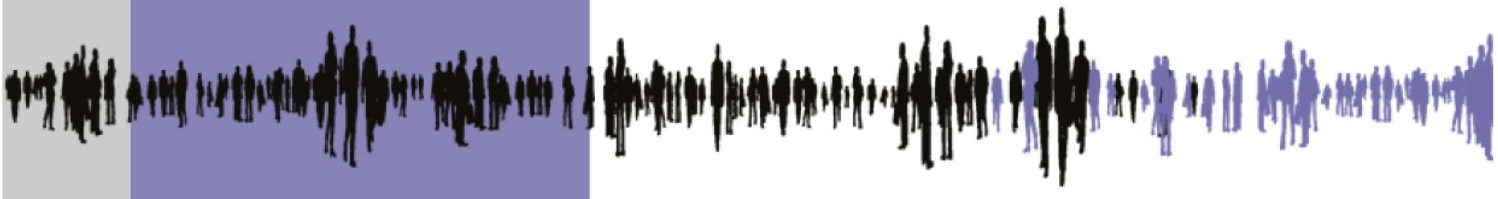
Produkt leczniczy Cibinqo (abrocytynib) w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych

- analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2022



Copyright by Instytut Arcana sp z o.o.

SPIS TREŚCI

Spis treści 1

Dane dotyczące opracowania analizy 5

Indeks skrótów 6

Streszczenie 8

1. Metodyka 13

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej 13
1.2. Pytanie kliniczne 14
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna 15
1.4. Metody identyfikacji badań 17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 17
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 20
1.6. Ocena jakości danych 21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 22
1.7. Analiza ilościowa 22
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej 22
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych 22
1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia" (time-to-event) 22

2. Opublikowane przeglądy systematyczne 24

3. Wyniki wyszukiwania publikacji 33

4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej abrocytynib (Cibinqo)® stosowanego jako element leczenia skojarzonego względem SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry 35

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji 35
4.2. Skuteczność kliniczna 35
4.2.1. Odpowiedź EASI-75 (EASI-75) 36
4.2.2. Odpowiedź IGA (0,1) 37*
4.2.3. Odpowiedź w zakresie świądu 37
4.2.4. Odpowiedź EASI-50, -90 oraz -100 38
4.2.5. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD 39
4.2.6. Zmiana liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 POEM 40
4.2.7. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD [20] 42
4.2.8. Ocena świądu w nocy w skali NTIS [20] 43
[redacted] 44
4.3. Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO) 45
4.4. Bezpieczeństwo 49
4.4.1. Zgony 49
4.4.2. Przerwanie leczenia ogółem 50
4.4.3. Przerwanie leczenia z powodu AE 50
4.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane 50
4.4.5. Poważne zdarzenia niepożądane 51

4.4.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia....51
4.4.7. Zdarzenia niepożądane ogółem....51
4.4.8. Poszczególne zdarzenia niepożądane....52

5. Porównawcza analiza efektywności klinicznej abrocytynibu (Cibinqo)® stosowanego jako element leczenia skojarzonego względem dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry 54

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji 54
5.2. Skuteczność kliniczna 54
5.2.1. Odpowiedź EASI-75 (EASI-75) 55
5.2.2. Odpowiedź IGA (0,1) 56*
5.2.3. Odpowiedź w zakresie świądu 56
5.2.4. Odpowiedź EASI 50, 90 oraz 100 57
5.2.5. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD 58
5.2.6. Zmiana liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 POEM....59
5.2.7. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 pkt poprawy w skali PtGA [20] 60
5.2.8. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD [20] 61
5.2.9. Ocena świądu w nocy w skali NTIS [20] 62
[redacted] 63
5.3. Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO) 64
5.4. Bezpieczeństwo 68
5.4.1. Zgony 68
5.4.2. Przerwanie leczenia ogółem 68
5.4.3. Przerwanie leczenia z powodu AE....69
5.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane 69
5.4.5. Poważne zdarzenia niepożądane....69
5.4.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia....70
5.4.7. Zdarzenia niepożądane ogółem....70
5.4.8. Poszczególne zdarzenia niepożądane....70

6. Dodatkowa ocena długoterminowej skuteczności klinicznej abrocytynibu 73

6.1. Charakterystyka badania....73
6.2. Ocena skuteczności klinicznej badania....74
6.2.1. Czas do zaostrzenia choroby (flare)....75
6.2.2. Czas do utraty odpowiedzi IGA 75
6.2.3. Uzyskanie ponownej odpowiedzi na leczenie EASI-75 u pacjentów z zaostrzeniem choroby....76
6.3. Ocena bezpieczeństwa badania 77

7. Długoterminowa ocena efektywności praktycznej abrocytynibu w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężką postacią AZS 80

7.1. Charakterystyka badania....80
7.2. Ocena skuteczności klinicznej badania....81
7.2.1. Dodatkowa ocena skuteczności w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej dupilumabem [33] 84

8. Porównawcza ocena efektywności klinicznej abrocytynibu w dawce 200 mg OD vs Dupilumabu w dawce 300 mg Q2W SC wśród dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS 85

8.1. Charakterystyka badania....85
8.2. Ocena skuteczności klinicznej badania....85
8.2.1. Skuteczność kliniczna w zakresie całkowitej odpowiedzi – EASI-100 i IGA 0....86
8.2.2. Skuteczność kliniczna w zakresie świądu – PP-NRS-4 oraz mediana czasu do odpowiedzi PP-NRS 87

8.2.1. Uzyskanie jednoczesnej odpowiedzi w zakresie 3 punktów końcowych (EASI-90%, PP-NRS<2, DLQI<2) 88
8.2.2. Skuteczność kliniczna w zakresie szczytowej odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS 0/1), EASI-90 oraz złożonego punktu końcowego (EASI-90 + PP-NRS 0/1) 89
8.2.3. Skuteczność kliniczna w skali POEM [36] 91
8.2.4. Ocena jakości życia w skali DLQI [36] 91
8.3. Ocena bezpieczeństwa badania [36] 92

9. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Cibinqo® 95

9.1. Cel 95
9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa 95
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL 95
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL 98
9.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Cibinqo® na podstawie wyników wybranych analiz zbiorczych 99

10. Ograniczenia 104

11. Dyskusja 105

11.1. Wyszukiwanie 105
11.2. Wybór komparatora 106
11.3. Wiarygodność zewnętrzna 106
11.4. Wiarygodność wewnętrzna 107
11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami 107

12. Wnioski końcowe 108

13. Załączniki 110

13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych 110
13.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA 111
13.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego 112
13.4. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej ABRO 100 mg OD vs SoC (monoterapia) [22] .135
13.5. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej ABRO 200 mg OD vs SoC (monoterapia) [22] .139
13.6. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej: ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W 145
13.7. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej: ABRO 100 mg OD vs SoC 147
13.8. Dodatkowa ocena skuteczności z badania *JADE REGIMEN* 149
13.9. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu 150
13.9.1. Ocena jakości badań RCT według Cochrane Colaboration 150
13.9.2. Ocena jakości badań w skali AMSTAR-2 155
13.10. Formularze ekstrakcji danych 158
13.10.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2) 158
13.10.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2) 158
13.10.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2) 159
13.10.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2) 159
13.10.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) 159
13.10.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) 160

14. Piśmiennictwo 161

14.1. Metodyka 161
14.2. Przeglądy systematyczne 161
14.3. Badania włączone do analizy głównej – *JADE COMPARE* 162

14.4. Badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej abrocytynibu vs SoC - monoterapia 162
14.5. Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie długoterminowej skuteczności abrocytynibu.....163
14.6. Badanie *JADE REGIMEN* 163
14.7. Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa Cibinqo®.....164
14.8. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków 164
14.9. Publikacje wykluczone.....164

15. Spis tabel 166

16. Spis wykresów 170

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

AUTORZY- Instytut Arcana	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW
Raport sfinansowany przez firmę *Pfizer Polska sp. z o. o.* Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ABRO	Abrocytynib
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*)
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BSA	Procentowa zmiana zajęcia ciała AZS (ang. *Body-surface-area involvement*)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DLQI	Wskaźnik oceny jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*)
DUPI	Dupilumab
EASI	ang. *Eczema Area and Severity Index*
EASI-100	Poprawa stanu skóry o 100% zgodnie z kryteriami wskaźnika EASI
EASI-50	Poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika EASI
EASI-75	Poprawa stanu skóry o co najmniej 75% zgodnie z kryteriami wskaźnika EASI
EASI-90	Poprawa stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika EASI
EBM	Medycyna oparta na dowodach *(ang. Evidence Based Medicine)*
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. *European Public Assessment Report)*
FAS	Analiza pełnej populacji badanej (ang. *full analysis set*)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
HADS	Skala depresji i lęku (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
HDL-c	Lipoproteina cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*)
HR	Hazard względny *(ang. hazard ratio)*
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
IGA	Globalna skala nasilenia objawów AZS (ang.*Investigators' Global Assessment*)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat analysis*)
LDL-c	Lipoproteina cholesterolu o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*)
MD	Średnia zmiana (ang. *mean difference*)
Mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
N	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
Nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. *number needed to harm*)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. *number needed to treat*)
NS	Nieistotne statystycznie

OD	Raz dziennie (ang. *once daily*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PICOS	Populacja (ang. *population*), interwencja (ang. *intervention*), komparator (ang. *comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PLC	Placebo
POEM	Skala mierząca zaawansowanie atopowego zapalenia skóry (ang. *Patient-oriented Eczema Measure*)
PP-NRS	Odpowiedź w zakresie świądu (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*)
PSAAD	Objawy i ocena symptomów w AZS (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)
Q2W	Co dwa tygodnie
r.	Rok
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)
SCORAD	Skala służąca do samooceny objawów atopowego zapalenia skóry *(*ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index)*
SoC	Leczenie standardowe (ang. *standard of care*)
tyg.	Tydzień
URPLWM i PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
ZP	Zatorowość płucna
ŻŻG	Zakrzepica żył głębokich

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo® (substancja czynna: abrocytynib) względem terapii standardowej (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry oraz Cibinqo® względem dupilumabu (Dupixent®) w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Cibinqo®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania Cibinqo® w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2022 r.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno, opublikowane, poprawnie zaprojektowane randomizowane, podwójnie pozorowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej abrocytynibu w dawce 100 oraz 200 mg raz dziennie stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (ang. *standard of care*, SoC) – *JADE COMPARE* oraz trzy, opublikowane poprawnie zaprojektowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej stosowania abrocytynibu w dawce 100 oraz 200 mg raz dziennie w monoterapii - *Gooderham 2019*, *JADE MONO-1*, *JADE MONO-2*.

Ponadto, w ramach dodatkowych analiz uwzględniono następujące dowody kliniczne:

- Wyniki badania *JADE REGIMEN* oceniającego skuteczność abrocytynibu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej po początkowej odpowiedzi na 12-tygodniowe *open-label* leczenie abrocytynibem w dawce 200 mg, a także zdolność do ponownej odpowiedzi za pomocą abrocytynibu w dawce 200 mg w skojarzeniu z miejscowym leczeniem farmakologicznym u pacjentów po zaostrzeniach;
- Wyniki nieopublikowanego badania klinicznego *JADE DARE* porównującego efektywność kliniczną abrocytynibu w dawce 200 mg dziennie względem dupilumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z SoC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS;
- Wyniki trwającego badania *JADE EXTEND* oceniającego długoterminową skuteczność praktyczną abrocytynibu w dawce 100 oraz 200 mg, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Dodatkowo, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki zintegrowanej oceny bezpieczeństwa stosowania Cibinqo® opublikowanej przez *Simpson 2021*.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej Cibinqo® stosowanego jako składowa leczenia skojarzonego względem terapii standardowej (SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry.

W wyniku przeprowadzonej analizy porównawczej abrocytynibu w dawce dziennej 200 mg podawanego jako element leczenia skojarzonego względem terapii standardowej (SoC) uzyskano istotną statystycznie przewagę abrocytynibu w dawce 200 mg dla większości analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, w tym:

- uzyskaniem 5,5-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-50 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 5,65 [95% CI: 3,37; 9,48], $NNT_{12\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 5]);
- uzyskaniem prawie 6,5-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-75 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 6,36 [95% CI: 3,92; 10,33], $NNT_{12\ tyg}$ = 3 [95% CI: 2; 4]); oraz 5,5-krotnie większej szansy na uzyskanie analizowanego punktu końcowego w 16 tygodniu trwania badania (OR = 5,55 [95% CI: 3,44; 8,97], $NNT_{16\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 4]);
- uzyskaniem ponad 7,5krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-90 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 7,64 [95% CI: 4,06; 14,37], $NNT_{12\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 4]);
- uzyskaniem prawie 9-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-100 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 8,93 [95% CI: 2,09; 38,21], $NNT_{12\ tyg}$ = 10 [95% CI: 7; 19]);
- uzyskaniem prawie 6-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali IGA (0,1) w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 5,78 [95% CI: 3,29; 10,17], $NNT_{12\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 5]); oraz ponad 6-krotnie większej szansy na uzyskanie analizowanego punktu końcowego w 16 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 6,11 [95% CI: 3,39; 11,00], $NNT_{16\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 4]);
- uzyskaniem 6-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali świądu w 2 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 6,01 [95% CI: 3,42; 10,53], $NNT_{2\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 4]); oraz ponad 4-krotnie większej szansy na uzyskanie analizowanego punktu końcowego w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii standardowej (SoC) (OR = 4,21 [95% CI: 2,60; 6,80], $NNT_{12\ tyg}$ = 3 [95% CI: 3; 5]);

Wszystkie ww. uzyskane wyniki wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie jak również klinicznie (o czym świadczy wąski przedział ufności dla parametru NNT).

Dodatkowo, wykazano również, iż zastosowanie abrocytynibu w dawce 200 mg względem SoC związane jest z istotnie wyższą, prawie 5-krotnie większą szansą poprawy jakości życia określonej jako uzyskanie redukcji wyniku w skali DLQI o co najmniej 4 punkty w porównaniu do SoC w 12 tygodniu trwania badania (OR = 4,89 (95% CI: 2,89; 8,25), $NNT_{12\ tyg}$ = 4 (95% CI: 3; 5).

[redacted]

Ocenę depresji i niepokoju dokonano w skali Lęku i Depresji - HADS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana w ocenie depresji dla ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -1,6 [95% Cl: -1,9; -1,2], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -0,3 [95% Cl: -0,7; 0,2]. Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -1,3 pkt (95% CI: -1,9; -0,7), uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ramienia abrocytynibu. Średnia zmiana w ocenie niepokoju w ramieniu ABRO 200mg OD wynosiła -1,6 [95% Cl: -2,0; -1,2], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -0,4 [95% Cl: -0,9; 0,1]. Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -1,2 pkt (95% CI: -1,8; 0,5), uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Ocenę zaburzeń snu dokonano w oparciu o specyficzną dla jednostki chorobowej skale SCORAD i VAS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana w ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -72,2 [95% Cl: -81,7; -62,6], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -9,8 [95% CI: -22,6; 2,9). Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -62,3 [95% Cl: -78,3; -46,3], uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania abrocytynib w dawce dziennej wynoszącej 200 mg stosowanego wraz z leczeniem skojarzonym względem terapii standardowej (SoC) wskazuje na brak istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w tym, w:

- częstości występowania zgonów;

- częstości występowania przerwania leczenia ogółem (OR = 0,72 [95% CI: 0,35; 1,51] oraz z powodu AE (OR = 0,92 [95% CI: 0,30; 2,89]);
- częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 0,23 [95% CI: 0,04; 1,18]);
- częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (OR = 0,77 [95% CI: 0,17; 3,49]);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (OR = 1,42 [95% CI: 0,92; 2,19]);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR = 1,17 [95%CI: 0,39; 3,49]);
- częstości występowania zapalenia spojówek (OR = 0,57 [95% CI: 0,11; 2,89]), zapalenia noso-gardzieli (OR = 0,96 95% CI: 0,41; 2,27]), infekcji górnych dróg oddechowych (OR = 0,86 [95% CI: 0,30; 2,48]), bólu głowy (OR = 1,48 [95% CI: 0,56; 3,92]), trądziku (OR = 26,44 [95% CI: 0,99; 703,21]), infekcji *Herpes zoster* (OR = 7,45 [95% CI: 0,26; 216,25]) oraz trombocytopenii (OR = 4,20 [95% CI: 0,13; 133,57]).

Wyjątek stanowiły nudności, których szansa występowania w ramieniu chorych leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg dziennie była ponad 8-krotnie wyższa niż w ramieniu SoC (OR = 8,02 [95% CI 1,87; 34,45], NNH $_{12\ tyg}$ = 11 [95% CI: 7; 24]).

Porównawcza analiza efektywności klinicznej Cibinqo® względem Dupixent® stosowanych wraz z terapią standardową (SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry.

W wyniku przeprowadzonej analizy porównawczej abrocytynibu w dawce dziennej 200 mg względem terapii podskórnej dupilumabem w dawce 300 mg co dwa tygodnie (obie terapie stosowano wraz z terapią standardową, SoC) uzyskano istotną statystycznie przewagę abrocytynibu w dawce 200 mg dla większości analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, w tym:

- uzyskaniem prawie 2-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-75 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii dupilumabem (OR = 1,71 [95% CI: 1,16; 2,52], NNT$_{12\ tyg}$ = 9 [95% CI: 5; 30]);
- uzyskaniem ponad 1,5-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-90 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do leczenia dupilumabem (OR = 1,60 [95% CI:1,10; 2,33], NNT$_{12\ tyg}$ = 9 [95% CI: 5; 44]);
- uzyskaniem prawie 2-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali EASI-100 w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii dupilumabem (OR = 1,98 [95% CI: 1,03; 3,78], NNT$_{12\ tyg}$ = 18 [95% CI: 9; 310]);
- uzyskaniem ponad 1,5-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali IGA (0,1) w 12 tygodniu trwania badania w porównaniu do leczenia dupilumabem (OR = 1,63 [95% CI: 1,12; 2,37], NNT$_{12\ tyg}$ = 9 [95% CI: 5; 36);
- uzyskaniem prawie 3-krotnie większej szansy na wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali świądu w 2 tygodniu trwania badania w porównaniu do terapii dupilumabem (OR = 2,70 [95% CI: 1,83; 3,98], NNT$_{2\ tyg}$ = 5 [95% CI: 4; 8]);

Dla punktów końcowych odpowiedź EASI-50 oraz odpowiedzi PP-NRS-4 w 12 tygodniu trwania badania, odpowiedzi EASI-75 oraz odpowiedzi IGA (0,1) w 16 tygodniu trwania badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W przypadku uzyskania poprawy dotyczącej jakości życia (redukcja liczby punktów w skali DLQI≥4) obserwowana różnica w 12 tygodniu trwania badania była nieistotna statystycznie

[redacted]

Ocenę depresji i niepokoju dokonano w oparciu o skalę HADS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla depresji w ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -1,9; -1,2], natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -1,3 [95% CI: -1,6; -0,9]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła 0,3 pkt (95% CI: -0,8; 0,2) i była nieistotna statystycznie. Średnia zmiana dla niepokoju w ramieniu ABRO 200mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -2,0; -1,2], natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -1,4 [95% CI: -1,7; -1,0]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła –0,2 pkt (95% CI: -0,8; 0,3) i była nieistotna statystycznie.

