (SD)	Ogółem	66,6 (12,5)	66,7 (13,0)	67,9 (12,1)
	Swędzenie	7,5 (1,7)	7,6 (1,7)	7,9 (1,7)
	Sen	6,2 (2,7)	6,4 (2,8)	6,8 (2,7)
Wynik HADS-A, średnia (SD)		7,2 (4,2)	7,6 (4,3)	7,5 (4,3)
Wynik HADS-D, średnia (SD)		5,3 (4,2)	5,9 (4,1)	5,8 (4,1)
Wynik DLQI, średnia (SD)		16,9 (7,0)	16,7 (6,9)	17,1 (7,2)
Wynik POEM, średnia (SD)		21,2 (5,1)	21,8 (4,8)	21,9 (5,2)
Wcześniejsze stosowanie leczenia układowego, n (%)		155 (56,2)	145 (51,4)	156 (56,1)
Wywiad chorobowy, n (%)	Trądzik	32 (11,6)	32 (11,3)	25 (9,0)
	Astma	112 (40,6)	106 (37,6)	115 (41,4)
	Przewlekłe zapalenie zatok	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0,0)
	Alergiczne zapalenie spojówek	10 (3,6)	13 (4,6)	7 (2,5)
	Eozynofilowe zapalenie przelyku	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,7)
	Alergia pokarmowa	67 (24,3)	96 (34,0)	70 (25,2)
	Polipy nosa	3 (1,1)	6 (2,1)	8 (2,9)
	Alergiczny nieżyt nosa	88 (31,9)	95 (33,7)	101 (36,3)
INTERWENCJA				
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa była zaplanowana podczas wizyt w tygodniu 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20., 24., 32., 40., 52. oraz co 12 tygodni między tygodniem 64. a 260.				
Interwencja badana: UPA doustnie w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę;				
Leczenie wspomagające: podczas badania przesiewowego chorzy byli zobowiązani do stosowania dwa razy dziennie bezbarwnego emolientu bez dodatku substancji czynnych przez co najmniej 7 dni przed włączeniem do badania i podczas badania do 16. tygodnia.				
Chorzy musieli zaprzestać ogólnoustrojowego leczenia atopowego zapalenia skóry na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz zaprzestać stosowania miejscowych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcineuryny na 7 dni przed rozpoczęciem badania.				
Terapia ratunkowa była dozwolona od 4 tygodnia, jeśli spełnione były kryteria dotyczące aktywności choroby;				
Interwencja kontrolna: PLC doustnie raz na dobę przez 16 tygodni.				

Measure Up 1, Measure Up 2 (Guttman-Yassky 2021)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź EASI-75/EASI-90/EASI-100
- odpowiedź vIGA-AD;
- odpowiedź WP-NRS;
- zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
- zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
- zmiana wyniku wg SCORAD w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
- zaostrzenie choroby;
- poprawa nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych
- poprawa wg ADerm-IS względem wartości początkowych;
- poprawa wg ADerm-SS TSS-7 względem wartości początkowych;
- poprawa całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych;
- częstość występowania odpowiedzi HADS-A/HADS-D;
- poprawa wg DLQI względem wartości początkowych
- częstość występowania DLQI=0 lub 1
- ocena bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- inne niż wymienione powyżej.

12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 85.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Beck 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Beck L, Hong C, Hu X i in., UPADACITINIB EFFECT ON PRURITUS IN MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS; FROM A PHASE 2B RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL, Annals of allergy, asthma and immunology. Conference: 2018 annual scientific meeting of the american college of allergy asthma and immunology. United states 2018, 121 5 Supplement, S21
<i>ab. konf. Beck 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Beck LA, Eosinophil Count and Serum Immunoglobulin E Levels in Atopic Dermatitis: analysis of Upadacitinib Phase 2 Study Findings, Journal of allergy and clinical immunology 2019, 143 (2): AB125
<i>ab. konf. Blauvelt 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania Ad Up (brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej) oraz badań Measure Up 1 i Measure Up 2. Badania Measure Up 1 i Measure Up 2 zostały włączone do analizy jako dodatkowe źródło danych o skuteczności upadacynibu w monoterapii, przy czym zgodnie z zasadą ekstrakcji w analizie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji głównej Guttman-Yassky 2021.	Blauvelt A, Ardern-Jones MR, Bieber T i in., Rapid itch improvement with upadacitinib with or without concomitant topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): Results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up), Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 85, Issue 3, Supplement, 2021, Page AB171
<i>ab. konf. De Bruin-Weller 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy	De Bruin-Weller MS, Guttman-Yassky E, Forman SB i in., Effects of upadacitinib on atopic dermatitis signs, symptoms and patient-reported outcomes from a phase IIb randomized, placebo-controlled trial, British Journal of Dermatology (2018) 179, ppe5–e59