Ocenę zaburzeń snu dokonano w oparciu o skale SCORAD i VAS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla ramieniu abrocytynibu w dawce 200 mg wynosiła -72,2

[95%CI: -81,7; -62,6], natomiast dla ramienia dupilumabu zmiana ta wynosiła -67,7 [95% CI: -77,1; -58,3]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła -4,4 pkt (95% CI: -17,8; 9,0) i była nieistotna statystycznie.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania abrocytynib w dawce dziennej wynoszącej 200 mg względem dupilumabu w dawce 300 mg wskazuje na brak istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w tym, w:

- częstości występowania zgonów;
- częstości występowania przerwania leczenia ogółem (OR = 1,02 [95% CI: 0,52; 1,99]; oraz w powodu AE (OR = 1,44 (95% CI: 0,49; 4,23);
- częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 1,07 [95% CI: 0,15; 7,67]);
- częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (OR = 2,16 [95% CI: 0,39; 11,92]);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR = 1,35 [95%CI: 0,52; 3,49]);
- częstości występowania zapalenia noso-gardzieli (OR = 0,68 [95% CI: 0,34; 1,33]), infekcji górnych dróg oddechowych (OR = 1,07 [95% CI: 0,42; 2,75]), bólu głowy (OR = 1,25 [95% CI: 0,58; 2,69]), infekcji *Herpes zoster* (OR = 9,45 [95% CI: 0,53; 169,07]) oraz trombocytopenii (OR = 45,19 [95% CI: 0,26; 104,35]).

Istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia abrocytynibem zaobserwowano dla zapalenia spojówek (OR = 0,20 [95% CI: 0,06; 0,71), $NNT_{12\ tyg}$ = 21 [95% CI: 12; 72).

W przypadku występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (OR = 1,63 [95% CI: 1,13; 2,35], $NNH_{12\ tyg}$ = 9 (95% CI: 5; 34]), nudności (OR = 4,18 [95% CI: 1,77; 9,86], $NNH_{12\ tyg}$ = 13 [95%CI: 8; 28]) oraz trądziku (OR = 5,66 [95% CI: 1,62; 19,83], $NNH_{12\ tyg}$ = 19 (95% CI: 11; 53) szansa ich wystąpienia w ramieniu chorych leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg dziennie była odpowiednio 2, 4 oraz niespełna 6-krotnie większa niż wyższa niż w ramieniu dupilumabem.

Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej abrocytynibu podtrzymującego u chorych będących w remisji choroby

Przeprowadzona dodatkowa ocena skuteczności klinicznej abrocytynibu w oparciu o wyniki badania *JADE REGIMEN* wykazała, iż stosowanie leczenia podtrzymującego abrocytynibem pozwala skutecznie zapobiegać zaostrzeniom choroby. Wyniki próby klinicznej *JADE REGIMEN* jednoznacznie wskazują, iż skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno zaostrzenia choroby *(flare)* jak i utraty odpowiedzi IGA wśród pacjentów leczonych abrocytynibem (niezależnie od dawki) jest istotnie niższe w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Co więcej, w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby (*flare*) terapia abrocytynibem w dawce 100 mg oraz 200 mg dziennie w połączeniu z leczeniem miejscowym pozwala na ponowną skuteczną remisję choroby (uzyskanie odpowiedzi EASI-75).

Długoterminowa ocena efektywności praktycznej abrocytynibu

Analiza wyników badania *JADE EXTEND*, wykazała, iż ponad połowa pacjentów leczonych abrocytynibem, która osiągnęła odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako (IGA 0/1, EASI-75, EASI-90, PP-NRS-4) w 12. tygodniu, utrzymała tę odpowiedź aż do 48 tygodnia trwania badania. Skuteczność ta utrzymywała niezależnie od dawki stosowanego abrocytynibu (100 mg i 200 mg), jednak wyższą odpowiedź osiągali pacjenci leczeni abrocytynibem w dawce 200 mg.

Dodatkowa, porównawcza ocena efektywności klinicznej abrocytynibu w dawce 200 mg OD vs dupilumabu w dawce 300 mg Q2W u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS

W oparciu o wyniki niedawno zakończonego, nieopublikowanego badania *JADE DARE* wykazano, iż terapia z zastosowaniem abrocytynibu w dawce 200 mg OD dziennie w porównaniu do dupilumabu w dawce 300 mg Q2Wpozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi (brak zmian skórnych; tj. EASI-100, IGA 0) przez cały okres trwania badania wynoszący 26 tygodni. Ponadto, pacjenci leczeni abrocytynibem znacznie wcześniej osiągnęli istotną poprawę w zakresie świądu (11 dni) w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem (25 dni). Odpowiedź PP-NRS również była wyższa w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg dziennie w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg co dwa tygodnie, jednakże istotność statystyczna występowała tylko w pierwszych tygodniach trwania badania (2, 4 i 8 tygodniu). Ponadto, skuteczność kliniczna w zakresie odpowiedzi w zakresie świądu (PP NRS 0/1) jak również dla złożonego punktu końcowego (EASI-90 + PP-NRS 0/1) była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem. Dodatkowo, obserwowana poprawa w zakresie jakości życia była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem, w 2, 12, 16 i 20 tygodniu trwania badania. Odnotowanymi, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach terapeutycznych były: nudności, ból głowy, zmiany trądzikowe oraz zapalenie spojówek.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa potwierdziła, iż leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych przy użyciu abrocytynibu jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Cibinqo® najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia ocenianą interwencją były: nudności (15,1%), ból głowy (7,9%), trądzik (4,8%), opryszczka zwykła (4,2%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (3,8%), wymioty (3,5%), zawroty głowy (3,4%) i ból w nadbrzuszu (2,2%). Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to zakażenia (0,3%).
- Wyniki badania *JADE REGIMEN* wykazały, że abrocytynib w dawce 200 mg ma dobry profil bezpieczeństwa. 6% pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg, 1,9% pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg i 1,5% w grupie placebo przerwało leczenie z powodu AE. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie abrocytynibu w dawce 200 mg było: atopowe zapalenie skóry (12.4%), zapalenie noso-gardzieli (6,8%) i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (5,3%).
- W analizie autorstwa *Simpson 2021* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 68,3% pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 200 mg, 61,0% chorych otrzymujących 100 mg oraz 55,0% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony we wszystkich analizowanych grupach. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi były nudności, ból głowy i zmiany trądzikowe.

Wnioski

Atopowe zapalenie skóry to zapalna przewlekła lub przewlekle nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych. Według klinicystów aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, nie reagujących na dotychczas zalecane opcje terapeutyczne. Konieczne jest zatem zwiększenie dostępności do refundowanych skutecznych i bezpiecznych form terapii, szczególnie u chorych nie reagujących/ nietolerujących leczenia standardowego. Wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej abrocytynibu wskazują, na jego bardzo wysoką skuteczność przy minimalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych. Finansowanie produktu leczniczego Cibinqo® poprawi dostęp do nowoczesnych terapii u chorych z umiarkowanym oraz ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których wyczerpały się możliwości leczenia standardowego.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania") [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

- (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
- (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S – *Study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [9].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
    - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
    - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
    - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. **Pytanie kliniczne**

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo® (substancja czynna: abrocytynib) z:

- leczeniem standardowym (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry, kwalifikujących się do leczenia ogólnego, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, ze wskaźnikiem EASI wynoszącym co najmniej 16.
- z dupilumabem u pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia, kwalifikujących się do leczenia ogólnego, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, ze wskaźnikiem EASI wynoszącym co najmniej 16.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria*: 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry: – którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego 3) pacjenci, którzy wymagają leczenia ogólnego; 4) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikiem EASI ≥16	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Abrocytynib (Cibinqo®) - w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego**	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Dla populacji z **umiarkowaną postacią AZS:** SoC – kontynuacja terapii standardowej (tj. emolienty, miejscowe kortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny) - aktualnie w Polsce brak innej skutecznej metody leczenia chorych Dla populacji **z ciężką postacią AZS** - Dupilumab (Dupixent®) – w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego/Programie Lekowym B.124	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność: ▪ Odpowiedź EASI-50; ▪ Odpowiedź EASI-75; ▪ Odpowiedź EASI-90; ▪ Odpowiedź EASI-100; ▪ Odpowiedź IGA 0; ▪ Odpowiedź IGA (0,1); ▪ Odpowiedź PP-NRS (odpowiedź w zakresie świądu); ▪ Procentowa zmiana wartości EASI w stosunku do wyjściowej; ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w SCORAD; ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej POEM ▪ Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM <3 pkt ▪ Odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby punktów w skali PSAAD ≥ 1 pkt ▪ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS (odpowiedź w zakresie świądu w nocy) ▪ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 PtGA ▪ Odpowiedź EASI-50 + DLQI≥4; Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO): • Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt; • Depresja i lęk (wg skali Lęku i Depresji HADS); • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS (lęk i depresja); • Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	• Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS. <u>Bezpieczeństwo</u>: • Zgony; • Przerwanie leczenia ogółem/ z powodu AE; • AE prowadzące do przerwania terapii; • AE ogółem; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Poważne zdarzenia niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne • Inne badania kliniczne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	• Badania opublikowane wyłącznie w **postaci pełnego tekstu**, w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Inne	Nie przedstawiono danych zaprezentowanych w ramach analiz *post-hoc* oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, umiejscowienie zmian etc), jak również ze względu na region geograficzny, z wyjątkiem sytuacji gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa chorych dla której przedstawiono wyniki odzwierciedlałaby populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla Cibinqo®	

*przyjęto *a priori* iż w przypadku braku badań dla tak ściśle zdefiniowanej populacji, kryteria wyszukiwania będą szersze i obejmować będą populacje chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, uznając iż odnalezienie badań w tak wąsko zdefiniowanej na potrzeby Programu Lekowego populacji będzie mało prawdopodobne, [redacted] Ponadto, w ramach części głównej analizy przedstawiono dane dla dawki zalecanej ABRO wynoszącej 200 mg dziennie, dodatkowe dane dotyczące efektywności ABRO w dawce 100 mg dziennie przedstawiono w Załączniku (Rozdział 13).

Do analiz dodatkowych zostaną włączone badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- <u>Przegląd badań wtórnych</u>: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające co najmniej kryteria PICO(S) dla populacji i interwencji; opublikowane w 2021/2022 roku, w których zastosowano metodę porównania z co najmniej jednym wskazanym w kryteriach włączenia do analizy aktywnym komparatorem (dupliumab).
- <u>Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa</u> na postawie prospektywnych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej: badanie *JADE DARE*, *JADE REGIMEN oraz JADE EXTEND;*
- <u>Poszerzona ocena bezpieczeństwa:</u>
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - dane zintegrowane z dotychczasowych badań klinicznych dla Cibinqo®.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Cibinqo®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment.*

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 14.03.2022. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present").

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

W celu odnalezienia informacji na temat badań analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [redacted]

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku".

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE.
- serwisy internetowe:
  - EMA (*European Medicine Agency*);
  - FDA (*Food and Drug Administration*);
  - URPLWMiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);*
  - *WHO Uppsala Monitoring Center.*
- rejestry badań klinicznych:
  - *www.clinicaltrials.gov.*
  - *www.clinicaltrialsregister.eu.*

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 14.03.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present"). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [redacted]

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov] oraz clinicaltrialsregister.eu [www.clinicaltrialsregister.eu].

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „abrocitinib".

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 36 rekordów, spośród których kryteria włączenia do przeglądu głównego spełniało jedno zakończone badanie kliniczne – *JADE COMPARE* (w terapii skojarzonej) oraz 3 badania dotyczące monoterapii – *Gooderham 2019*, *JADE MONO-1*, *JADE MONO-2*, których wyniki uwzględniono w ramach analizy głównej.

Tabela 2. Badania dla abrocytynibu zidentyfikowane na stronach rejestrów publikujących badania trwające

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT04345367[1] (JADE DARE)	Dorośli z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=728)	Abrocytynib (200 mg OD) vs dupilumab (300 mg Q2W)	Badanie oznaczone jako ukończone, brak dostępnych wyników- dotychczas wyniki opublikowano jedynie w formie doniesień konferencyjnych
NCT04564755[2] (JADE EAP/REAL)	Młodzież (>12 r.ż) i dorośli z umiarkowanej do ciężkiej postacią AZS (dla których standardowe, zatwierdzone miejscowe i ogólnoustrojowe opcje leczenia farmakologicznego są niewystarczające) (N=brak danych)	Abrocytynib	Badanie aktywne, dostępne dla pacjentów, którzy nie są uczestnikami badania (*Expanded Access Protocol*), brak dostępnych wyników
NCT03422822[3] (JADE EXTEND)	Młodzież (>12 r.ż) i dorośli z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, którzy ukończyli wcześniej badanie rodzime (N=3154 – stan na dzień 10 marca 2022)	Abrocytynib 100 mg, 200 mg OD vs placebo OD	Badanie aktywne, w toku, potencjalni uczestnicy nie są obecnie rekrutowani, brak dostępnych wyników
NCT03627767[4] (JADE REGIMEN)	Pacjenci >12 r.ż., z masą ciała min 40 kg z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=1235 – stan na dzień 15 stycznia 2022)	Abrocytynib 100 mg, 200 mg OD vs placebo OD	Zakończony status rekrutacji, dostępne wyniki badań w rejestrze Wyniki badania dostępne w publikacji: *Blauvelt et al. 2021*
NCT03796676[5] (JADE TEEN)	Pacjenci w wieku 12-17 lat, z masą ciała min 40 kg z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=287 – stan na dzień 15 czerwca 2020)	Abrocytynib 100 mg, 200 mg OD vs placebo OD	Badanie oznaczone jako zakończone. Wyniki badania dostępne w publikacji *Eichenfield et al., 2021* oraz *Cork et al. 2022*
NCT03720470[6] (JADE COMPARE)	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=838)	Abrocytynib 100 mg OD vs placebo OD, abrocytynib 200 mg	Badanie oznaczone jako zakończone. Wyniki badania

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
		OD vs placebo OD, dupilumab 300 mg Q2W sc vs placebo sc	dostępne w publikacji *Bieber et al. 2021* oraz *Thyssen et al. 2021*
NCT03575871[7] (JADE MONO-2)	Pacjenci >12 r.ż., z masą ciała min 40 kg z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=391)	Abrocytynib 100 mg, 200 mg OD vs placebo OD	Badanie oznaczone jako zakończone. Wyniki badania dostępne w publikacji *Silverberg et al. 2021*
NCT03349060[8] (JADE MONO-1)	Pacjenci >12 r.ż., z masą ciała min 40 kg z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=387)	Abrocytynib 100 mg, 200 mg OD vs placebo OD	Badanie oznaczone jako zakończone. Wyniki badania dostępne w publikacji *Simpson et al. 2020*
NCT02780167[9] (Gooderham 2019)	Pacjenci 18-75 r.ż z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (N=269)	Abrocytynib 10 mg, 30 mg, 100mg, 200mg OD vs placebo OD	Badanie oznaczone jako zakończone. Wyniki badania dostępne w publikacji *Gooderham et al. 2019* oraz *Simpson et al. 2021*

[1]Study of Abrocitinib Compared with Dupilumab in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy [2]Abrocitinib Expanded Access Protocol in Adolescents and Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [3]Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 With or Without Topical Medications in Subjects Aged 12 Years and Older with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (JADE EXTEND) [4]Study to Investigate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years and Over With Moderate to Severe Atopic Dermatitis With the Option of Rescue Treatment in Flaring Subjects [5]JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis (JADE TEEN) [6]Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy (JADE Compare) [7]Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (JADE Mono-2) [8]Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (JADE Mono-1) [9]Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis

1.5. **Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych**

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* II [6].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 7]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń wynosiła zero, w tym przypadku wartość tego parametru nie została oszacowana.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia" (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia" (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej

(kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2022 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania *(„present").*

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami" dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno, racjonalne wydaje się uwzględnienie jedynie aktualnych przeglądów systematycznych, które z dużym prawdopodobieństwem zbierają wszystkie najbardziej aktualne dane kliniczne dla interwencji. Stąd zdecydowano się przedstawić wyniki wszystkich przeglądów systematycznych opublikowanych po 2020 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i zaprezentowano osiemprzeglądów systematycznych opublikowanych w 2021/2022 roku: *Drucker et al.* 2022 [10], Hammad *Ali Fadlalmola et al. 2021* [10], *Le et al., 2021* [12], *Meher et al. 2021* [13], *Mostafa et al. 2021* [14], *Nusbaum et al. 2021* [15], *Pereyra-Rodriguez et al. 2021 [16]* oraz *Silverberg et al. 2021* [17] w ramach, których przedstawiono podsumowanie dotychczas dostępnych danych literaturowych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo® w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Nie przedstawiono wyników przeglądów systematycznych w których nie przeprowadzono porównania z co najmniej jednym aktywnym refundowanym komparatorem (*Zhou et al. 2021*).

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Drucker 2022 [10] **Źródło finansowania:** brak **Podtyp wg AOTMIT:** IA **Ocena w skali AMSTAR-2:** krytycznie niska	**Cel:** Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowego leczenia immunomodulującego pacjentów cierpiących na AZS. **Synteza wyników:**	**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS **Interwencja:** abrocytynib – czas trwania leczenia min. 8 tygodni, **Komparatory:*** Dupilumab, Placebo – czas leczenia co najmniej 8 tygodni **Punkty końcowe:**	**Włączone badania:** Łącznie zidentyfikowano 60 (w tym 21 pochodzących z aktualizacji wyników wyszukiwania) randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy – *Chan 2020, Simpson 2020, Simpson 2020 (1), Simpson 2020(2), Silverberg 2020, Reich 2020, Paller 2020, Guttman-Yassky 2020, Wollenberg 2020, Wollenberg 2020(1), Silverberg 2020(1), Kabashima 2020, Simpson 2021, NCT03428100, NCT03720470, NCT03912259, NCT03796676, Guttman 2021, Guttman 2021(1), Reich 2021, Merola 2021.* **Wyniki**

	systematyczny przegląd i metaanaliza RCT **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do VI.2021	EASI PP-NRS, DLQI i CDQLI, punkty końcowe zorientowane na pacjenta, utrata z badania z powodu AE, ciężkie AE. **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE via Ovid Embase via Ovid Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS) (GREAT) database, the ISRCTN registry; ClinicalTrials.gov; the Australian New Zealand Clinical Trials Registry; WHO, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register	**Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA –Łączna wielkość efektu [95% CI], wynik EASI-16 tydz.** **Punkt końcowy** / **Wynik EASI - zmiana MD (95%CrI)** **ABRO 200 mg OD vs PLC**: -13 [-14,7, -11,3] **ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: 2,2 [0,2; 4,0] **ABRO 100 mg OD vs PLC**: -8,6 [-10,3, -6,9] **ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: −2.1; [-0,3; -4,1] **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA –Łączna wielkość efektu [95% CI], wynik DLQI- 16 tydz.** **Punkt końcowy** / **Wynik DLQI - zmiana MD (95%CrI)** **ABRO 200 mg OD vs PLC**: -5,5 [-4.6; -6,4] **ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: -0,6 [-1,5; 0,4] **ABRO 100 mg OD vs PLC**: -3,4 [-2.5; -4,3] **ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: 1,5 [0,5; 2;5] **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA –Łączna wielkość efektu [95% CI], wynik skali POEM- 16 tydz.** **Punkt końcowy** / **Wynik POEM - zmiana MD (95%CrI)** **ABRO 200 mg OD vs PLC**: -8,2 [-7,1; -9,2] **ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: -0,9 [0,2; -2,0] **ABRO 100 mg OD vs PLC**: -5,0 [-3,9; -6,0] **ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W**: 2,3 [1,2, 3,5] **Wnioski:** Abrocytynib w dawce 200 mg jest stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, iż zastosowanie ABRO w dawce 200 mg OD cechuje się lepszą skutecznością w zakresie redukcji objawów choroby (zmiana w EASI w 16 tygodniu trwania badania) niż podawanie DUPI 300 mg S.C. Q2W. Podobną nieznacznie lepszą skuteczność względem DUPI 300 mg Q2W wykazano dla pozostałych ocenianych punktów końcowych; tj. zmiany w skali POEM oraz DLQI. Podsumowując,