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
<i>ab. konf. Guttman-Yassky 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Guttman-Yassky E, Upadacitinib treatment withdrawal and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from a phase 2b, randomized, controlled trial, Journal of the American Academy of Dermatology 2019, 81 (4): AB294-
<i>ab. konf. Guttman-Yassky 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Guttman-Yassky E, Pangan AL., Silverberg JI i in., Primary results from a Phase IIb, randomized, placebo-controlled trial of upadacitinib for patients with atopic dermatitis, Journal of clinical and aesthetic dermatology 2019, 12 (5): S16-S17
<i>ab. konf. Guttman-Yassky 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Papp KA i in., Efficacy and safety of upadacitinib treatment over 32 weeks for patients with atopic dermatitis from a Phase IIb, randomized, placebo-controlled trial, Journal of clinical and aesthetic dermatology 2019, 12 (5): S15
<i>ab. konf. Guttman-Yassky 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Guttman-Yassky E, Pavel AB, Silverberg JI i in., Eosinophil count, serum CCL17/18/26 and immunoglobulin e levels in atopic dermatitis: upadacitinib phase II study analysis, British journal of dermatology 2020, 183 (4): e97-e98
<i>ab. konf. Guttman-Yassky 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badań Measure Up 1 i Measure Up 2, w którym oceniano UPA w monoterapii vs PLC. Badania te zostały włączone do analizy jako dodatkowe źródło danych o skuteczności upadacetynybu w monoterapii, przy	Guttman-Yassky, Teixeira HD, Simpson EL i in., Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two pivotal, phase III, randomized, double-blinded, monotherapy, placebo-controlled studies

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		czym zgodnie z zasadą ekstrakcji w analizie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji głównej Guttman-Yassky 2021.	(Measure Up 1 and Measure Up 2), British journal of dermatology 2021, 184 (3): e62
<i>ab. konf. Hong 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Hong C-H, Wu T, Calimlim B i in., Upadacitinib improved patient-reported pruritus in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 2B randomized, placebo-controlled trial, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 10-
<i>ab. konf. Le 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do przeglądu.	Le M., Berman Rosa M., Litvinov I., 705 Not 'Just Another Kinase': The therapeutic potential of JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis, Journal of Investigative Dermatology 2021 141 :5 Supplement (S122)
<i>ab. konf. Reich 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Reich K, Guttman-Yassky E, Beck LA i in., Early response to upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 2B randomized, placebo-controlled trial, Allergy 2018, 73: 76
<i>ab. konf. Reich 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Reich K, Liu M, Calimlim B i in., Upadacitinib improved patient-reported sleep in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 2b randomized, placebo-controlled trial, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 60-61
<i>ab. konf. Reich 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Reich K, Thaci D, Papp K i in., Treatment withdrawal and retreatment with upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from a phase IIb, randomized, controlled trial, British journal of dermatology 2020, 183 (4): e98-e99

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Reich 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania Ad Up. Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Reich K, Teixeira HD, De Bruin-Weller M i in., Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the pivotal phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled AD Up study, British journal of dermatology 2021, 184 (3): e59-e60
<i>ab. konf. Silverberg 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Silverberg JI, Reich K, Calimlim B i in., Achieving an itch-free state with upadacitinib: a post hoc analysis of data from a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial in moderate-to-severe atopic dermatitis, British Journal of Dermatology (2020) 183, e98
<i>ab. konf. Silverberg 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Silverberg JI, Calimlim B, Teixeira HD i in., 17021 The patient-reported burden of atopic dermatitis and its association with itch: observations from the upadacitinib phase 2b randomized, placebo-controlled trial in moderate to severe atopic dermatitis, SO: Journal of the American Academy of Dermatology 2020, 83 (6): AB77
<i>ab. konf. Silverberg 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badań Measure Up 1 i Measure Up 2, w którym oceniano UPA w monoterapii vs PLC. Badania te zostały włączone do analizy jako dodatkowe źródło danych o skuteczności upadacetynybu w monoterapii, przy czym zgodnie z zasadą ekstrakcji w analizie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji głównej Guttman-Yassky 2021.	Silverberg JI, Thyssen JP, Rosmarin D i in., 25532 Effects of upadacitinib on patient-reported symptoms of atopic dermatitis: Atopic Dermatitis Symptom Scale (ADerm-SS) results from two pivotal phase 3 studies (MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2), Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 85, Issue 3, Supplement, 2021, Page AB7
<i>ab. konf. Simpson 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badań Measure Up 1 i Measure Up 2. Badania Measure Up 1 i Measure Up 2 zostały włączone do analizy jako dodatkowe źródło danych o skuteczności upadacetynybu w monoterapii, przy czym zgodnie z zasadą ekstrakcji w analizie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji głównej Guttman-Yassky 2021.	Simpson EL, de Bruin-Weller MS, Prajapati VH i in., 25511 Effects of upadacitinib on the patient-reported impact of atopic dermatitis: Atopic Dermatitis Impact Scale (ADerm-IS) results from two pivotal phase 3 studies (MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2), Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 85, Issue 3, Supplement, 2021, Page AB60

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Simpson 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania Ad Up (brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej) oraz badań Measure Up 1 i Measure Up 2. Badania Measure Up 1 i Measure Up 2 zostały włączone do analizy jako dodatkowe źródło danych o skuteczności upadacynibu w monoterapii, przy czym zgodnie z zasadą ekstrakcji w analizie przedstawiono wyniki jedynie z publikacji głównej Guttman-Yassky 2021.	Simpson EL, Warren RB, Eichenfield LF i in., 27915 Rapid skin improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): Results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up), Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 85, Issue 3, Supplement, 2021, Page AB167
<i>ab. konf. Song 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC), które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy. Abstrakty konferencyjne włączano do analizy jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Song T, Pavel AB, Peng X i in., Upadacitinib treatment of atopic dermatitis patients leads to reductions in epidermal hyperplasia and cellular infiltrates, Journal of investigative dermatology 2019, 139 (5): S177
<i>Davari 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Davari DR, Nieman EL, McShane DB i in., Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis. J Asthma Allergy. 2021 Jun 1;14:595-607
<i>Ferreira 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. Am J Clin Dermatol. 2020 Dec;21(6):783-798
<i>Garcia-Melendo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Garcia-Melendo, Cubiró X, Puig L, Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses, Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), Volume 112, Issue 7, 2021, Pages 586-600,
<i>Guttman-Yassky 2020</i>	Niewłaściwy komparator.	Publikacja do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC). Badanie nie spełnia kryterium komparatora.	Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL. I in., Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Mar;145(3):877-884
<i>Guttman-Yassky 2021_erratum</i>	Niewłaściwa metodyka.	Errata do Measure Up 1 i Measure Up 2. Brak danych uwzględnianych w raporcie.	Department of Error. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2150. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01214-9. Erratum for: Lancet. 2021 May 20

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kahn 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla chorych na AZS.	Kahn J, Deverapalli SC, Rosmarin D, JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis, International Journal of Dermatology 2018, 57, 1007–1014
<i>Mohamed 2021</i>	Niewłaściwy komparator.	Publikacja do badania randomizowanego NCT02925117 fazy 2b (UPA 7,5 mg, UPA 15 mg, UPA 30 mg vs PLC). Badanie nie spełnia kryterium komparatora.	Mohamed MF, Gopalakrishnan S, Teixeira HD i in., Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy in Subjects With Atopic Dermatitis-Analyses of Phase 2b Study to Support Selection of Phase 3 Doses. J Clin Pharmacol. 2021 May;61(5):628-635
<i>Newsom 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA i in., New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. Drugs. 2020 Jul;80(11):1041-1052.
<i>Nezamololama 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K i in., Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. Drugs Context. 2020 Nov 16;9:2020-8-5
<i>Nguyen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis. Paediatr Drugs. 2019 Aug;21(4):239-260
<i>Reich 2021_erratum</i>	Niewłaściwa metodyka.	Erratum do badania włączone badania Ad Up. Brak danych uwzględnianych w raporcie.	Department of Error. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2336. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01332-5. Erratum for: Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181
<i>Reich 2021a_erratum</i>	Niewłaściwa metodyka.	Erratum do badania Ad Up. Brak danych uwzględnionych w raporcie.	Department of Error, The Lancet, Volume 398, Issue 10302, 2021, Page 746, Refers to Kristian Reich, Henrique D Teixeira, Marjolein de Bruin-Weller, Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
<i>Rodrigues 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Rodrigues MA, Torres T. The Changing Landscape of Atopic Dermatitis - Focusing on JAK Inhibitors. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020 Jan;52(1):45-48
<i>Wood 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wood H, Chandler A, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2021 Aug 22