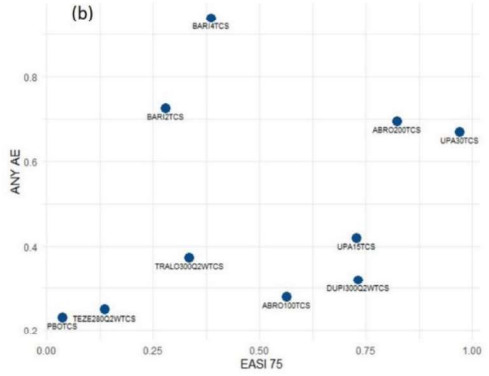
			zastosowanie ABRO w dawce 200 mg pozwala na uzyskanie lepszych wyników w porównaniu do podawania DUPI w dawce 300 mg Q2W.
Hammad Ali Fadlalmola 2021 [10] **<u>Źródło finansowania:</u>** brak **<u>Podtyp badania:</u>** IA **<u>Ocena AMSTAR 2:</u>** niska	**Cel:** Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa abrocitinibu w dawkach 100 mg i 200 mg w porównaniu z placebo u pacjentów cierpiących na AZS. **Synteza wyników:** systematyczny przegląd i metaanaliza RCT **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do II.2021	**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS **Interwencja:** abrocytynib (Cibinqo) **Komparator**: placebo lub dupilumab **Punkty końcowe:** odpowiedź IGA, EASI 50%, 75%, 90%, NRS, indeks SCORAD, %BSA, wskaźnik PSAAD, wskaźnik POEM, jakość życia DLQI i CDQLI, a także odsetek śmiertelności i poważnych zdarzeń niepożądanych. **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** <u>Bazy informacji medycznej</u>: PubMed (MEDLINE), Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus i Global Resource for Eczema Trials (GREAT). Dodatkowo wyszukiwano wyniki trwających zarejestrowanych badań US National Institutes of Health.	**Włączone badania dla ABRO:** W wynikach uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją. Łącznie zidentyfikowano 4 badania opisujące efektywność kliniczną abrocytynibu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS *(Gooderham 2019, Simpson 2020, Silverberg 2020, JADE COMPARE 2021).* Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – RR [95% CI]** **Punkt końcowy** / **ABRO 200 mg vs PLC** **Odpowiedź IGA** / 4,44 [3,16; 6,24] **Odpowiedź EASI-50** / 2,83 [1,70; 4,72] **Odpowiedź EASI-75** / 4,04 [2,55; 6,42] **Odpowiedź EASI-90** / 5,39 [3,65; 7,96] **Odpowiedź NN-NRS** / 2,60 [1,34; 5,04] **Odpowiedź SCORAD** / -24,70 [-25,98; -23,42] **%BSA** / -19,21 [-23,56; -14,87] **Odpowiedź PSAAD** / -2,08 [-2,39; -1,77] **Odpowiedź POEM** / -7,33 [-8,39; -6,26] **Odpowiedź DLQI** / -5,07 [-5.94; -4,20] **Wnioski:** Abrocytynib w dawce 100 mg lub 200 mg jest skutecznym, dobrze tolerowanym i obiecującym lekiem w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Analiza wykazała większą skuteczność wyższej dawki – 200 mg, jednak przy tej dawce, w porównaniu z niższą dawką, wykazano więcej działań niepożądanych takich jak nudności czy ból głowy.
Lee 2021 [12] **<u>Źródło finansowania:</u>** Geneza artykułu została zainicjowana na spotkaniu sponsorowanym przez firmę farmaceutyczną (Pfizer) i MB, LF, MG, LG, SH, HH, IL, PL, DM, MW, JY, CL i IVL otrzymali wynagrodzenie	**Cel:** Przegląd skuteczności, bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetycznych doustnego JAKi w leczeniu AZS. **Synteza wyników:** systematyczny przegląd **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do VI.2021	**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS **Interwencja:** Abrocitinib (Cibinqo). W czterech badaniach oceniano Abrocitinib; w trzech badaniach - Baricitinib; w trzech badaniach Upadacitinib, jedno badanie oceniało Gusacitinib.	**Włączone badania:** W wynikach uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją. Łącznie zidentyfikowano 4 badania opisujące efektywność kliniczną Abrocitinibu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS *(Bieber 2021, Simpson 2020, Silverberg 2020, Gooderham 2019).* Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu.

za udział w tym spotkaniu. Prace te były wspierane przez grant edukacyjny firmy Pfizer. Wynagrodzenie klinicysty-naukowca IVL jest wspierane przez grant badawczy Fonds de Recherche du Quebec-Santé # 34753. Żadne organy finansujące nie odegrały roli w projektowaniu badania, gromadzeniu i analizie danych, podejmowaniu decyzji o publikacji lub przygotowaniu manuskryptu. **Podtyp badania:** IB **Ocena AMSTAR 2:** niska		**Komparator**: placebo lub Dupilumab **Punkty końcowe:** odpowiedź IGA, EASI 50%, 75%, PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) – numeryczna skala oceny świądu w AZS, występowanie zdarzeń niepożądanych **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: Ovid MEDLINE, EMBASE (Ovid), PubMed. Język: angielski, francuski	
Meher 2021 [13] **Źródło finansowania:** brak **Podtyp badania:** IA **Ocena AMSTAR 2:** niska	**Cel:** Ocena ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa Abrocitinibu w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS. **Synteza wyników:** Metaanaliza badań RCT **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do IV.2021	**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS **Interwencja:** Abrocitinib (Cibinqo). **Komparator**: Placebo lub Dupilumab **Punkty końcowe:** odpowiedź IGA, EASI-75, PP-NRS, zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: PubMed, Cochrane, the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Język: angielski	**Włączone badania dla ABRO:** W wynikach uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją. Łącznie zidentyfikowano 4 badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne abrocitinibu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS *(Gooderham 2019, Silverberg 2020* i *Simpson 2020, Bieber 2021)*. Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wynik metaanalizy ABRO vs PLC** **Wnioski:** Metaanaliza badań wykazała, że Abrocitinib miał istotny korzystny wpływ i tolerowany profil

Punkt końcowy RR (95%CI)	ABRO 100 mg vs PLC	ABRO 200 mg vs PLC
IGA (1/0)	2,94 [2,10; 4,13]	4,18 [3,00; 5,81]
EASI-75	2,74 [1,99; 3,79]	4,04 [2,55; 6,42]
PP-NRS	2,19 [1,51; 3,18]	2,92 [2,01; 4,26]
TEAE	1,09 [0,94; 1,28]	1,24 [1,10; 1,40]

		Słowa kluczowe: Abrocitinib Atopic dermatitis Atopic eczema	działań niepożądanych u pacjentów z ciężkim oraz umiarkowanym AZS. Schematy dawkowania 200 mg i 100 mg wydawały się przynosić podobne korzyści. Jednak do potwierdzenia tych wyników potrzebne są długoterminowe badania.
Mostafa 2021 [14] **Źródło finansowania:** brak **Podtyp badania:** IA **Ocena AMSTAR 2:** krytycznie niska	**Cel:** Porównanie skuteczności związanej z QoL pomiędzy obecnymi i nowymi czynnikami biologicznymi w leczeniu AZS. **Synteza wyników:** systematyczny przegląd i metaanaliza RCT **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do III.2021	**Populacja:** dorośli z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS **Interwencja:** inhibitory JAK lub leczenie biologiczne (abrocytynib, dupilumab)* **Komparator**: placebo, dupilumab* **Punkty końcowe:** jakość życia DLQI, POEM^ **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: Ovid Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club oraz Database of Abstracts of Review of Effectiveness Słowa kluczowe: dermatitis, atopic dermatitis, biological therapy, janus kinase inhibitor, randomized controlled trial	**Włączone badania:** W wynikach uwzględniono 13 publikacji zawierających 16 badań, które spełniały kryteria włączenia. Były to: *Simpson 2016, Simpson 2016, Blauvelt, 2017, De Bruin-Weller 2018, Wollenberg 2020, Wollenberg 2020, Silverberg 2020, Simpson 2020, Bieber 2021, Simpson 2020, Simpson 2020, Reich 2020, Kabashima 2020, Silverberg 2020, Guttman-Yasky 2020, Guttman-Yasky 2020.* Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wyniki:** **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – Łączna wielkość efektu [95% CI], wynik DLQI.** **Punkt końcowy** / **Wynik DLQI MD (95%CI) LMS** **ABRO 100 mg OD vs placebo** / −4,35 [−5,50; −3,20] **ABRO 200 mg OD vs placebo** / −2,95 [−4,10; −1,80] **ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W** / −1,53 [−2,78; −0,29] **ABRO 200 mg OD vs DUPI Q2W** / −0,13 [−1,37; 1,11] **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – Łączna wielkość efektu [95% CI], wynik POEM.** **Punkt końcowy** / **Wynik POEM MD (95%CI) LMS** **ABRO 100 mg OD vs PLC** / −4,22 [−6,86; −1,58] **ABRO 200 mg OD vs PLC** / −7,62 [−10,26; −4,98] **ABRO 100 mg OD vs DUPI 300Q2W** / −2,54 [−5,40; 0,32] **ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W** / −0,86 [−3,72; 2,00] **Wnioski:** Analiza pośrednia w oparciu o NMA wykazała, iż terapia abrocytynibem istotnie poprawiła jakość życia w porównaniu z placebo. Ponadto, terapia abrocytynibem wykazała również istotną poprawę w wynikach w skali POEM w porównaniu do placebo. Abrocytynib w dawce 200 mg nie wykazywał istotnej

			korzyści względem dupilumabu w jakości życia oraz poprawie w skali POEM.
Nusbaum et al. 2021 [15] **Źródło finansowania:** brak **Podtyp badania:** IA **Ocena AMSTAR 2:** krytycznie niska	**Cel:** Porównanie skuteczności klinicznej i jakości życia w AZS leków biologicznych oraz małych cząsteczek podawanych doustnie (ang. *oral small molecules*) **Synteza wyników:** systematyczny przegląd i metaanaliza RCT **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do III.2021	**Populacja:** młodzież lub dorośli z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS **Interwencja:** inhibitory JAK lub leczenie biologiczne (abrocytynib, dupilumab)* **Komparator**: placebo, dupilumab* **Punkty końcowe:** EASI-75, DLQI, PP-NRS-4 **Rodzaj badań:** RCT (II lub III fazy) **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: Embase, MEDLINE, and Cochrane Central Register of baza danych Clinical Trials. Przejrzano abstrakty i plakaty z najważniejszych spotkań dermatologicznych, w tym American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology oraz Society for Investigative Dermatology, pod kątem dodatkowych danych nieuwzględnionych w dostępnych publikacjach.	**Włączone badania:** Łącznie przeanalizowano 27 publikacji: *JADE MONO-1, JADE MONO-2, Gooderham 2019, JADE COMPARE, BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-ADS, BREEZE-AD7, Baricitinib 2, Measure Up1, Measure Up2, Upadacitinib 2b, Nemolizuman 3, Nemolizumab 2b, Nemolizumab 2a, ECZTRA 1, 2 oraz 3, Tralokinumab 2b, Lebrikizumab 2b, TREBLE, SOLO 1, SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD CAFÉ, Dupilumab 2a, Dupilumab 2b*. Badania dotyczące leczenia abrocytynibem to: *JADE MONO-1*, *JADE MONO-2*, *Gooderham 2019*, *JADE COMPARE*. Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wyniki i wnioski:** Ze względu na wątpliwą jakość przeglądu systematycznego, a także odnotowane liczne błędy merytoryczne w zakresie agregacji danych (metaanaliza) autorzy niniejszej analizy zdecydowali się przedstawić jedynie opisowo wnioski dotyczące poprawnie zagregowanych danych. Odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 75% redukcja zmian skórnych w skali EASI (EASI-75) był wyższy u pacjentów leczonych abrocytynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi dupilumabem. Redukcja świądu w skali PP-NRS również była wyższa wśród pacjentów przyjmujących abrocytynib w porównaniu z pacjentami leczonymi dupilumabem. Abrocytynib charakteryzował się najwyższym wskaźnikiem DLQI, wśród wszystkich analizowanych medykamentów (w tym dupilumabu).
Pereyra-Rodriguez 2021 [16] **Źródło finansowania:** brak **Podtyp badania:** IA **Ocena AMSTAR 2:** niska	**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych oraz małych cząsteczek leku (ang. *small molecules drugs*) w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS **Synteza wyników:** systematyczny przegląd i metaanaliza	**Populacja:** Dorośli (>18 r.ż) z umiarkowaną do ciężkiej AZS **Interwencja:** abrocytynib **Komparator:** dupilumab * **Punkty końcowe:** EASI-75, EASI-90, IGA (0/1), PP-NRS, jakiekolwiek AE **Rodzaj badań:** RCT	**Włączone badania:** W wynikach uwzględniono 26 publikacji zawierających 30 badań, które spełniały kryteria włączenia. Były to: *SIMPSON SOLO-1 2016, SIMPSON SOLO-2 2016, Thaçi 2016, Blauvelt Chronos 2017, Ruzicka 2017, Bruin-Weller Café 2018, Simpson 2018, Wollenberg 2018, Simpson 2018, Guttman 2018, Simpson Breeze-Ad-1 2019, Simpson Breeze-Ad-2 2019, Gooderham 2019, Simpson 2019, Blauvelt 2019, Guttman 2019, Wollenberg Ecztra-1 2020, Wollenberg Ecztra-2 2020, Silverberg Ecztra-3 2020, Reich Breeze-Ad-7 2020, Simpson JADE-MONO-1 2020, Silverberg JADE-MONO-2 2020, Bieber JADE*

	Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: I.2000 – XII 2020	**Metodyka:** Bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials Słowa kluczowe: [Dermatitis, Atopic" [MeSH] OR 'Atopic Dermatitis'] AND [Dupilumab OR Nemolizumab OR Lebrikizumab OR Tralokinumab OR Baricitinib OR Abrocitinib OR Upadacitinib OR Tezepelumab OR Apremilast] AND ['human'/de]. Język: angielski	*COMPARE 2020, Bierber Breeze-Ad-4 2020, Guttman 2020, Kabashima 2020, Silverberg 2020, Guttman Measure Up-1 2020, Guttman Measure Up-2 2020, Reich Measure Ad Up 2020.* Badania dotyczące leczenia abrocytynibem to: Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2 oraz JADE COMPARE. Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wynik metaanalizy ABRO 100 mg i 200 mg w skojarzeniu vs PLC** **Punkt końcowy** OR (95%CI) / **ABRO 100 mg w skojarzeniu vs PLC** / **ABRO 200 mg w skojarzeniu vs PLC** **IGA (0/1)** — 3,63 [2,34; 5,64] — 6,10 [3,94; 9,44] **EASI-75** — 3,87 [2,63; 5,70] — 6,12 [4,08; 9,19] Porównanie efektywności klinicznej zidentyfikowanych interwencji stosowanych w ramach AZS. Współczynnik SUCRA przedstawiający zależność pomiędzy skutecznością (parametr EASI-75) a bezpieczeństwem (jakiekolwiek AE). Interwencje wskazane w prawym górnym rogu wykresu cechują się najwyższą skutecznością przy największym ryzyku wystąpienia AE.  **Wnioski:** Wyniki przedstawionej metaanalizy sieciowej wskazują, iż w rankingu skuteczności (EASI-75, IGA 0,1) najwyższą skutecznością leczenia cechują się leki z grupy inhibitorów JAK1, w tym ABRO w dawce 200 mg OD, bez względu na fakt, czy interwencja podawana jest w ramach monoterapii czy leczenia skojarzonego. Z drugiej jednak strony leki te obarczone są największym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych.
Silverberg 2021 [17] **Źródło finansowania:** Firma Pfizer Inc. **Podtyp badania:** IA	**Cel:** Dostarczenie aktualnej analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa ogólnoustrojowego leczenia	**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS **Interwencja:** abrocytynib (Cibinqo)	**Włączone badania dla ABRO:** Łącznie zidentyfikowano 4 badania opisujące efektywność kliniczną abrocytynibu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS *(Gooderham 2019, Simpson 2020, Silverberg 2020, Bieber 2021).* W wynikach przedstawiono również analizę pośrednią w oparciu o NMA.

Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska	umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS w monoterapii i w połączeniu z terapiami miejscowymi. **Synteza wyników:** przegląd z metaanalizą sieciową **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: do X.2019	**Komparator**: placebo lub dupilumab **Punkty końcowe:** skala IGA, EASI-75, numeryczna skala oceny świądu (NRS), SCORAD, PP-NR (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) – numeryczna skala oceny świądu, POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), DLQI (Dermatology Life Quality Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia oraz prowadzące do jego przerwania **Rodzaj badań:** RCT **Metodyka:** Bazy informacji medycznej: PubMed (MEDLINE), Embase, the Cochrane Library, DARE, CINAHL, badania przeprowadzone na ludziach i opublikowane w języku angielskim, dodatkowo przeszukano materiały z konferencji związane z AZS: WCPD, BAD, AAD, EADV, a także publikacje agencji regulacyjnych i refundacyjnych oraz bibliografie najnowszych przeglądów systematycznych Słowa kluczowe: abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, retinoid alitretinoin, RCT	Nie przestawiono wyników z pojedynczych badań dla abrocytynibu, ze względu na fakt, iż zostały one wyczerpująco przedstawione w ramach niniejszego przeglądu. **Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – OR [95% CI]** **Wnioski:** Terapia abrocytynibem jest skuteczna i dobrze tolerowana u dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry. Wyniki przeprowadzonej NMA wskazują, iż terapia abrocytynibem wykazuje istotną klinicznie skuteczność oraz bezpieczeństwo w porównaniu z placebo. Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z dupilumabem były nieistotne statystycznie.

Punkt końcowy	ABRO 100 mg OD vs PLC	ABRO 200 mg OD vs PLC	ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W
Odpowiedź IGA (0,1)	5,11 (3,89–6,57)	9,96 (7,77–12,59)	1,25 (0,92–1,70)
Odpowiedź PP-NRS4	4,06 (2,65–6,39)	7,38 (4,81–11,68)	1,43 (0,81–2,52)
TEAE ogółem	1,56 (0,72–3,39)	2,09 (0,96–4,54)	2,04 (0,69–5,94)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0,52 (0,22–1,22)	0,52 (0,22–1,22)	0,62 (0,12–3,14)

*Analiza zawiera również ocenę efektywności klinicznej dla innych leków stosowanych w AZS tj. baricitinib, nemolizumab, lebrikizumab, upadacitnib, tralokinumab, etc które nie zostały uwzględnione w niniejszej charakterystyce, z uwagi. iż, nie stanowią one adekwatnego komparatora.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w trakcie selekcji zidentyfikowano łącznie 10 badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej abrocitinibu w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry (AZS):

- Badanie II fazy, oceniające efektywności kliniczną abrocitinibu w dawkach 10, 30 oraz 100 i 200 mg dziennie w porównaniu do terapii standardowej (w badaniu określono tą grupę jako Placebo) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, kwalifikujących się leczenia ogólnego, z IGA≥ 3 lub EASI≥ 12 – *Gooderham 2019*;
- Dwa bliźniacze badania III fazy porównujące efektywność kliniczną monoterapii abrocytynibu w dawkach 100 mg oraz 200 mg dziennie względem standardowej terapii (w badaniu zwanej PLC) w populacji dzieci od 12 roku życia oraz dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS – *JADE MONO-1, JADE MONO-2.*
- Badanie III fazy, porównujące efektywność kliniczną abrocytynibu w dawce 100 mg oraz 200 mg dziennie oraz dupilumabu w dawce 300 mg stosowanych w skojarzeniu z SoC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS – *JADE COMPARE;*
- Badanie III fazy porównujące efektywność kliniczną abrocytynibu w dawce 200 mg dziennie względem dupilumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z SoC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS – *JADE DARE*;
- Badanie III fazy porównujące efektywność kliniczną abrocytynibu w dawkach 100 oraz 200 mg vs SoC w populacji dzieci w wieku od 12 do 17 roku życia z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS - *JADE TEEN*;
- Badanie IIA fazy oceniające mechanizm działania abrocytynibu w dawkach 100 oraz 200 mg u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS - *JADE MOA*;
- Badanie III fazy, oceniające utrzymanie odpowiedzi klinicznej po początkowej odpowiedzi na 12 tygodniowe *open-label* leczenie abrocytynibem w dawce 200 mg, a także zdolność do ponownej odpowiedzi za pomocą abrocytynibu w dawce 200 mg w skojarzeniu z miejscowym leczeniem farmakologicznym u pacjentów po zaostrzeniach w populacji dzieci w wieku od 12 roku życia i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS - - *JADE REGIMEN*
- Trwające, rozszerzone badanie III fazy oceniające skuteczność kliniczną abrocytynibu w dawce 100 oraz 200 mg, w populacji dzieci od 12 roku życia i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry- *JADE EXTEND*
- Trwające badanie EAP dotyczące stosowania abrocytynibu w ramach poszerzonego dostępu w populacji dzieci w wieku od 12 roku życia i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS – *JADE EAP*.