12.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 86.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 87.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 88.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 89.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 90.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
Porównywalność		

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 91.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 92.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 93.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Tabela 95.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 96.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	32
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	36
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Ad Up</i> oraz <i>Heads Up</i> wg zaleceń Cochrane.....	49
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	53
Tabela 6. Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania <i>Ad Up</i>	60

Tabela 7. Średnia procentowa zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	65
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania <i>Ad Up</i>	67
Tabela 9. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ad Up</i>	70
Tabela 10. Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	73
Tabela 11. Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	74
Tabela 12. Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	75
Tabela 13. Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	75
Tabela 14. Mediana liczby dni wolnych od stosowania mGKS o umiarkowanej i dużej sile działania z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	76
Tabela 15. Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	77
Tabela 16. Częstość stosowania terapii ratunkowej na podstawie badania <i>Ad Up</i>	79
Tabela 17. Częstość występowania braku zaostrzenia choroby	81
Tabela 18. Częstość występowania wyniku HADS-A < 8 oraz HADS-D < 8	83
Tabela 19. Częstość występowania wyniku DLQI/CDLQI=0 lub 1	85
Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>.....	87

Tabela 21. Średnia procentowa zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>.....	91
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>.....	92
Tabela 23. Częstość występowania poprawy wyniku WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>	94
Tabela 24. Częstość występowania wyniku WP-NRS=0 lub 1 na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>.....	96
Tabela 25. Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>	97
Tabela 26. Średnia procentowa zmiana wyniku wg SCORAD w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>Ad Up</i>.....	98
Tabela 27. Częstość utraty odpowiedzi po 16. tygodniu na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>.....	100
Tabela 28. Częstość stosowania terapii ratunkowej na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i>	100
Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania <i>Heads Up</i>....	105
Tabela 30. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Heads Up</i>.....	109
Tabela 31. Średnia procentowa zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>Heads Up</i>.....	111
Tabela 32. Częstość stosowania ≥ 1 terapii ratunkowej na podstawie badania <i>Heads Up</i>...	113
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Ad Up</i> (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)	117

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Ad Up</i> (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)	117
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)	120
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)	122
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)	125
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)	127
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)	130
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC)	131
Tabela 41. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych	134
Tabela 42. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych	136
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 15 mg + BSC)	138
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 30 mg + BSC)	139
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 15 mg + BSC)	140
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 30 mg + BSC)	142

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 15 mg + BSC)	144
Tabela 48. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 30 mg + BSC)	145
Tabela 49. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 15 mg + BSC)	146
Tabela 50. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości parametrów laboratoryjnych na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (UPA 30 mg + BSC)	147
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Heads Up</i>	150
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania	153
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	156
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa podczas okresu przedłużonego monitorowania na podstawie badania <i>Heads Up</i>	158
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania podczas przedłużonego okresu monitorowania	161
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	164
Tabela 57. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™	171
Tabela 58. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytyribem	178
Tabela 59. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytyribem	180

Tabela 60. Częstość występowania odpowiedzi EASI na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	205
Tabela 61. Średnia zmiana wyniku wg EASI w porównaniu z wartością początkową na podstawie <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	206
Tabela 62. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	207
Tabela 63. Średnia zmiana wyniku wg SCORAD w porównaniu z wartością początkową na podstawie <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	208
Tabela 64. Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	208
Tabela 65. Średnia zmiana wyniku wg WP-NRS w porównaniu z wartością początkową na podstawie <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	210
Tabela 66. Częstość występowania odpowiedzi zaostrzenia AZS na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	211
Tabela 67. Częstość występowania poprawy nasilenia bólu skóry wg ADerm-SS względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	212
Tabela 68. Częstość występowania wg ADerm-IS względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	213
Tabela 69. Częstość występowania poprawy wg ADerm-SS TSS-7 względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	214
Tabela 70. Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku wg POEM względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	215
Tabela 71. Częstość występowania odpowiedzi HADS-A/HADS-D na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	216
Tabela 72. Częstość występowania poprawy wg DLQI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	217

Tabela 73. Częstość występowania DLQI=0 lub 1 na podstawie badania <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	217
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>.....	221
Tabela 75. Profil bezpieczeństwa (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>.....	222
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i> ...	223
Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i> ...	225
Tabela 78. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 15 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	228
Tabela 79. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (UPA 30 mg vs PLC) na podstawie badań <i>Measure Up 1</i> i <i>Measure Up 2</i>	229
Tabela 80. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacytyribu w populacji docelowej	232
Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	234
Tabela 82. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	234
Tabela 83. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	236
Tabela 84. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	242
Tabela 85. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	260
Tabela 86. Kryteria Cook.....	267
Tabela 87. Skala AMSTAR 2.....	267
Tabela 88. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	268

Tabela 89. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	269
Tabela 90. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	269
Tabela 91. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	270
Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	271
Tabela 93. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	272
Tabela 94. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	273
Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	274
Tabela 96. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	274

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Schemat badania <i>Ad Up</i>	31
Rysunek 3. Schemat badania <i>Heads Up</i>	31
Rysunek 4. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	63
Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M) badania	63
Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	63
Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	68
Rysunek 8. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	71
Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	89
Rysunek 10. Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	89
Rysunek 11. Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M)	90
Rysunek 12. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M).....	93
Rysunek 13. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt na podstawie fazy przedłużonej badania <i>Ad Up</i> (populacja ITT_M).....	96
Rysunek 14. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania <i>Heads Up</i> badania <i>VI</i>.....	107

Rysunek 15. Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie badania	
<i>Heads Up</i> badania	107
Rysunek 16. Częstość występowania odpowiedzi EASI-100 na podstawie badania	
<i>Heads Up</i>	108
Rysunek 17. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Heads Up</i>	110
Rysunek 18. Zmiana wyniku względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Heads Up</i>	111
Rysunek 19. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 16 tyg. (analiza NRI-C; UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC)	201
Rysunek 20. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 16 tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC).....	202
Rysunek 21. Częstość występowania vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w 16. tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC, populacja ITT_M).....	203
Rysunek 22. Częstość występowania vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w 16 tyg. względem wartości wyjściowych (analiza NRI-C; UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC).....	204
Rysunek 23. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75, vIGA-AD i WPN-NRS w czasie	219
Rysunek 24. Częstość występowania odpowiedzi EASI-90, EASI-100 w czasie	220

15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq™ (upadacetynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
CADTH Dupilumab Report 2018	Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi-Aventis Canada Inc.): Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018, Appendix 5 Validity of Outcomes Measures; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539234/ (data dostępu: 23.09.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.09.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 13.08.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 13.08.2021 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 13.08.2021 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269
Badania pierwotne włączone do analizy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Blauvelt 2021	Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., i in., <i>Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Dermatology, 2021
Blauvelt 2021_poster	Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., i in., <i>Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Heads Up Phase 3 Trial</i> , Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference, 2021
Reich 2021	Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., i in., <i>Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , Lancet, 397: 2169–81, 2021
Silverberg 2021a	Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T. i in., <i>Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results</i> . J Allergy Clin Immunol. 2021
Simpson 2021_poster	Simpson E.L., Warren R.B., Eichenfield L.F., i in., <i>Rapid Skin Improvement With Upadacitinib With or Without Topical Corticosteroids (TCS) in Moderate-to Severe Atopic Dermatitis (AD): Results From Three Phase 3 Studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up)</i> , Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference, 2021
Guttman-Yassky 2021	Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL i in., <i>Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials</i> . Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A., Smolen J.S., Nash P., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research</i> , RMD Open 2020;6:e001374, 2020
Li 20201	Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, Han X. <i>Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> . Dermatology. 2021 Aug 27:1-11
Montilla 2019	Montilla A.M., Gómez-García F., Gómez-Arias P.J., i in., <i>Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata</i> , Dermatol Ther (Heidelb), 9:655–683, 2019
Nusbaum 2020	Nusbaum K.B., Nguyen C.M., Fleischer Jr A.B., <i>Emerging systemic therapies for atopic dermatitis: oral small molecules and targeted topical agents</i> , Journal of Dermatological Treatment, 2020
Siegels 2021	Siegels D., Heratizadeh A., Abraham S., i in., <i>Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis</i> , Allergy, 76:1053–1076, 2021
Silverberg 2021	Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., i in., <i>Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis</i> , Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2021
Zhang 2021	Zhang L, Wang L, Jiang X. <i>The efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis</i> . Dermatol Ther. 2021 Aug 15:e15098
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADDReports 2021	European database of suspected adverse drug reaction reports, Rinvoq™, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 27.09.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.09.2021 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2021	European Medicines Agency, Assessment report, Rinvoq International non-proprietary name: upadacitinib, Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0006/G
FDA 2019	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), RINVOQ™ (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use, 2019
WHO UMC 2021	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Rinvoq™, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 27.09.2021 r.)