Biorąc pod uwagę predefiniowane kryteria (PICOS) zdefiniowane w metodyce niniejszego przeglądu systematycznego, włączeniu podlegały pierwotne badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego (Cibinqo®) w skojarzeniu (tzn. w połączeniu z miejscowym leczeniem) względem wybranych komparatorów tj. dupilumabu w dawce 300 mg (pierwsze podanie - dawka wysycająca 600 mg) podawanego co dwa tygodnie podskórnie oraz terapii standardowej (SoC) stanowiącego kontynuacje leczenia standardowego tj. stosowania emolientów, miejscowych kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry. Ostatecznie biorąc pod uwagę powyższe kryteria zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaślepione badanie kliniczne –*JADE COMPARE* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną abrocytynibu (Cibinqo®) stosowanej jako element leczenia skojarzonego (SoC)względem terapii standardowej (SoC) oraz względem dupilumabu (Dupixent®) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężką

postacią choroby. W ramach części głównej analizy przedstawiono dane dla dawki zalecanej ABRO wynoszącej 200 mg dziennie, dodatkowe dane dotyczące efektywności ABRO w dawce 100 mg dziennie przedstawiono w Załączniku (Rozdział 13).

Biorąc pod uwagę dane dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej leczenia pacjentów z AZS w Polsce, tj fakt iż chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS w zdecydowanej większości kontynuują miejscowe leczenie podstawowe, rzadko przyjmując leczenie ogólne jako monoterapia (co też w przypadku wprowadzenia abrocytynibu będzie miało miejsce) przedstawiono również dodatkowo dane dotyczącej efektywności abrocytynibu stosowanego monoterapii względem terapii standardowej (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby w oparciu o trzy, zidentyfikowane poprawnie zaprojektowane, randomizowane, zaślepione badania kliniczne – *Gooderham 2019*, *JADE MONO-1*, *JADE MONO-2*.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej zdecydowano się przedstawić dane z badań *JADE REGIMEN, JADE EXTEND i JADE DARE* jako uzupełnienie wyników dotyczących efektywności i skuteczności klinicznej abrocytynibu.

4. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ABROCYTYNIB (CIBINQO)® STOSOWANEGO JAKO ELEMENT LECZENIA SKOJARZONEGO WZGLĘDEM SOC W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKIEJ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B), z zaślepieniem i imitacją (*double dummy*) oceniające efektywność kliniczną abrocytynibu stosowanego jako element leczenia skojarzonego względem SoC u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Do badania *JADE COMPARE* włączono dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, którzy w okresie ostatnich 6 miesięcy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie miejscowe stosowane przez okres 4 tygodni lub chorzy kwalifikujący się do leczenia ogólnego celem uzyskania kontroli choroby. Analiza charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do badania *JADE COMPARE* wskazuje, iż przed włączeniem do badania 56,5% chorych otrzymywało jedynie leczenie miejscowe, podczas gdy 43,2% chorych obok leczenia miejscowego otrzymywało również leczenie ogólne (z czego większość leczenie inne niż biologiczne). Należy zatem uznać, iż populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się w populacji chorych włączonych do badania *JADE COMPARE*. W badaniu *JADE COMPARE* pacjentów losowo przydzielono do jednego z czterech ramion: abrocytynib w dawce 100 mg podawany raz dziennie doustnie, abrocytynib w dawce 200 mg podawany raz dziennie doustnie, placebo (obserwacja) oraz dupilumab w dawce 300 mg (dawka wysycająca 600 mg) podawany co dwa tygodnie podskórnie. **Zdecydowana większość chorych (~80%) kontynuowała dotychczasowe leczenie miejscowe (emolienty, miejscowe kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, leki przeciwhistaminowe) w momencie rozpoczęcia badania (dzień 1) co jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Niewielki odsetek chorych (~20%) w momencie rozpoczęcia badania stosował jedynie abrocytynib oraz dupilumab (monoterapia).** Czas trwania leczenia w badaniu wynosił 16 tygodni.

W analizie głównej dla abrocytynibu uwzględniono jedynie dane dotyczące ABRO stosowanego w dawce 200 mg raz dziennie, z uwagi na fakt, iż jest to dawka wskazywana w CHPL jako dawka zalecana u chorych rozpoczynających leczenie abrocytynibem. Wyniki analizy porównawczej dla porównania dawki ABRO 100 mg OD vs SoC zestawiono tabelarycznie w załączniku (Rozdział 13.7).

4.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- **Odpowiedź EASI-75 w 12 tygodniu – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- **Odpowiedź IGA (0,1) w 12 tygodniu – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- Odpowiedź EASI-50 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-75 w 16 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-90 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-100 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź IGA (0,1) w 16 tygodniu;
- Odpowiedź PP-NRS (odpowiedź w zakresie świądu) w 2 oraz 12 tygodniu;
- Procentowa zmiana wartości EASI w stosunku do wartości wyjściowej – 12 tygodni;

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie punktów w skali SCORAD w 12 tygodniu;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie punktów w skali POEM w 12 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM <3 pkt w 12 i 16 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby punktów w skali PSAAD ≥ 1 pkt w 1-16 tygodniu (przedstawiono dane dla 2, 4, 8, 12 i 16 tygodnia).
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS (odpowiedź w zakresie świądu w nocy) w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 PtGA w 4, 8, 12 i 16 tygodniu
- Odpowiedź EASI-50 + DLQI≥4.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 13.3).

Główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji *modified intention to treat (mITT),* do której zostali włączeni wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Bieber et al. 2021* [18], chyba że oznaczono inaczej.

4.2.1. Odpowiedź EASI-75 (EASI-75)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 75% redukcja zmian skórnych w skali EASI. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego oceniano w 12 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz 16 tygodniu trwania leczenia.

Tabela 4. Odpowiedź EASI-75: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
12 tydzień					
Odpowiedź EASI-75	ABRO 200 mg OD	219	154 (70,3)	6,36 (3,92; 10,33)	3 (2; 4)
	SoC	129	35 (27,1)		
16 tydzień					
Odpowiedź EASI-75	ABRO 200 mg OD	221	157 (71,0)	5,55 (3,44; 8,97)	3 (3; 4)
	SoC	124	38 (30,6)		

Odsetek chorych u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-75 w 12 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 70,3% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 27,1% w ramieniu SoC. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 6,36 [95% CI: 3,92; 10,33]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-75.

Analogicznie, odsetek chorych u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-75 w 16 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 71% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 30,6% w ramieniu SoC. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 5,55 [95% CI: 3,44; 8,97]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-75.

4.2.2. Odpowiedź IGA (0,1)*

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie IGA (0,1)*. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego oceniano w 12 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz 16 tygodniu trwania leczenia.

Tabela 5. Odpowiedź IGA (0,1)* ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC.*(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
12 tydzień					
IGA (0,1)*	ABRO 200 mg OD	219	106 (48,4)	5,78 (3,29; 10,17)	3 (3; 5)
	SoC	129	18 (14,0)		
16 tydzień					
IGA (0,1)*	ABRO 200 mg OD	221	105 (47,5)	6,11 (3,39; 11,00)	3 (3; 4)
	SoC	124	16 (12,9)		

*lub poprawa wynosząca co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości początkowej.

Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź IGA (0,1)* w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD - 48,4%%, natomiast dla ramienia SoC - 14%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 5,78 [95% CI: 3,29; 10,17]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie IGA (0,1)*.

Analogicznie, odsetek chorych u których uzyskano odpowiedź IGA (0,1) w 16 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 47,5% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 12,9% w ramieniu SoC. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 6,11 [95% CI: 3,39; 11,00]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie IGA (0,1)*.

4.2.3. Odpowiedź w zakresie świądu

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano liczbę i odsetek chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w zakresie świadu (PP-NRS4) w 2 oraz 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 6. Odpowiedź w zakresie świądu (PP-NRS4): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
2 tydzień					
PP-NRS4	ABRO 200 mg OD	226	111 (49,1)	6,01 (3,42; 10,53)	3 (3; 4)
	SoC	130	18 (13,8)		
12 tydzień					
PP-NRS4	ABRO 200 mg OD	217	137 (63,1)	4,21 (2,60; 6,80)	3 (3; 5)
	SoC	121	35 (28,9)		

Autorzy próby klinicznej wskazali, iż odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie polegającą na redukcji świądu w 2 tygodniu trwania badania był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABRO 200 mg OD i wynosił 49,1%, od analogicznego odsetka w ramieniu SoC, który wynosił – 13,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 6,01 [95% CI: 3,42; 10,53]. Wartość parametru NNT

wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie odpowiedzi w zakresie świądu.

Analogicznie, odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie polegającą na redukcji świądu w 12 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 63,1% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 28,9% w ramieniu SoC. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 4,21 [95% CI: 2,60; 6,80]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi w zakresie świądu.

Dodatkowo autorzy badania podali, iż różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w zakresie świądu w 2 tygodniu trwania badania, między grupą otrzymującą 200 mg ABRO a grupą SoC wyniosła 34,9 punktów procentowych (95% CI: 26,0; 43,7).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu w ramieniu ABRO 200 mg wynosiła 13,0 (95% CI: 10,0, 16,0) dni i była numerycznie niższa niż analogiczna mediana w ramieniu SoC nie została osiągnięta (95 CI: 84; NE) dni.

Wykres 1. Czas do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu: ABRO 200 mg OD vs SoC *(JADE COMPARE)*

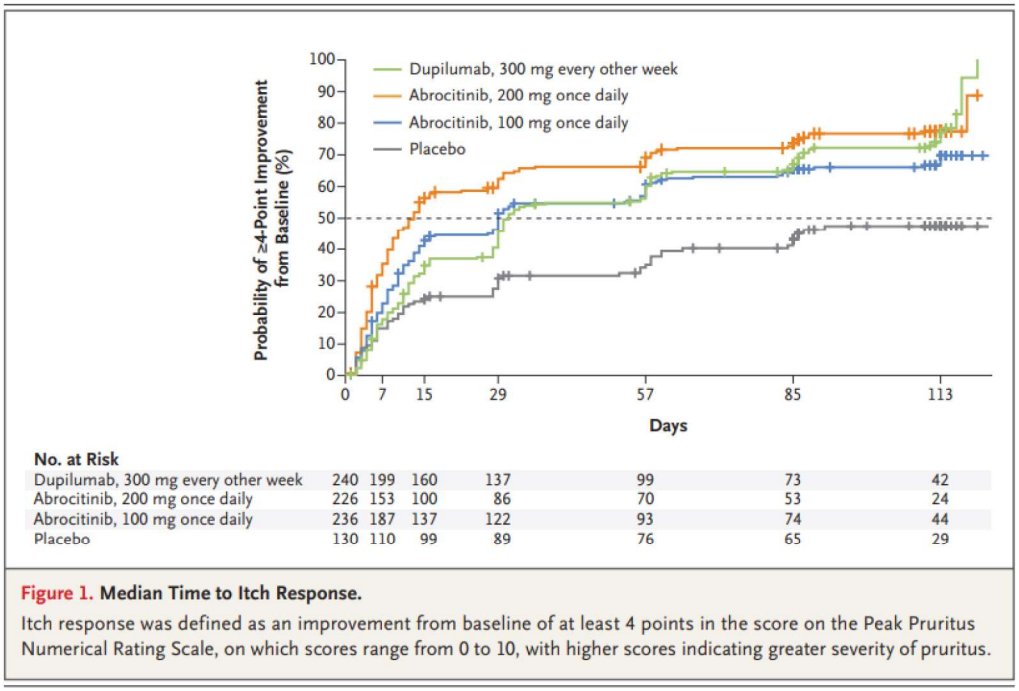


Figure 1. **Median Time to Itch Response.**
Itch response was defined as an improvement from baseline of at least 4 points in the score on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale, on which scores range from 0 to 10, with higher scores indicating greater severity of pruritus.

4.2.4. Odpowiedź EASI-50, -90 oraz -100

Autorzy badania, w ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych dokonali również analizy odpowiedzi EASI-50, EASI-90 oraz EASI-100.

Tabela 7. Odpowiedź EASI w 12 tygodniu badania: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC (*JADE COMPARE*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		12 tydzień			

EASI-50	ABRO 200 mg OD	219	189 (86,3)	5,65 (3,37; 9,48)	3 (3; 5)
	SoC	129	68 (52,7)		
EASI-90	ABRO 200 mg OD	219	101 (46,1)	7,64 (4,06; 14,37)	3 (3; 4)
	SoC	129	13 (10,1)		
EASI-100	ABRO 200 mg OD	219	27 (12,3)	8,93 (2,09; 38,21)	10 (7; 19)
	SoC	129	2 (1,6)		

Odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-50 w 12 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 86,3% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 52,7% w ramieniu SoC. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 5,65 [95% CI: 3,37; 9,48]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-50.

Autorzy próby klinicznej wskazali, iż odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie EASI-90 w 12 tygodniu leczenia był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABRO 200 mg OD i wynosił 46,1%, od analogicznego odsetka w ramieniu SoC, który wynosił – 10,1%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 7,64 [95% CI: 4,06; 14,37]. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-90.

Analogicznie odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie EASI-100 w 12 tygodniu trwania badania, wyniósł dla ramienia ABRO 200 mg OD – 12,3%, natomiast dla ramienia SoC – 1,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 8,93 [95% CI: 2,09; 38,21]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 10 (95% CI: 7; 19), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-100.

4.2.5. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano średnią zmianę liczby punktów w skali SCORAD w 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 8. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)
12 tydzień				
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD	ABRO 200 mg OD	226	-44,9 (bd)	bd
	SoC	241	-23,0 (bd)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM).

Średnia zmiana liczby punktów w skali SCORAD, w 12 tygodniu badania dla ramienia ABRO 200 mg OD wynosiła -44,9 punktów, natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -23,0 punkty. Brak odpowiedniej liczby danych uniemożliwił przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej pomiędzy grupami.

4.2.6. Zmiana liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 POEM

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano średnią zmianę liczby punktów w skali POEM w 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 9. Zmiana liczby punktów w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)
12 tydzień				
Zmiana liczby punktów w skali POEM	ABRO 200 mg OD	226	-12,6 (bd)	bd
	SoC	241	-5.1 (bd)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM).

Średnia zmiana liczby punktów w skali POEM, w 12 tygodniu badania dla ramienia ABRO 200 mg OD wynosiła -12,6 punktów, natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -5,1 punktów. Brak odpowiedniej liczby danych uniemożliwił przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej pomiędzy grupami.

W publikacji *Thyssen et al. 2022* [20] w ramach analizy *post-hoc* analizowano również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 12 oraz 16 tygodniu trwania badania. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy w na początku badania mieli wynik ≥3 w skali POEM.

Tabela 10. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
12 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	ABRO 200 mg OD	222	55 (24,8)	13,83 (4,23; 45,23)	5 (4; 7)
	SoC	129	3 (2,3)		
16 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	ABRO 200 mg OD	221	47 (21,3)	5,31 (2,20; 12,82)	7 (5; 11)
	SoC	124	6 (4,8)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 24,8%, natomiast dla ramienia SoC – 2,3%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 13,83 [95%CI: 4,23; 45,23]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95%CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <3 w skali POEM.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 21,3%, natomiast dla ramienia SoC – 4,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 5,31 [95%CI: 2,20; 12,82]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95%CI: 5; 11) co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <3 w skali POEM. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 pkt poprawę w skali PtGA [20]

Ocenę ogólnej oceny choroby przedstawiono w skali PtGA (ang. *Patient Global Assessment*). Jest to skala, w której wynik 0 – oznacza zanik zmian chorobowych, natomiast wynik 4 – poważne zmiany. W badaniu *JADE COMPARE*, w publikacji *Thyssen et al.* 2022 [20] oceniano dany punkt y końcowy w 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 11. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥2 pkt poprawę w skali PtGA: ABRO 200 mg OD p.o. vs SoC (JADE COMPARE) [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
4 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 pkt poprawę w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	60*(26,5)	6,40 (2,83; 14,49)	5 (4; 8)
	SoC	131^	7*(5,4)		
8 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 pkt poprawę w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	76*(33,8)	8,98 (3,99; 20,17)	4 (3; 5)
	SoC	131^	7*(5,4)		
12 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 pkt poprawę w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	79*(35,1)	9,52 (4,24; 21, 38)	4 (3; 5)
	SoC	131^	7*(5,4)		
16 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 pkt poprawę w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	71*(31,5)	5,54 (2,74; 11,20)	5 (4; 7)
	SoC	131^	10*(7,3)		

*Obliczono w oparciu o dostępne dane. ^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Autorzy badania przedstawili analizę statystyczną (wartość *p*) dla porównania ABRO 200 mg vs SoC dla każdego z ocenianych przedziałów czasowych. Obliczona przez autorów wartość *p* wynosi <0,0001, co oznacza iż, obserwowana różnica w efekcie była istotna statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących ABRO w dawce 200 mg w porównaniu do chorych przyjmujących SoC.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby uległa poprawie o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 26,5%, natomiast dla ramienia SoC – 5,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 6,40 [95%CI: 2,83; 14,49]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 4 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy ogólnej oceny choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 33,8%, natomiast dla ramienia SoC – 5,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 8,98 [95%CI: 3,99; 20,17]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 8 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej oceny choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 35,1%, natomiast dla ramienia SoC – 5,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 9,52 [95%CI: 4,24; 21, 38]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej oceny choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 31,5%, natomiast dla ramienia SoC – 7,3%.

Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 5,54 [95%CI: 2,74; 11,20]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej oceny choroby w skali PtGA.

4.2.7. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD [20]

Ocenę symptomów w AZS, przedstawiono w skali PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*). Jest to numeryczna skala, która ocenia symptomy choroby w ciągu ostatnich 24 godzin poprzedzających pomiar. W badaniu *JADE COMAPRE*, w publikacji *Thyssen et al. 2022* [20], oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzyna początku badania mieli wynik ≥1 w skali PSAAD. Dane wyjściowe analizowano od 1 do 16 tygodnia, lecz przedstawiono tylko dane dla 2, 4, 8, 12 i 16 tygodnia trwania badania.

Tabela 12. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 w skali PSAAD: ABRO 200 mg OD *p.o. vs Soc (JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	163 (74,1)	4,26 (2,67; 6,79)	3 (3; 5)
	SoC	127	51 (40,2)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	222	183 (82,4)	3,44 (2,11; 5,62)	5 (3; 7)
	SoC	130	75 (57,7)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	185 (84,1)	3,74 (2,26; 6,18)	4 (3; 7)
	SoC	128	75 (58,6)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	221	188 (85,1)	4,03 (2,42; 6,71)	4 (3; 6)
	SoC	128	75 (58,6)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	182 (82,7)	3,87 (2,35; 6,38)	4 (3; 6)
	SoC	123	68 (55,3)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 74,1%, natomiast dla ramienia SoC – 40,2%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,26 [95%CI: 2,67; 6,79]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95%CI: 3; 5) co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 2 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 82,4%, natomiast dla ramienia SoC – 57,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,44 [95%CI: 2,11; 5,62]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95%CI: 3; 7) co oznacza,

iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 4 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 84,1%, natomiast dla ramienia SoC – 58,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,74 [95%CI: 2,26; 6,18]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95%CI: 3; 7) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 8 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 85,1%, natomiast dla ramienia SoC – 58,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,03 [95%CI: 2,42; 6,71]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95%CI: 3; 6) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 82,7%, natomiast dla ramienia SoC – 55,3%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,87 [95%CI: 2,35; 6,38]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95%CI: 3; 6) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD.

4.2.8. Ocena świądu w nocy w skali NTIS [20]

Ocenę świądu w nocy oceniono w skali NTIS (ang. *Night Time Itch Scale*). Jest to numeryczna, skala, która ocenia nasilenie świądu w noc poprzedzającą pomiar, punkt 0 oznacza brak świądu, natomiast punkt 10 oznacza najgorszy świąd jaki można sobie wyobrazić (ang. *worst itch imaginable*). W badaniu *JADE COMPARE,* w publikacji *Thyssen et al. 2022* [20] oceniano odsetek chorych, u których wystąpiła ≥4-punktowa poprawa w stosunku do wartości wyjściowej. Dane analizowano w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 13. Odpowiedź w zakresie świądu w nocy – NTIS, ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	107*(47,3)	4,99 (2,90; 8,59)	4 (3; 5)
	SoC	131^	20*(15,5)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	132*(58,6)	5,17 (3,15; 8,47)	3 (3; 4)
	SoC	131^	28*(21,0)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	145*(64,1)	5,11 (3,17; 8,22)	3 (3; 4)
	SoC	131^	34*(26,0)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	150*(66,3)	4,83 (3,03; 7,71)	3 (3; 4)
	SoC	131^	38*(29,2)		
16 tydzień					
	ABRO 200 mg OD	226^	145*(64,3)	3,42 (2,18; 5,37)	4 (3; 6)

% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	SoC	131^	45*(34,4)		

*Obliczono w oparciu o dostępne dane. ^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Autorzy badania przedstawili analizę statystyczną (wartość *p*) dla porównania ABRO 200 mg vs SoC dla każdego z ocenianych przedziałów czasowych. Obliczona przez autorów wartość p wynosi <0,0001, co oznacza iż, obserwowana różnica w efekcie była istotna statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących ABRO w dawce 200 mg w porównaniu do chorych przyjmujących SoC.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 47,3%, natomiast dla ramienia SoC – 15,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,99 [95%CI: 2,90; 8,59]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 58,6%, natomiast dla ramienia SoC – 21,0%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 5,17 [95%CI: 3,15; 8,47]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 4 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 64,1%, natomiast dla ramienia SoC – 26,0%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 5,11 [95%CI: 3,17; 8,22]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 8 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 66,3%, natomiast dla ramienia SoC – 29,2%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,83 [95%CI: 3,03; 7,71]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 64,3%, natomiast dla ramienia SoC – 34,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,42 [95%CI: 2,18; 5,37]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

[redacted]

[redacted]

4.3. **Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)**

Oceny jakości życia w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o specyficzną dla jednostki chorobowej skale DLQI. Autorzy analizowali liczbę i odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w zakresie jakości życia mierzonej wg kwestionariusza DLQI o co najmniej 4 punkty. Dane dotyczące punktów końcowych w 2 i 16 tygodniu zaczerpnięto z badania *Thyssen et al. 2022* [20].

Tabela 15. Jakość życia – spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	221	175 (79,2)	3,87 (2,39; 6,25)	4 (3; 6)
	SoC	123	61 (49,6)		
12 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	220	190 (86,4)	4,89 (2,89; 8,25)	4 (3; 5)
	SoC	124	70 (56,5)		
16 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	220	187 (85)	3,83 (2,28; 6,45)	4 (3; 7)
	SoC	119	71 (59,7)		

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 79,2%, natomiast dla ramienia SoC – 49,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,87 [95% CI: 2,39; 6,25]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w jakości życia mierzonej w skali DLQI.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 86,4%, natomiast dla ramienia SoC – 56,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,89 [95% CI: 2,89; 8,25]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg

OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w jakości życia mierzonej w skali DLQI.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 85%, natomiast dla ramienia SoC – 59,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,83 [95%CI: 2,28; 6,45]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w jakości życia mierzonej w skali DLQI.

Tabela 16. Depresja wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				
Depresja (wg skali Lęku i Depresji HADS)	ABRO 200 mg OD	226	-1,6 (1,9; -1,2)	-1,3 (- 1,9; -0,7)
	SoC	131	-0,3 (-0,7; 0,2)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM).

Ocenę depresji w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w skali Lęku i Depresji - HADS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -1,9; -1,2], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -0,3 [95% CI: -0,7; 0,2]. Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -1,3 pkt (95% CI: -1,9; -0,7), uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ramienia abrocytynibu.

Tabela 17. Lęk wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				
Lęk (wg skali lęku i depresji HADS)	ABRO 200 mg OD	226	-1,6 (-2,0; -1,2)	-1,2 (-1,8; 0,5)
	SoC	131	-0,4 (-0,9; 0,1)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM).

Ocenę niepokoju w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o specyficzną dla jednostki chorobowej skale HADS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla ramieniu ABRO 200mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -2,0; -1,2], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -0,4 [95% CI: -0,9; 0,1]. Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -1,2 pkt (95% CI: -1,8; 0,5), uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Dodatkowo w publikacji *Thyssen et al. 2022* [20] podano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy na początku badania mieli wynik ≥8 w skali HADS, osobno w zakresie lęku i depresji. Dane analizowano w 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 18. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS (lęk i depresja): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *p.o (JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Lęk	ABRO 200 mg OD	63	36 (57,1)	3,85 (1,55; 9,55)	4 (3; 10)
	SoC	35	9 (25,7)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Depresja	ABRO 200 mg OD	42	31 (73,8)	2,82 (1,04; 7,60)	5 (3; 75)
	SoC	30	15 (50)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS – Lęk	ABRO 200 mg OD	64	34 (53,1)	3,68 (1,45; 9,36)	4 (3; 11)
	SoC	34	8 (23,5)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Depresja	ABRO 200 mg OD	42	28 (66,7)	4,00 (1,48; 10,81)	3 (2; 11)
	SoC	30	10 (33,3)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie lęku w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 57,1%, natomiast dla ramienia SoC – 25,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,85 [95%CI: 1,55; 9,55]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95%CI: 3; 10) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <8 w skali HADS w zakresie lęku.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie depresji w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 73,8%, natomiast dla ramienia SoC – 50%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,82 [95%CI: 1,04; 7,60]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95%CI: 3; 75) co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <8 w skali HADS w zakresie depresji.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie lęku w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 53,1%, natomiast dla ramienia SoC – 23,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,68 [95%CI: 1,45; 9,36]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4 (95%CI: 3; 11) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <8 w skali HADS w zakresie lęku.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie depresji w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 66,7%, natomiast dla ramienia SoC – 33,3%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,00 [95%CI: 1,48; 10,81]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95%CI: 2; 11) co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <8 w skali HADS w zakresie depresji.

Tabela 19. Zaburzenia snu (SCORAD, VAS): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				
	ABRO 200 mg OD	226	-72,2 (-81,7; -62,6)	-62,3 (-78,3; -46,3)

Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	SoC	131	-9,8 (-22,6; 2,9)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Ocenę zaburzeń snu w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o specyficzną dla jednostki chorobowej skale SCORAD i VAS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -72,2 [95% CI: -81,7; -62,6], natomiast dla ramienia SoC zmiana ta wynosiła -9,8 [95% CI: -22,6; 2,9). Różnica średnich zmian dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC wynosi -62,3 [95% CI: -78,3; -46,3], uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Dodatkowo w pracy *Thyssen et al. 2022* [20] oceniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy na początku badania mieli wynik ≥2 w skali SCORAD i VAS. Dane analizowano w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 20. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	209	81 (38,8)	2,56 (1,49; 4,41)	6 (4; 12)
	SoC	111	22 (19,8)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	206	113 (54,9)	3,00 (1,83; 4,92)	4 (3; 7)
	SoC	111	32 (28,8)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	208	128 (61,5)	4,47 (2,69; 7, 43)	3 (3; 5)
	SoC	110	29 (26,4)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	202	128 (63,4)	4,57 (2,72; 7,69)	3 (3; 5)
	SoC	102	28 (27,5)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	196	134 (68,4)	4,60 (2,73; 7,76)	3 (3; 5)
	SoC	97	31 (32,0)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 38,8%, natomiast dla ramienia SoC – 19,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,56 [95%CI: 1,49; 4,41]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 6 (95%CI: 4; 12) co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 2 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <2 w skali SCORAD i VAS. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 54,9%, natomiast dla ramienia SoC – 28,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 3,00 [95%CI: 1,83; 4,92]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 4

(95%CI: 3; 7) co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 4 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <2 w skali SCORAD i VAS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 61,5%, natomiast dla ramienia SoC – 26,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,47 [95%CI: 2,69; 7, 43]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95%CI: 3; 5) co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 8 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <2 w skali SCORAD i VAS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 63,4%, natomiast dla ramienia SoC – 27,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,57 [95%CI: 2,72; 7,69]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95%CI: 3; 5) co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <2 w skali SCORAD i VAS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 68,4%, natomiast dla ramienia SoC – 32%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 4,60 [95%CI: 2,73; 7,76]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95%CI: 3; 5) co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <2 w skali SCORAD i VAS.

4.4. **Bezpieczeństwo**

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony ogółem;
- Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu;
- AE prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie AE;
- Poważne AE;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 13.3)

4.4.1. **Zgony**

W badaniu *JADE COMPARE* raportowano liczbę i odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia zgonu.

Tabela 21. Zgony: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Zgon	ABRO 200 mg OD	226	0 (0)	-	-
	SoC	131	0 (0)		

Autorzy badania *JADE COMPARE* podali, iż nie odnotowano przypadków zgonu u pacjentów leczonych.

4.4.2. Przerwanie leczenia ogółem

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* podano liczbę oraz odsetek chorych, u których nastąpiło przerwanie leczenia ogółem (bez względu na jego przyczynę).

Tabela 22. Przerwanie leczenia ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia ogółem	ABRO 200 mg OD	226	18 (8,0)	0,72 (0,35; 1,51)	-
	SoC	131	14 (10,7)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których zaraportowano przerwanie leczenia ogółem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 8%, podczas gdy w ramieniu SoC – 10,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 0,72 [95% CI: 0,35; 1,51]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

4.4.3. Przerwanie leczenia z powodu AE

Autorzy badania *JADE COMPARE* podali liczbę odsetek chorych, u których nastąpiło przerwanie leczenia z powodu AE.

Tabela 23. Przerwanie leczenia z powodu AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu AE	ABRO 200 mg OD	226	8 (3,5)	0,92 (0,30; 2,89)	-
	SoC	131	5 (3,8)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AE wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 3,5%, podczas gdy w ramieniu SoC – 3,8%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,92 [95% CI: 0,30; 2,89]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

4.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *JADE COMPARE* podano liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Tabela 24. Ciężkie AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
SAE	ABRO 200 mg OD	226	2 (0,9)	0,23 (0,04; 1,18)	-
	SoC	131	5 (3,8)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano SAE wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0,9%, podczas gdy w ramieniu SoC – 3,8%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,23 [95% CI: 0,04; 1,18]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

W pacjentów leczonych ABRO 200 mg odnotowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane, było to wysunięcie dysku międzykręgowego oraz krwotok z macicy. W grupie pacjentów leczonych SoC odnotowano 9 zdarzeń niepożądanych. Był to ból brzucha, dreszcze, gorączka, reakcja anafilaktyczna, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, masa w piersi, duszność, AZS oraz nadpotliwość nocą.

4.4.5. Poważne zdarzenia niepożądane

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* zaraportowano liczbę oraz odsetek chorych, u których nastąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Poważne zdarzenia niepożądane	ABRO 200 mg OD	226	4 (1,8)	0,77 (0,17; 3,49)	-
	SoC	131	3 (2,3)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,8%, podczas gdy w ramieniu SoC -2,3%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,77 [95%CI: 0,17; 3,49]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

W pacjentów leczonych ABRO 200 mg odnotowano pięć poważnych zdarzeń niepożądanych. Była to zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, nudności, wymioty, spadek liczby komórek NK oraz ciąża. W grupie pacjentów leczonych SoC odnotowano siedem poważnych zdarzeń niepożądanych. Była to reakcja anafilaktyczna, zwichnięcie więzadła, AZS, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi oraz zwiększona dehydrogenaza mleczanowa we krwi.

4.4.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ABRO 200 mg OD	226	10 (4,4)	1,17 (0,39; 3,49)	-
	SoC	131	5 (3,8)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 4,4%, podczas gdy w ramieniu SoC- 3,8%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 1,17 [95%CI: 0,39; 3,49]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

4.4.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych z którymkolwiek z ramion badania.

Tabela 27. AE ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
AE ogółem	ABRO 200 mg OD	226	140 (61,9)	1,42 (0,92; 2,19)	-
	SoC	131	70 (53,4)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano zdarzenia niepożądane ogółem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 61,9%, podczas gdy w ramieniu SoC – 53,4%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 1,42 [95%CI: 0,92; 2,19]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

4.4.8. **Poszczególne zdarzenia niepożądane**

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którejkolwiek z ramion badania.

Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Nudności	ABRO 200 mg OD	226	25 (1,1)	8,02 (1,87; 34,45)	11 (7; 24)
	SoC	131	2 (1,5)		
Zapalenie spojówek	ABRO 200 mg OD	226	3 (1,3)	0,57 (0,11; 2,89)	-
	SoC	131	3 (2,3)		
Zapalenie noso-gardzieli	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	0,96 (0,41; 2,27)	-
	SoC	131	9 (6,9)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	ABRO 200 mg OD	226	9 (4,0)	0,86 (0,30; 2,48)	-
	SOC	131	6 (4,6)		
Ból głowy	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	1,48 (0,56; 3,92)	-
	SoC	131	6 (4,6)		
Trądzik (acne)	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	26,44 (0,99; 703,21)	-
	SoC	131	0 (0)		
Infekcja *Herpes zoster*	ABRO 200 mg OD	226	4 (1,8)	7,45 (0,26; 216,25)	-
	SoC	131	0 (0)		
Trombocytopenia	ABRO 200 mg OD	226	2 (0,9)	4,20 (0,13; 133,57)	-
	SoC	131	0 (0)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których występowały nudności wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,1%, podczas gdy w ramieniu SoC - 1,5%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 8,02 [95% CI: 1,87; 34,45]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności. Wartość parametru NNH wynosi 11 (95% CI: 7; 24), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast SoC przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności.

Odsetek chorych, u których występowało zapalenie spojówek wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,3%, podczas gdy w ramieniu SoC – 2,3%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,57 [95% CI: 0,11; 2,89]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występowało zapalenie noso-gardzieli wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu SoC – 6,9%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,86 95% CI: 0,30; 2,48]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występowały infekcje górnych dróg oddechowych wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 4%, podczas gdy w ramieniu SoC – 4,6%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,86 [95%CI: 0,30; 2,48]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występował ból głowy wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu SoC – 6,4%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 1,48 [95%CI: 0,56; 3,92]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występował trądzik wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu SoC – 0%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 26,44 [95%CI: 0,99; 703,21]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności.

Odsetek chorych, u których występowała infekcja Herpes zoster wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,8%, podczas gdy w ramieniu SoC – 0%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 7,45 [95%CI: 0,26; 216,25]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występowała trombocytopenia wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0,9%, podczas gdy w ramieniu SoC – 0%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 4,20 [95%CI: 0,13; 133,57]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ABROCYTYNIBU (CIBINQO)® STOSOWANEGO JAKO ELEMENT LECZENIA SKOJARZONEGO WZGLĘDEM DUPILUMABU (DUPIXENT®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKIEJ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

5.1. **Wyniki wyszukiwania publikacji**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B), z zaślepieniem i imitacją (*double dummy*), spełniające kryteria włączenia do analizy głównej oceniające efektywność kliniczną abrocytynibu i dupilumabu stosowanych w ramach leczenia skojarzonego u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Do badania *JADE COMPARE* włączono dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, którzy w okresie ostatnich 6 miesięcy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie miejscowe stosowane przez okres 4 tygodni lub chorzy kwalifikujący się do leczenia ogólnego celem uzyskania kontroli choroby. Analiza charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do badania *JADE COMPARE* wskazuje, iż przed włączeniem do badania 56,5% chorych otrzymywało **jedynie leczenie miejscowe**, podczas gdy 43,2% chorych obok leczenia miejscowego otrzymywało również leczenie ogólne (z czego większość leczenie inne niż biologiczne). Należy zatem uznać, iż populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się w populacji chorych włączonych do badania *JADE COMPARE*.

W badaniu *JADE COMPARE* pacjentów losowo przydzielono do jednego z czterech ramion: abrocytynib w dawce 100 mg podawany raz dziennie doustnie, abrocytynib w dawce 200 mg podawany raz dziennie doustnie, placebo (obserwacja) oraz dupilumab w dawce 300 mg (dawka wysycająca 600 mg) podawany co dwa tygodnie podskórnie. **Zdecydowana większość chorych (~80%) kontynuowała dotychczasowe leczenie miejscowe (emolienty, miejscowe kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny) w momencie rozpoczęcia badania (dzień 1) co jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Niewielki odsetek chorych (~20%) w momencie rozpoczęcia badania stosował jedynie abrocytynib oraz dupilumab (monoterapia). Czas trwania leczenia w badaniu wynosił 16 tygodni.**

W analizie głównej dla abrocytynibu uwzględniono jedynie dane dotyczące ABRO stosowanego w dawce 200 mg raz dziennie, z uwagi na fakt, iż jest to dawka wskazywana w CHPL jako dawka zalecana u chorych rozpoczynających leczenie abrocytynibem. Wyniki analizy porównawczej dla porównania dawki ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W zestawiono tabelarycznie w załączniku (Rozdział 13.6).

5.2. **Skuteczność kliniczna**

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- **Odpowiedź EASI-75 w 12 tygodniu – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- **Odpowiedź IGA (0,1) w 12 tygodniu – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- Odpowiedź EASI-50 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-75 w 16 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-90 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź EASI-100 w 12 tygodniu;
- Odpowiedź IGA (0,1) w 16 tygodniu;
- Odpowiedź PP-NRS (odpowiedź w zakresie świądu) w 2 oraz 12 tygodniu;
- Procentowa zmiana wartości EASI w stosunku do baseline – 12 tygodni;

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie punktów w skali SCORAD w 12 tygodniu;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w liczbie punktów w skali POEM w 12 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM <3 pkt w 12 i 16 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby punktów w skali PSAAD ≥ 1 pkt w 1-16 tygodniu (przedstawiono dane dla 2, 4, 8, 12 i 16 tygodnia).
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS (odpowiedź w zakresie świądu w nocy) w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu;
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 PtGA w 4, 8, 12 i 16 tygodniu
- Odpowiedź EASI-50 + DLQI≥4.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 13.3).

Analizę skuteczności w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji *modified intention to treat (mITT)*, do której zostali włączeni wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Bieber et al. 2021* [18], chyba że oznaczono inaczej.

5.2.1. Odpowiedź EASI-75 (EASI-75)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako co najmniej 75% redukcja zmian skórnych w skali EASI. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego oceniano w 12 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz 16 tygodniu trwania leczenia.

Tabela 29. Odpowiedź EASI-75: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
12 tydzień					
Odpowiedź EASI-75	ABRO 200 mg OD	219	154 (70,3)	1,71 (1,16; 2,52)	9 (5; 30)
	DUPI 300 mg Q2W	241	140 (58,1)		
16 tydzień					
Odpowiedź EASI-75	ABRO 200 mg OD	221	157 (71,0)	1,29 (0,87; 1,92)	-
	DUPI 300 mg Q2W	232	152 (65,5)		

Odsetek chorych u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-75 w 12 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 70,3% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 58,1% w ramieniu DUPI 300 mg Q2W. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,71 [95% CI: 1,16; 2,52]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5;30), co oznacza iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-75.

Analogicznie, odsetek chorych u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-75 w 16 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 71% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 65,5% w ramieniu DUPI 300 mg Q2W. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,29 [95%CI: 0,87; 1,92]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.2.2. Odpowiedź IGA (0,1)*

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie IGA (0,1)*, tj. zyskano całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian skórnych. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego oceniano w 12 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz 16 tygodniu trwania leczenia.

Tabela 30. Odpowiedź IGA (0,1)*: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
12 tydzień					
Odpowiedź IGA (0,1)*	ABRO 200 mg OD	219	106 (48,4)	1,63 (1,12; 2,37)	9 (5; 36)
	DUPI 300 mg Q2W	241	88 (36,5)		
16 tydzień					
Odpowiedź IGA (0,1)*	ABRO 200 mg OD	221	105 (47,5)	1,43 (0,98; 2,07)	-
	DUPI 300 mg Q2W	232	90 (38,8)		

*lub poprawa wynosząca co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości początkowej

Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź IGA (0,1)* w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 48,4%, natomiast dla ramienia kontrolnego – 36,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,63 [95%CI: 1,12; 2,37]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5;36), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie IGA (0,1)*.

Analogicznie odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź IGA (0,1)* w 16 tygodniu trwania badania, wyniósł dla ramienia ABRO 200 mg OD – 47,5%, natomiast dla ramienia kontrolnego – 38,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,43 [95%CI: 0,98; 2,07]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.2.3. Odpowiedź w zakresie świądu

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano liczbę i odsetek chorych u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w zakresie świadu zdefiniowana jako poprawa w zakresie skali PP-NRS o co najmniej 4 punkty w stosuku do wartości liczbowej w 2 oraz 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 31. Odpowiedź w zakresie świądu (PP-NRS4): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
2 tydzień					
Odpowiedź PP-NRS4	ABRO 200 mg OD	226	111 (49,1)	2,70 (1,83; 3,98)	5 (4; 8)
	DUPI 300 mg Q2W	239	63 (26,4)		
12 tydzień					
Odpowiedź PP-NRS4	ABRO 200 mg OD	217	137 (63,1)	1,43 (0,98; 2,10)	-
	DUPI 300 mg Q2W	224	122 (54,5)		

Autorzy próby klinicznej wskazali, iż odsetek chorych u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie polegającą na redukcji świądu był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABRO 200 mg OD i wynosił 49,1%, od analogicznego odsetka w ramieniu DUPI 300 mg Q2W, który wynosił - 26,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 2,70 [95%CI: 1,83; 3,98]. Wartość parametru NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza iż lecząc 5 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie w zakresie świądu.

Odpowiedź w zakresie świądu w 12 tygodniu trwania badania wystąpiła u 63,1% chorych stosujących ABRO 200 mg OD oraz odpowiednio u 54,5% pacjentów otrzymujących DUPI 300 mg Q2W.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu w ramieniu ABRO 200 mg wynosiła 13,0 (95% CI:; 10,0, 16,0) dni i była numerycznie niższa niż analogiczna mediana w ramieniu DUPI 300 mg Q2W wynosząca 31,0 (95% CI: 29,0, 57,0) dni.

Wykres 2. Czas do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu: ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)*

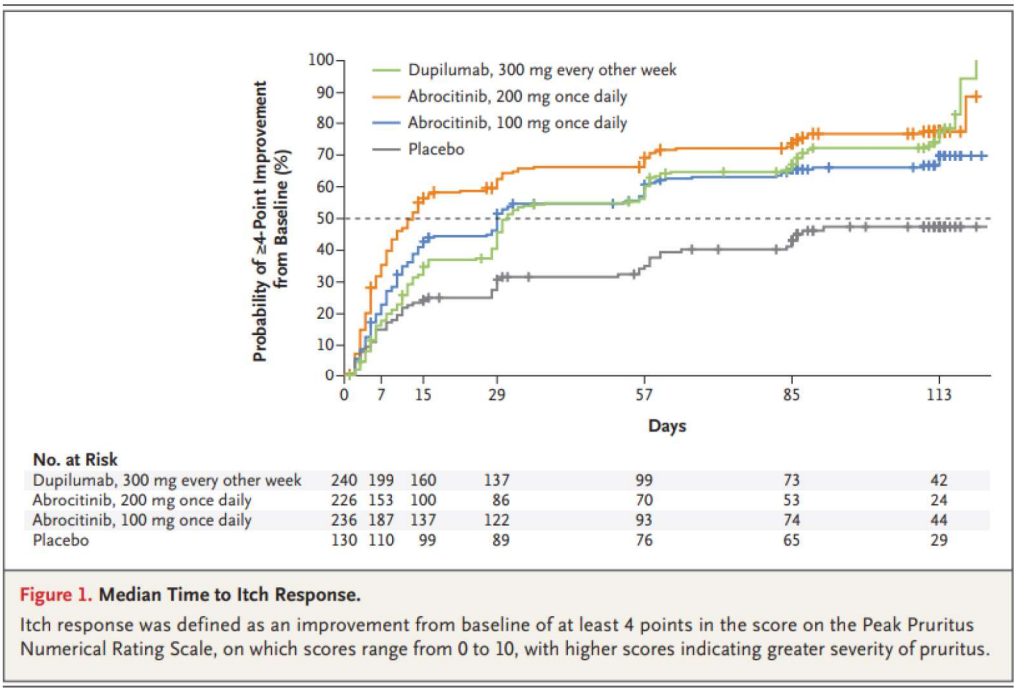


Figure 1. Median Time to Itch Response.
Itch response was defined as an improvement from baseline of at least 4 points in the score on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale, on which scores range from 0 to 10, with higher scores indicating greater severity of pruritus.

5.2.4. Odpowiedź EASI 50, 90 oraz 100

Autorzy badania w ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych dokonali również analizy odpowiedzi EASI-50, EASI-90 oraz EASI-100 w 12 tygodniu trwania badania. Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w załączniku (Rozdział13.3).

Tabela 32. Odpowiedź EASI w 12 tygodniu badania: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c* . *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
12 tydzień					
EASI-50	ABRO 200 mg OD	219	189 (86,3)	1,49 (0,90; 2,45)	-
	DUPI 300 mg Q2W	241	195 (80,9)		

EASI-90	ABRO 200 mg OD	219	101 (46,1)	1,60 (1,10; 2,33)	9 (5; 44)
	DUPI 300 mg Q2W	241	84 (34,9)		
EASI-100	ABRO 200 mg OD	219	27 (12,3)	1,98 (1,03; 3,78)	18 (9; 310)
	DUPI 300 mg Q2W	241	16 (6,6)		

Odsetek chorych u których doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie EASI-50 w 12 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 86,3% w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 80,9% w ramieniu DUPI 300 mg Q2W. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,49 [95%CI: 0,90; 2,45]. Uzyskana różnica pomiędzy interwencjami jest nieistotna statystycznie.

Autorzy próby klinicznej wskazali, iż odsetek chorych u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie EASI-90 w 12 tygodniu leczenia był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABRO 200 mg OD i wynosił 46,1%, od analogicznego odsetka w ramieniu DUPI 300 mg Q2W, który wynosił – 34,9%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,60 [95%CI: 1,10; 2,33]. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 44), co oznacza iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-90.

Analogicznie odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie EASI-100 w 12 tygodniu trwania badania, wyniósł dla ramienia ABRO 200 mg OD – 12,3%, natomiast dla ramienia kontrolnego – 6,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,98 [95%CI: 1,03; 3,78]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności. Wartość parametru NNT wynosi 18 (95% CI: 9; 310), co oznacza iż lecząc 18 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie EASI-100.

5.2.5. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano średnią zmianę liczby punktów w skali SCORAD w 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 33. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)
12 tydzień				
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD	ABRO 200 mg OD	226	-44,9 (bd)	-
	DUPI 300 mg Q2W	241	-39,7 (bd)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Średnia zmiana liczby punktów w skali SCORAD, w 12 tygodniu badania dla ramienia ABRO 200 mg OD w stosunku do wartości wyjściowej była wyższa i wynosiła -44,9 punktów, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -39,7 punktów. Brak odpowiedniej liczby danych uniemożliwił przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej pomiędzy grupami.

5.2.6. Zmiana liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 POEM

W badaniu *JADE COMPARE* analizowano średnią zmianę liczby punktów w skali POEM w 12 tygodniu trwania badania.

Tabela 34. Zmiana liczby punktów w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)
12 tydzień				
Zmiana liczby punktów w skali POEM	ABRO 200 mg OD	226	-12,6 (bd)	-
	DUPI 300 mg Q2W	241	-10,8 (bd)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Średnia zmiana liczby punktów w skali POEM, w 12 tygodniu badania dla ramienia ABRO 200 mg OD wynosiła -12,6 punktów, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -10,8 punktów. Brak odpowiedniej liczby danych uniemożliwił przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej pomiędzy grupami.

W badaniu *JADE COMPARE,* publikacja *Thyssen et al. 2021* analizowano również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 12 oraz 16 tygodniu trwania badania. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy w na początku badania mieli wynik ≥3 w skali POEM.

Tabela 35. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE*) [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
12 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	ABRO 200 mg OD	222	55 (24,8)	2,96 (1,76; 4,99)	7 (5; 13)
	DUPI 300 mg Q2W	240	24 (10)		
16 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	ABRO 200 mg OD	221	47 (21,3)	1,91 (1,15; 3,16)	12 (7; 50)
	DUPI 300 mg Q2W	234	29 (12,4)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 24,8%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 10%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,96 [95%CI: 1,76; 4,99]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95%CI: 5; 13), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <3 w skali POEM.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 punkty w skali POEM w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 21,3%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 12,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,91 [95%CI: 1,15; 3,16]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT wynosi 12 (95%CI: 7; 50) co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <3 w skali POEM.

5.2.7. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 pkt poprawy w skali PtGA [20]

Ocenę ogólnej choroby skóry raportowaną przez pacjentów przedstawiono w skali PtGA (ang. *Patient Global Assessment*). Jest to skala, w której wynik 0 – oznacza brak zmian chorobowych, natomiast wynik 4 – poważne zmiany. W badaniu *JADE COMPARE*, w publikacji *Thyssen et al.* 2022 [20] oceniano dany punkt końcowy w 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 36. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 w skali PtGA: ABRO 200 mg OD *p.o. vs* DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
4 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	60*(26,5)	2,07 (1,30; 3,28)	9 (6; 24)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	36*(14,7)		
8 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	76*(33,8)	1,90 (1,25; 2,87)	8 (5; 23)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	51*(20,9)		
12 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	79*(35,1)	2,23 (1,47; 3,39)	7 (5; 14)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	47*(19,6)		
16 tydzień					
% pacjentów, u który osiągnęli ≥2 w skali PtGA	ABRO 200 mg OD	226^	71*(31,5)	1,72 (1,13; 2,60)	10 (6; 43)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	51*(21,0)		

*Obliczono w oparciu o dostępne dane. ^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 26,5%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 14,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,07 [95%CI: 1,30; 3,28]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 24), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 4 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej ocenie choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których jakość doszło do wystąpienia poprawy w zakresie ogólnej oceny choroby wynoszącej co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 33,8%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 20,9%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,90 [95%CI: 1,25; 2,87]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 23), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 8 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej ocenie choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 35,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 19,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,23 [95%CI: 1,47; 3,39]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 14), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej ocenie choroby w skali PtGA.

Odsetek chorych, u których ogólna ocena choroby poprawiła się o co najmniej 2 punkty w skali PtGA w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 31,5%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 21,0%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,72 [95%CI: 1,13; 2,60]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 43), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w ogólnej ocenie choroby w skali PtGA.

5.2.8. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD [20]

Ocenę symptomów choroby, oceniano w skali PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*). Jest to numeryczna skala, która ocenia symptomy w AZS w ciągu ostatnich 24 godzin poprzedzających pomiar. W badaniu *JADE COMAPRE*, oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy w na początku badania mieli wynik ≥1 w skali PSAAD. Dane wyjściowe analizowano od 1 do 16 tygodnia, lecz przedstawiono tylko dane dla 2, 4, 8, 12 i 16 tygodnia trwania badania.

Tabela 37. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 w skali PSAAD: ABRO 200 mg OD *p.o. vs* DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	163 (74,1)	1,69 (1,13; 52,53)	9 (6; 37)
	DUPI 300 mg Q2W	234	147 (62,8)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	222	183 (82,4)	1,50 (0,95; 2,36)	-
	DUPI 300 mg Q2W	240	182 (75,8)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	185 (84,1)	1,19 (0,73; 1,94)	-
	DUPI 300 mg Q2W	239	195 (81,6)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	221	188 (85,1)	1,20 (0,73; 1,98)	-
	DUPI 300 mg Q2W	236	195 (82,6)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 PSAAD	ABRO 200 mg OD	220	182 (82,7)	1,18 (0,74; 1,90)	-
	DUPI 300 mg Q2W	237	190 (80,2)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 74,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 62,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,69 [95%CI: 1,13; 52,53]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95%CI: 6; 37) co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 2 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik ≥1 w skali PSAAD. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 82,4%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 75,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,50 (95%CI: 0,95; 2,36). Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 82,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 81,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,19 (95%CI: 0,73; 1,94). Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 85,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 82,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,20 [95%CI: 0,73; 1,98]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 pkt w skali PSAAD w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 82,7%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 80,2%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,18 [95%CI: 0,74; 1,90]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

5.2.9. **Ocena świądu w nocy w skali NTIS [20]**

Ocenę świądu w nocy oceniano w skali NTIS (ang. *Night Time Itch Scale*). Jest to numeryczna skala, która ocenia nasilenie świądu w noc poprzedzającą pomiar, punkt 0 oznacza brak świądu, natomiast punkt 10 oznacza najgorszy świąd jaki można sobie wyobrazić (ang. *worst itch imaginable*). W badaniu *JADE COMPARE* oceniano odsetek chorych, u których wystąpiła ≥4-punkowa popawa w stosunku do wartości wyjściowej. Dane analizowano w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 38. Odpowiedź w zakresie świądu w nocy – NTIS, ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	107*(47,3)	2,35 (1,60; 3,45)	6 (4; 10)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	67 (27,6)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	132*(58,6)	1,71 (1,19; 2;47)	8 (5; 24)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	109*(45,2)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	145*(64,1)	1,65 (1,14; 2,39)	9 (5; 32)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	126*(52,0)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	ABRO 200 mg OD	226^	150*(66,3)	1,76 (1,21; 2,56)	8 (5; 22)
	DUPI 300 mg Q2W	242^	128*(52,8)		
16 tydzień					
	ABRO 200 mg OD	226^	145*(64,3)	1,52 (1,05; 2,20)	10 (6; 90)

% pacjentów, którzy osiągnęli ≥4 w skali NTIS	DUPI 300 mg Q2W	242^	131*(54,0)		

*Obliczono w oparciu o dostępne dane. ^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 47,3%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 27,6%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,35 [95%CI: 1,60; 3,45]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 10), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 58,6%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 45,2%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,71 [95%CI: 1,19; 2;47]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 24), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 4 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 64,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 52,0%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,65 [95%CI: 1,14; 2,39]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 32), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 8 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 66,3%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 52,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,76 [95%CI: 1,21; 2,56]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 22), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali NTIS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 64,3%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 54,0%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,52 [95%CI: 1,05; 2,20]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 90), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 16 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w zakresie świądu w nocy w skali NTIS.



[redacted]

5.3. Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)

Oceny jakości życia w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o specyficzną dla chorób skórnych skale *Dermatology Life Quality Index* - DLQI. Autorzy analizowali liczbę i odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 4-punktowa poprawa w jakości życia mierzona wg kwestionariusza DLQI w 12 tygodniu trwania badania. Dane dotyczące punktów końcowych w 2 i 16 tygodniu zaczerpnięto z badania *Thyssen et al. 2022* [20].

Tabela 40. Jakość życia – spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *((JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	221	175 (79,2)	1,82 (1,19; 2,78)	9 (6; 30)
	DUPI 300 mg Q2W	232	157 (67,7)		
12 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	220	190 (86,4)	1,41 (0,85; 2,34)	-
	DUPI 300 mg Q2W	236	193 (81,8)		
16 tydzień					
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt	ABRO 200 mg OD	220	187 (85)	1,13 (0,68; 1,87)	-
	DUPI 300 mg Q2W	229	191 (83,4)		

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 79,2%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 67,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,82 [95%CI: 1,19; 2,78]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 30), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 2 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy w jakości życia mierzonej w skali DLQI.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 86,4%, natomiast dla ramienia kontrolnego – 81,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,41 [95% CI: 0,85; 2,34]. Uzyskany wynik jest nieznamienny statystycznie.

Odsetek chorych, u których jakość życia poprawiła się o co najmniej 4 punkty w skali DLQI w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 85%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 83,4%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,13 [95%CI: 0,68; 1,87]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Tabela 41. Depresja wg skali lęku i depresji - HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				

Depresja (wg skali Lęku i Depresji HADS)	ABRO 200 mg OD	226	-1,6 (-1,9; -1,2)	0,3 (-0,8; 0,2)
	DUPI 300 mg Q2W	241	-1,3 (-1,6; -0,9)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (*Least Mean Square, LSM).*

Ocenę depresji w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o skalę lęku i depresji *Hospital Anxiety and Depression Scale,* HADS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana w ramieniu ABRO 200 mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -1,9; -1,2], natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -1,3 [95% CI: -1,6; -0,9]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła 0,3 pkt (95% CI: -0,8; 0,2) i była nieistotna statystycznie.

Tabela 42. Lęk wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				
Lęk (wg skali lęku i depresji HADS)	ABRO 200 mg OD	226	-1,6 (-2,0; -1,2)	-0,2 (-0,8; 0,3)
	DUPI 300 mg Q2W	241	-1,4 (-1,7; -1,0)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (*Least Mean Square, LSM*).

Ocenę niepokoju w badaniu JADE COMPARE dokonano w oparciu o dokonano w oparciu o skalę lęku i depresji *Hospital Anxiety and Depression Scale,* HADS Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana w ramieniu ABRO 200mg OD wynosiła -1,6 [95% CI: -2,0; -1,2], natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -1,4 [95% CI: -1,7; -1,0]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła –0,2 pkt (95% CI: -0,8; 0,3) i była nieistotna statystycznie.

Dodatkowo w analizie *post hoc Thyssen et al. 2022* [20] oceniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy na początku badania mieli wynik ≥8 w skali HADS, osobno w zakresie lęku i depresji. Dane analizowano w 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 43. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS (lęk i depresja): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS – Lęk	ABRO 200 mg OD	63	36 (57,1)	1,23 (0,58; 2,61)	-
	DUPI 300 mg Q2W	48	25 (52,1)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Depresja	ABRO 200 mg OD	42	31 (73,8)	1,53 (0,58; 4,00)	-
	DUPI 300 mg Q2W	37	24 (64,9)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS – Lęk	ABRO 200 mg OD	64	34 (53,1)	1,18 (0,55; 2,54)	-
	DUPI 300 mg Q2W	45	22 (48,9)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Depresja	ABRO 200 mg OD	42	28 (66,7)	1,00 (0,39; 2,57)	-
	DUPI 300 mg Q2W	36	24 (66,7)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie lęku w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 57,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 52,1%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,23 [95%CI: 0,58; 2,61]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie depresji w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 73,8%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 64,9%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,53 [95%CI: 0,58; 4,00]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie lęku w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 53,1%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 48,9%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,18 [95%CI: 0,55; 2,54]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <8 pkt w skali HADS w zakresie depresji w 16 tygodniu trwania badania, wynosił zarówno dla ramienia ABRO 200 mg OD jak i dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 66,7%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,00 [95%CI: 0,39; 2,57]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Tabela 44. Zaburzenia snu (SCORAD, VAS): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI)*	MD (95% CI)*
12 tydzień				
Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	ABRO 200 mg OD	226	-72,2 (-81,7; -62,6)	-4,4 (-17,8; 9,0)
	DUPI 300 mg Q2W	241	-67,7 (-77,1; -58,3)	

* obliczono metodą najmniejszych kwadratów (*Least Mean Square, LSM*).

Ocenę zaburzeń snu w badaniu *JADE COMPARE* dokonano w oparciu o skale SCORAD i VAS. Średnią zmianę po 12 tygodniach badania obliczono za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Średnia zmiana dla ramieniu ABRO 200mg OD wynosiła -72,2 [95%CI: -81,7; -62,6], natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W zmiana ta wynosiła -67,7 [95% CI: -77,1; -58,3]. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosiła -4,4 pkt (95% CI: -17,8; 9,0) i była nieistotna statystycznie.

Dodatkowo w analizie *post hoc Thyssen et al. 2022* [20] oceniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS. Analizę przeprowadzono u pacjentów, którzy na początku badania mieli wynik ≥2 w skali SCORAD i VAS. Dane analizowano w 2, 4, 8, 12 i 16 tygodniu trwania badania.

Tabela 45. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
2 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	209	81 (38,8)	2,00 (1,31; 3,04)	7 (5; 18)
	DUPI 300 mg Q2W	212	51 (24,1)		
4 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	206	113 (54,9)	1,90 (1,29; 2,81)	7 (4; 16)
	DUPI 300 mg Q2W	213	83 (39)		
8 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	208	128 (61,5)	1,37 (0,93; 2,03)	-
	DUPI 300 mg Q2W	210	113 (53,8)		
12 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	202	128 (63,4)	1,11 (0,74; 1,65)	-
	DUPI 300 mg Q2W	205	125 (61)		
16 tydzień					
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	ABRO 200 mg OD	196	134 (68,4)	1,54 (1,01; 2,32)	11 (6; 278)
	DUPI 300 mg Q2W	195	114 (58,5)		

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 2 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 38,8%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 24,1%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 2,00 [95%CI: 1,31; 3,04]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95%CI: 5; 18) co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 2 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <1 w skali SCORAD i VAS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 4 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 54,9%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 39%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,90 [95%CI: 1,29; 2,81]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95%CI: 4; 16) co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 4 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <1 w skali SCORAD i VAS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 8 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 61,5%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 53,8%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,37 [95%CI: 0,93; 2,03]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 12 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 63,4%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 61%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,11 [95%CI: 0,74; 1,65]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg OD – 68,4%, natomiast dla ramienia DUPI 300 mg Q2W – 58,5%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosił 1,54 95%CI: 1,01; 2,32]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 11 (95%CI: 6; 278) co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 16 tygodni jeden dodatkowy pacjent osiągnie wynik <1 w skali SCORAD i VAS.

5.4. **Bezpieczeństwo**

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony ogółem;
- Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu;
- AE prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie AE;
- Poważne AE;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 13.3).

5.4.1. **Zgony**

W badaniu *JADE COMPARE* raportowano liczbę i odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia zgonu.

Tabela 46. Zgony: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Zgon	ABRO 200 mg OD	226	0 (0)	-	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	0 (0)		

Autorzy badania *JADE COMPARE* podali, iż nie odnotowano przypadków zgonu u pacjentów leczonych.

5.4.2. **Przerwanie leczenia ogółem**

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* podano liczbę oraz odsetek chorych, u których nastąpiło przerwanie leczenia ogółem (bez względu na jego przyczynę).

Tabela 47. Przerwanie leczenia ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia ogółem	ABRO 200 mg OD	226	18 (8,0)	1,02 (0,52; 1,99)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	19 (7,9)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których zaraportowano przerwanie leczenia ogółem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 8%, podczas gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 7,9%. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,02 [95%CI: 0,52; 1,99] Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.4.3. Przerwanie leczenia z powodu AE

Autorzy badania *JADE COMPARE* podali liczbę oraz odsetek chorych, u których nastąpiło przerwanie leczenia z powodu AE.

Tabela 48. Przerwanie leczenia z powodu AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu AE	ABRO 200 mg OD	226	8 (3,5)	1,44 (0,49; 4,23)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	6 (2,5)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AE wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 3,5%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 2,5%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,44 [95% CI: 0,49; 4,23]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *JADE COMPARE* podano liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Tabela 49. Ciężkie AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Ciężkie AE (SAE)	ABRO 200 mg OD	226	2 (0,9)	1,07 (0,15; 7,67)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	2 (0,8)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano SAE wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0,9%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 0,8%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 1,07 [95% CI: 0,15; 7,67]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

W pacjentów leczonych ABRO 200 mg odnotowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane, było to wysunięcie dysku międzykręgowego oraz krwotok z macicy. W grupie pacjentów leczonych DUPI 300 mg również odnotowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane, był to uraz łąkotki oraz inwazyjny rak sutka.

5.4.5. Poważne zdarzenia niepożądane

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* zaraportowano liczbę oraz odsetek chorych, u których nastąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Tabela 50. Poważne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Poważne zdarzenia niepożądane	ABRO 200 mg OD	226	4 (1,8)	2,16 (0,39; 11,92)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	2 (0,8)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,8%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 0,8%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 2,16 [95% CI: 0,39; 11,92]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

W pacjentów leczonych ABRO 200 mg odnotowano pięć poważnych zdarzeń niepożądanych. Była to zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi, nudności, wymioty, spadek liczby komórek NK oraz ciąża. W grupie pacjentów leczonych DUPI 300 mg odnotowano dwa poważne zdarzenia niepożądane. Był to inwazyjny rak sutka oraz ciąża.

5.4.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ABRO 200 mg OD	226	10 (4,4)	1,35 (0,52; 3,49)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	8 (3,3)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 4,4%, podczas gdy w ramieniu kontroli - 3,3%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,35 [95% CI: 0,52; 3,49]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

5.4.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z ramion badania.

Tabela 52. AE ogółem: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
AE ogółem	ABRO 200 mg OD	226	140 (61,9)	1,63 (1,13; 2,35)	9 (5; 34)
	DUPI 300 mg Q2W	242	121 (50,0)		

W badaniu *JADE COMPARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których obserwowano zdarzenia niepożądane ogółem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 61,9%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 50%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,63 [95%CI: 1,13; 2,35]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 9 (95% CI: 5; 34), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego.

5.4.8. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W próbie klinicznej *JADE COMPARE* analizowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którejkolwiek z ramion badania.

Tabela 53. Poszczególne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c.* *(JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
Nudności	ABRO 200 mg OD	226	25 (1,1)	4,18 (1,77; 9,86)	13 (8; 28)
	DUPI 300 mg Q2W	242	7 (2,9)		
Zapalenie spojówek	ABRO 200 mg OD	226	3 (1,3)	0,20 (0,06; 0,71)	21 (12; 72)
	DUPI 300 mg Q2W	242	15 (6,2)		
Zapalenie noso-gardzieli	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	0,68 (0,34; 1,33)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	23 (9,5)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	ABRO 200 mg OD	226	9 (4,0)	1,07 (0,42; 2,75)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	9 (3,7)		
Ból głowy	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	1,25 (0,58; 2,69)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	13 (5,4)		
Trądzik (acne)	ABRO 200 mg OD	226	15 (6,6)	5,66 (1,62; 19,83)	19 (11; 53)
	DUPI 300 mg Q2W	242	3 (1,2)		
Infekcja *Herpes zoster*	ABRO 200 mg OD	226	4 (1,8)	9,45 (0,53; 169,07)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	0 (0)		
Trombocytopenia	ABRO 200 mg OD	226	2 (0,9)	5,19 (0,26; 104,35)	-
	DUPI 300 mg Q2W	242	0 (0)		

Autorzy próby klinicznej *JADE COMPARE* podali, iż odsetek chorych, u których występowały nudności wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,1%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 2,9%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 4,18 [95% CI: 1,77; 9,86]. Uzyskana różnica w wielkości efektu jest istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 13 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż lecząc 13 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności.

Odsetek chorych, u których występowało zapalenie spojówek wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,3%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 6,2%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,20 [95% CI: 0,06; 0,71]. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej. Wartość parametru NNT wynosi 21 (95% CI: 12; 72), co oznacza, iż lecząc 21 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zapalenia spojówek.

Odsetek chorych, u których występowało zapalenie noso-gardzieli wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 9,5%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 0,68 [95% CI: 0,34; 1,33]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występowały infekcje górnych dróg oddechowych wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 4%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 3,7%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,07 [95% CI: 0,42; 2,75]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występował ból głowy wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 5,4%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 1,25 [95% CI: 0,58; 2,69]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Odsetek chorych, u których występował trądzik wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 6,6%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 1,2%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 5,66 [95%CI: 1,62; 19,83]. Uzyskana różnica w wielkości efektu jest istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 19 (95% CI: 11; 53), co oznacza, iż lecząc 19 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W przez okres 12 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku trądziku.

Odsetek chorych, u których występowała infekcja *Herpes zoster* wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 1,8%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 0%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 9,45 [95% CI: 0,53; 169,07]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

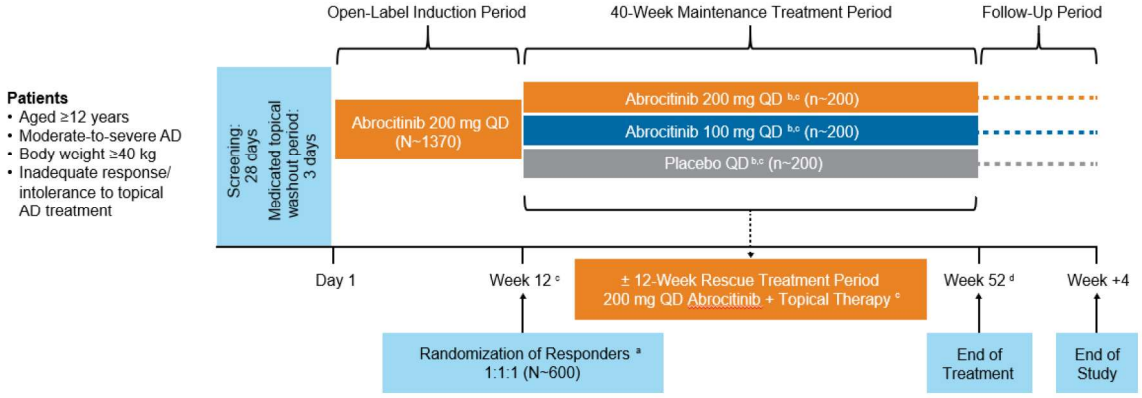
Odsetek chorych, u których występowała trombocytopenia wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0,9%, podczas gdy w ramieniu kontroli – 0%. Obliczona wartość iloraz szans wynosi 5,19 [95% CI: 0,26; 104,35]. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

6. DODATKOWA OCENA DŁUGOTERMINOWEJ SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ABROCYTYNIBU

6.1. **Charakterystyka badania**

Badanie *JADE REGIMEN* [30] jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy. Zostało ono przeprowadzone między czerwcem 2018 r. a październikiem 2020 r. w 21 krajach świata. Celem badania była ocena utrzymania odpowiedzi klinicznej po początkowej odpowiedzi na 12-tygodniowe *open-label* leczenie abrocytynibem w dawce 200 mg, a także zdolność do ponownej odpowiedzi za pomocą abrocytynibu w dawce 200 mg w skojarzeniu z miejscowym leczeniem farmakologicznym u pacjentów po zaostrzeniach. Do badania zostali włączeni pacjenci ≥12 roku życia, ważący ≥40 kg z potwierdzoną diagnozą AZS, (IGA≥3; EASI≥16; z zajęciem ≥10% ciała AZS (BSA) oraz odpowiedzią z zakresie świądu ≥4 (PP-NRS). Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi (w tym myślami/incydentami samobójczymi), a także pacjenci z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi zostali wykluczeni. Badanie składało się z trzech faz. **Pierwsza faza – indukcji**, trwała 12 tygodni, a jej celem było określenie odpowiedzi na abrocytynib w dawce 200 mg. W fazie tej brały udział 1233 osoby. Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź IGA 0/1 (z poprawą stopnia ≥2) i odpowiedzią EASI-75 zostali przydzieleni do drugiej fazy. **Druga faza – podtrzymania**, trwała 40 tygodni. Do tej części badania zakwalifikowano 798 chorych, którzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do trzech grup: abrocytynibu w dawce 200 mg (n=266), 100 mg (n=265) oraz placebo (n=267). Pacjenci, u których zaobserwowano co najmniej 50% utraty początkowej odpowiedzi EASI w 12. tygodniu, z nowym wynikiem IGA ≥2 w okresie podtrzymującym zostali przeniesieni do trzeciej fazy. **Trzecia faza – (leczenia ratunkowego z powodu zaostrzenia)**, trwała 12 tygodni. Do tej fazy zakwalifikowano 44 (16,5%) z 266 pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 200 mg, 105 (39,6%) z 265 z pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 100 mg i 207 (77,5%) z 267 pacjentów w grupie placebo. W fazie tej uczestnicy przyjmowali abrocytynib w dawce 200 mg oraz leczenie miejscowe. Schemat badania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Schemat badania *JADE REGIMEN*



Mediana wieku chorych w fazie indukcji, podtrzymania i zaostrzenia/leczenia ratunkowego? była podobna i wynosiła ok. 29 lat. Odsetek mężczyzn z trzech analizowanych okresach również był podobny i wynosił powyżej 50%. Czas trwania choroby w zależności od fazy badania, trwał od 17,6 do 19,3 lat. Charakterystyka pacjentów obejmowała odpowiedź IGA, EASI, procent zajęcia ciała przez zmiany chorobowe AZS(BSA), odpowiedź w zakresie świądu (PP-NRS), a także pomiary na skalach: PSAAD, SCORAD, DLQI, CDLQI czy POEM. Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów w trzech badanych okresach oraz poszczególnych grupach terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania *JADE REGIMEN*

Charakterystyka wyjściowa pacjentów						
Cecha populacji/parametr		Okres indukcji ABRO 200 mg	Okres podtrzymania			Chorzy z zaostrzeniem choroby ABRO 200 mg + SoC
			ABRO 200 mg	ABRO 100 mg	Placebo	
		N=1233	N=266	N=265	N=267	N=351
Wiek	<18, n (%)	246 (20.0)	47 (17.7)	47 (17.7)	49 (18.4)	64 (18.2)
	Mediana (Q1, Q3)	28.0 (20.0, 41.0)	28.0 (20.0, 42.0)	29.0 (20.0, 41.0)	29.0 (20.0, 40.0)	30.0 (21.0, 41.0)
Mężczyźni, n (%)		684 (55.5)	150 (56.4)	148 (55.8)	141 (52.8)	198 (56.4)
Czas trwania choroby (w latach), mediana (Q1-Q3)		17.6 (9.4, 28.3)	19.5 (9.2, 30.2)	18.4 (10.0, 30.0)	17.6 (9.0, 30.1)	19.3 (10.0, 30.5)
IGA, n (%)	umiarkowane	729 (59.1)	170 (63.9)	161 (60.8)	177 (66.3)	223 (63.5)
	poważne	504 (40.9)	96 (36.1)	104 (39.2)	90 (33.7)	128 (36.5)
EASI, mediana (Q1, Q3)		27.9 (21.0, 37.8)	27.2 (20.7, 35.1)	27.7 (21.3, 36.5)	26.9 (20.6, 37.2)	27.7 (21.3, 37.2)
BSA - % zajęcia powierzchni ciała, mediana (Q1 Q3)		45.5 (31.0, 63.0)	46.0 (31.0, 63.5)	46.0 (29.7, 63.0)	43.0 (30.6, 60.0)	46.2 (31.6, 64.0)
Odpowiedź w zakresie świądu - PP-NRS, mediana (Q1, Q3)		8.0 (6.0, 9.0)	7.5 (6.0, 9.0)	7.0 (6.0, 9.0)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 9.0)
Objawy i ocena symptomów w AZS - PSAAD	N	1143	251	240	248	314
	Mediana (Q1, Q3)	5.5 (3.9, 7.1)	5.2 (3.9, 7.3)	5.3 (4.0, 6.9)	5.5 (3.8, 6.9)	5.3 (3.8, 6.9)
SCORAD	N	1230	266	265	266	350
	Mediana (Q1, Q3)	67.1 (57.7, 77.1)	66.4 (56.8, 75.9)	67.8 (58.5, 75.8)	64.9 (57.4, 76.4)	66.3 (57.6, 76.2)
DLQI	N	965	213	216	210	279
	Mediana (Q1, Q3)	16.0 (12.0, 21.0)	16.0 (12.0, 22.0)	16.0 (11.0, 20.0)	16.0 (12.0, 21.0)	16.0 (12.0, 21.0)
CDLQI	N	235	46	48	46	62
	Mediana (Q1, Q3)	12.0 (8.0, 16.0)	10.0 (7.0, 15.0)	12.0 (8.0, 15.5)	12.5 (8.0, 19.0)	11.0 (7.0, 16.0)
POEM	N	1200	259	264	256	341
	Mediana (Q1, Q3)	21.0 (16.0, 25.0)	21.0 (17.0, 25.0)	20.0 (16.0, 24.0)	21.0 (17.0, 24.0)	21.0 (17.0, 24.0)

6.2. **Ocena skuteczności klinicznej badania**

W badaniu oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej.

- Utrata odpowiedzi wymagająca zastosowania leczenia ratunkowego w okresie podtrzymującym (*flare* - zaostrzenie choroby) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Utrata odpowiedzi IGA 0/1 w okresie podtrzymującym – drugorzędowy punkt końcowy;
- Uzyskanie ponownej odpowiedzi na leczenie EASI-75 u chorych z zaostrzeniem AZS;
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź IGA 0/1, we wszystkich okresach badania – dane w załączniku rozdział 11.6;

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ≥50%, ≥75%, ≥90% i 100% EASI, we wszystkich okresach badania – dane w załączniku rozdział 11.6;
- Odpowiedź PP-NRS ≥4-punktowa poprawa (odpowiedź w zakresie świądu) we wszystkich okresach badania – dane w załączniku rozdział 11.6;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali SCORAD, we wszystkich okresach badania – dane w załączniku rozdział 11.6;

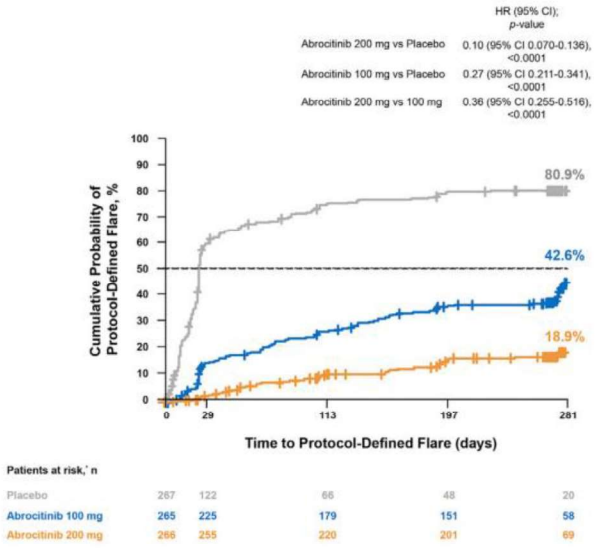
6.2.1. Czas do zaostrzenia choroby (*flare*)

Pod koniec leczenia w fazie podtrzymania, skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby (definiowanego jako co najmniej 50% utrata wyjściowej odpowiedzi EASI uzyskana na koniec 2 tygodniowej fazy indukcji remisji wraz z wskaźnikiem IGA wynoszącym ≥2) w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg wynosiło 18,9% (95%CI: 14,2-24,9), podczas gdy dla grupy placebo analogiczne prawdopodobieństwo wynosiło 80,9% (95%CI: 75,8-85,6). Wartość HR dla porównania z placebo wynosiła 0,10 [95%CI: 0,07; 0,136], *p*<0,0001. Uzyskana różnica w wielkości efektu pomiędzy ABRO w dawce 200 mg dziennie a placebo interwencjami jest istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności oraz wartość *p* (Wykres 4).

Podobnie, dla porównania dawki ABRO wynoszącej 100 mg dziennie versus placebo skumulowane prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby wynosiło odpowiednio 42,6% (95%CI: 36,3-49,5) oraz 80,9% (95%CI: 75,8-85,6). Wartość HR dla porównania z placebo wynosiła 0,27 [95%CI: 0.211-0.341], p<0,0001. Uzyskana różnica w wielkości efektu pomiędzy dawką ABRO wynoszącą 100 mg dziennie a placebo jest istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności oraz wartość *p* (Wykres 4).

Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia (*flare*) w przypadku placebo wynosiła 28 (95% CI: 28; 29) dni, podczas gdy dla ramion stosujących abrocytynib nie została osiągnięta.

Wykres 4. Czas do zaostrzenia choroby (faza randomizowana) – pierwszorzędowy punkt końcowy

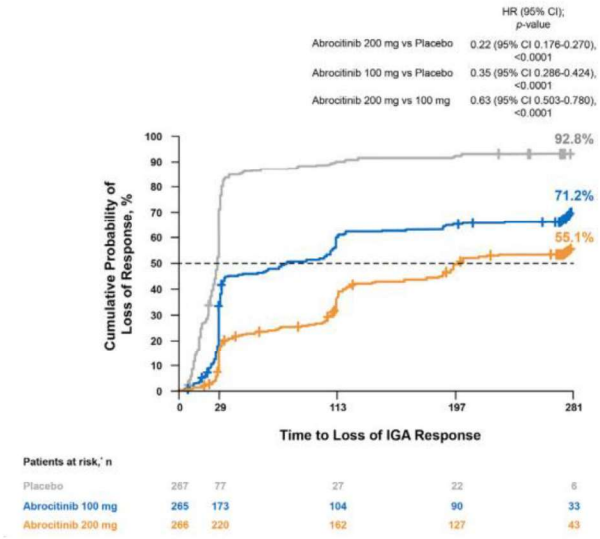


6.2.2. Czas do utraty odpowiedzi IGA

Pod koniec leczenia stosowanego w ramach podtrzymania, skumulowane prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi IGA w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg wynosiło 55,1%, podczas gdy analogiczne prawdopodobieństwo w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiło 92,8%. Wartość HR dla porównania z placebo wynosiła 0.22 [95%CI: 0.176-0.270], p<0.0001.

Podobnie, dla porównania ABRO w dawce 100 mg dziennie skumulowane prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi IGA w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg wynosiło 71,2%, podczas gdy w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiło 92,8%. Wartość HR dla porównania z placebo wynosiła 0.35 [95%CI: 0.286-0.424], p<0.0001. Uzyskana różnica w wielkości efektu pomiędzy obiema dawkami abrocytynibu a placebo interwencjami jest istotna statystycznie, o czym świadczy wartość przedziału ufności oraz wartość *p*.

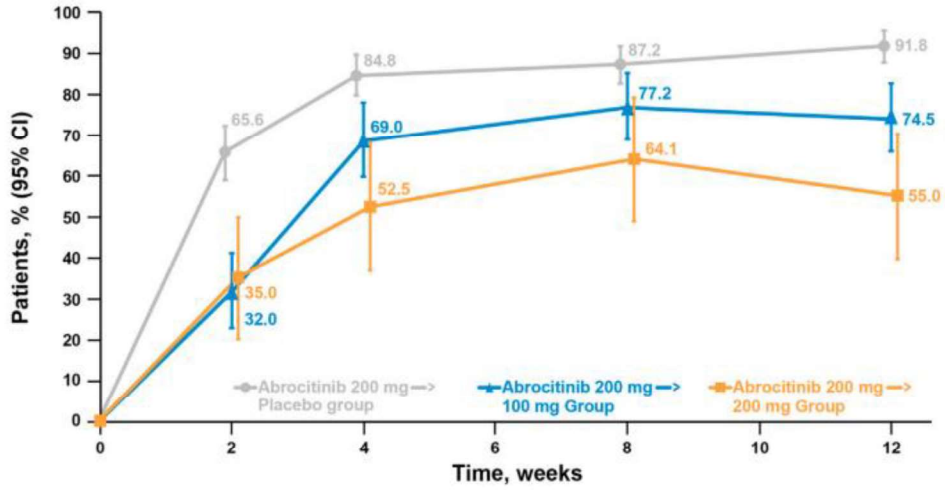
Wykres 5. Czas do utraty odpowiedzi IGA≥2 – drugorzędowy punkt końcowy



6.2.3. Uzyskanie ponownej odpowiedzi na leczenie EASI-75 u pacjentów z zaostrzeniem choroby

Zaostrzenie choroby odnotowano łącznie u 351 pacjentów, w tym 43 (16,2%) pacjentów leczonych wcześniej abrocytynibem w dawce 200 mg, 104 (39,2%) pacjentów leczonych wcześniej abrocytynibem w dawce 100 mg oraz 204 (76,4%) pacjentów przyjmujących wcześniej placebo. Chorzy u których wystąpiło zaostrzenie choroby przyjmowali abrocytynib w dawce 200 mg oraz leczenie miejscowe. Po upływie 12. tygodni ponowną odpowiedź na leczenie EASI-75 uzyskano u 55% pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg dziennie, u 74,5% chorych w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg dziennie oraz wśród 91,8% w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Wykres 6. Odsetek pacjentów, którzy ponownie uzyskali odpowiedź na leczenie EASI-75 wśród chorych z zaostrzeniem AZS



Evaluable Patients, n				
Placebo	192	198	203	196
Abrocitinib 100 mg	100	100	101	102
Abrocitinib 200 mg	40	40	39	40

6.3. Ocena bezpieczeństwa badania

W badaniu oceniano punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa klinicznego.

- Zdarzenia niepożądane (AEs);
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją *System Organ Class (MedDRA)*;

W okresie podtrzymującym uzyskane efekty leczenia mediana (zakres) ekspozycji na lek wynosiła 279 dni (4-347 dni), 273 dni (5-323 dni) i 27 dni (3-318 dni) odpowiednio w grupach abrocytynibu w dawce 200 mg, abrocytynibu w dawce 100 mg oraz placebo. W związku ze zmienną ekspozycją na badany lek, działania niepożądane zostały przedstawione jako wskaźniki zapadalności (IR – ang. *incidence rates*) na 100 pacjento-lat (PY – ang. *person years*). Zdarzenia niepożądane związane w leczeniem, w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg, pojawiały się znacznie częściej w okresie indukcji (41,5%), niż w okresie podtrzymania (34,6%) czy zaostrzenia (27,6%). W okresie podtrzymującym pacjenci leczeni abrocytynibem w dawce 100 mg mieli mniej ciężkich zakażeń, zakażeń *Herpes zoster* niż pacjenci otrzymujący abrocytynib w dawce 200 mg. Poniżej przedstawiono dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w fazie indukcji, podtrzymania oraz wśród chorych, u których doszło do zaostrzenia choroby

Punkty końcowe	Okres indukcji ABRO 200 mg	Okres podtrzymania			Chorzy, u których wystąpiło zaostrzenie choroby ABRO 200 mg + SOC
		ABRO 200 mg	ABRO 100 mg	Placebo	

	N=1233	N=266	N=265	N=267	N=351
Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAE ≥2% pacjentów)	512 (41,5)	92 (34,6)	67 (25,3)	87 (32,6)	97 (27,6)
Całkowita ekspozycja na badany lek (pacjento-lata)	209,36	145,81	130,25	53,31	86,34
Częstość występowania (95% CI)	244,55 (223,82-266,68)	63,10 (50,87-77,38)	51,44 (39,86-65,32)	163,18 (130,70-201,29)	112,34 (91,10-137,05)
Ciężkie zakażenie, n (%)	6 (0,5)	5 (1,9)	2 (0,8)	2 (0,7)	1 (0,3)
Całkowita ekspozycja na badany lek (pacjento-lata)	309,90	183,97	148,97	62,86	107,28
Częstość występowania (95% CI)	1,94 (0,71-4,21)	2,72 (0,88-6,34)	1,34 (0,16-4,85)	3,18 (0,39-11,49)	0,93 (0,02-5,19)
Całkowita ekspozycja na lek (pacjento-lata)	309,54	181,13	148,88	62,37	106,17
Częstość występowania (95% CI)	2,91 (1,33-5,52)	4,97 (2,27-9,43)	1.34 (0,16-4,85)	3,21 (0,39-11,58)	7,54 (3,25-14,85)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	820 (66,5)	168 (63,2)	143 (54,0)	121 (45,3)	189 (53,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	20 (1,6)	13 (4,9)	4 (1,5)	2 (0,7)	4 (1,1)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	38 (3,1)	15 (5,6)	9 (3,4)	15 (5,6)	10 (2,8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	50 (4,1)	16 (6,0)	5 (1,9)	4 (1,5)	6 (1,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia, n (%)	87 (7,1)	32 (12,0)	13 (4,9)	5 (1,9)	25 (7,1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Anemia	4 (0,3)	6 (2,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,9)
Zaburzenia żołądka i jelit					
Ból w górnej części	33 (2,7)	3 (1,1)	2 (0,8)	0 (0)	2 (0,6)
Biegunka	32 (2,6)	1 (0,4)	3 (1,1)	1 (0,4)	2 (0,6)
Nudności	199 (16,1)	8 (3,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	12 (3,4)
Wymioty	42 (3,4)	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	4 (1,1)
Infekcje i infestacje					
Zapalenie mieszków włosowych (*Folliculitis*)	23 (1,9)	3 (1,1)	5 (1,9)	0 (0)	9 (2,6)
Zakażenie *Herpes simplex*	16 (1,3)	7 (2,6)	2 (0,8)	0 (0)	3 (0,9)
Zakażenie *Herpes zoster*	9 (0,7)	8 (3,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	8 (2,3)
Grypa	21 (1,7)	6 (2,3)	5 (1,9)	1 (0,4)	6 (1,7)
Zapalenie noso-gardzieli	77 (6,2)	18 (6,8)	10 (3,8)	5 (1,9)	17 (4,8)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	63 (5,1)	8 (3,0)	8 (3,0)	6 (2,2)	21 (6,0)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych					
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	43 (3,5)	14 (5,3)	6 (2,3)	1 (0,4)	9 (2,6)

Zwiększony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi	11 (0,9)	3 (1,1)	2 (0,8)	0 (0)	7 (2,0)
Zmniejszony poziom hemoglobiny	18 (1,5)	5 (1,9)	2 (0,8)	0 (0)	7 (2,0)
Zaburzenia układu nerwowego					
Zawroty głowy	34 (2,8)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)
Ból głowy	119 (9,7)	7 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	12 (3,4)
Choroby skóry i tkanki podskórnej					
Trądzik (*acne*)	68 (5,5)	8 (3,0)	5 (1,9)	0 (0)	7 (2,0)
Atopowe zapalenie skóry	47 (3,8)	33 (12,4)	51 (19,2)	83 (31,1)	14 (4,0)

7. DŁUGOTERMINOWA OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ ABROCYTYNIBU W POPULACJI PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKĄ POSTACIĄ AZS

7.1. Charakterystyka badania

Badanie *JADE EXTEND* [31] jest trwającym, długoterminowym, rozszerzonym badaniem III fazy, do którego włączono pacjentów, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach klinicznych dla abrocytynibu tj.: *JADE MONO-1*, *JADE MONO-2*, i *JADE COMPARE*. Do badania zostali włączeni pacjenci z postacią umiarkowanego do ciężkiego AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥16), z udokumentowaną niedawną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne terapią miejscową lub wymagali leczenia ogólnego. Łącznie w badaniu wzięło udział 1 116 pacjentów. Odpowiednio 521 oraz 595 pacjentów zostało przydzielonych do terapii abrocytynibem w dawce 200 mg OD oraz 100 mg OD. Mediana wieku w obu ramionach ABRO była taka sama i wynosiła 32 lata. Średni czas trwania atopowego zapalenia skóry wynosił ponad 22 lata. Charakterystyka pacjentów obejmowała stopień nasilenia choroby wg. IGA, EASI, procent zajęcia ciała AZS (BSA), a także ocenę nasilenia świądu (PP-NRS). Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów w dwóch grupach terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania *JADE EXTEND*

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		**ABRO 200 mg OD**	**ABRO 100 mg OD**
Liczebność, N		521	595
Wiek (w latach), mediana (zakres)		32 (12-80)	32 (12-83)
Płeć męska, n (%)		277 (53,2)	340 (57,1)
Czas trwania AZS (w latach), średnia (SD)		22,3 (15)	22,7 (15,2)
% BSA, średnia (SD)		49,5 (23,4)	48,6 (22,8)
IGA, n (%)	3 – umiarkowana	322 (61,8)	384 (64,5)
	4- ciężka	199 (38,2)	211 (35,5)
EASI, średnia (SD)		30,9 (13,2)	29,6 (12,4)
PP-NRS, średnia (SD)		49,5 (23,4)	48,6 (22,8)

Mediana czasu trwania (zakresu) ekspozycji na abrocytynib wyniosła 315 (53-741) dni w ramieniu abrocytynibu w dawce 200 mg oraz 315 (15-756) dni w ramieniu abrocytynibu w dawce 100 mg. W obu ramionach leczenia ok. 70% pacjentów otrzymywało abrocytynib przez ≥36 tygodni, a ok. 45% pacjentów otrzymywało abrocytynib przez ≥48 tygodni. Poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie w danym tygodniu trwania badania.

Tabela 57. Liczba oraz odsetek pacjentów poddanych leczeniu abrocytynibem w badaniu *JADE EXTEND*

Ekspozycja na abrocytynib		
Cecha populacji/parametr	**ABRO 200 mg OD**	**ABRO 100 mg OD**
Liczebność, N	521	595

<12 tygodni, n (%)	2 (0,4)	12 (2)
≥12 tygodni do <24 tygodni, n (%)	58 (11,1)	75 (12,6)
≥24 tygodni do <36 tygodni, n (%)	90 (17,3)	97 (16,3)
≥36 tygodni do 48 tygodni, n (%)	134 (25,7)	146 (24,5)
≥48 tygodni, n (%)	237 (45,5)	265 (44,5)

7.2. **Ocena skuteczności klinicznej badania**

Punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej oceniano w 12, 16, 24, 36 i 48 tygodniu trwania badania.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej:

- wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1);
- wskaźnik odpowiedzi EASI-75;
- wskaźnik odpowiedzi EASI-90;
- odpowiedź w zakresie świądu w skali PP-NRS-4.

W celu oceny punktów końcowych w postaci danych dychotomicznych w przypadku utraty pacjenta z okresu leczenia założono finalnie, iż pacjent nie odpowiedział na leczenie „braku odpowiedzi na leczenie" (ang. *non-responder imputation* - NRI). Dodatkowo wyniki analizy klinicznej zostały przedstawione jako obserwacja rzeczywista (ang. *as observed*). Dotychczas opublikowane jedynie wyniki skuteczności klinicznej abrocytynibu w dawce 200 mg i 100 mg, w 12 oraz 48 tygodniu trwania badania.

Większość analizowanych danych pochodziła z *Reich et al. 2021* [31], chyba że oznaczono inaczej.

Tabela 58. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg OD oraz ABRO 100 mg OD *(JADE EXTEND)* [32]

Punkt końcowy	Sposób oceny wyników	Interwencja	N	n (%)
12 tydzień				
IGA (0,1)	NRI	ABRO 200 mg	511	246 (48,1)
	Wartość rzeczywista		509	246 (48,3)
	NRI	ABRO 100 mg	590	202 (34,2)
	Wartość rzeczywista		582	202 (34,7)
EASI-75	NRI	ABRO 200 mg	511	368 (72)
	Wartość rzeczywista		509	368 (72,3)
	NRI	ABRO 100 mg	591	329 (55,7)
	Wartość rzeczywista		583	329 (56,4)
EASI-90	NRI	ABRO 200 mg	511	236 (46,2)
	Wartość rzeczywista		509	236 (46,4)
	NRI	ABRO 100 mg	591	187 (31,6)
	Wartość rzeczywista		583	187 (32,1)
PP-NRS-4	NRI	ABRO 200 mg	488	309 (63,3)
	Wartość rzeczywista		485	309 (63,7)

	NRI	ABRO 100 mg	548	271 (49,5)
	Wartość rzeczywista		540	271 (50,2)
48 tydzień				
IGA (0,1)	NRI	ABRO 200 mg	332	131 (39,5)
	Wartość rzeczywista		250	131 (52,4)
	NRI	ABRO 100 mg	388	113 (29,1)
	Wartość rzeczywista		287	113 (39,4)
EASI-75	NRI	ABRO 200 mg	334	206 (61,7)
	Wartość rzeczywista		252	206 (81,7)
	NRI	ABRO 100 mg	390	193 (49,5)
	Wartość rzeczywista		289	193 (66,8)
EASI-90	NRI	ABRO 200 mg	334	136 (40,7)
	Wartość rzeczywista		252	136 (54)
	NRI	ABRO 100 mg	390	114 (29,2)
	Wartość rzeczywista		289	114 (39,4)
PP-NRS-4	NRI	ABRO 200 mg	328	167 (50,9)
	Wartość rzeczywista		246	167 (67,9)
	NRI	ABRO 100 mg	380	143 (37,6)
	Wartość rzeczywista		280	143 (51,1)

Ponad połowa pacjentów leczonych abrocytynibem, którzy osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12. tygodniu, utrzymała tę odpowiedź długoterminowo, do 48 tygodnia. Skuteczność ta utrzymywała się w obu grupach terapeutycznych, jednak wyższą odpowiedź osiągali pacjenci leczeni abrocytynibem w dawce 200 mg.

Tabela 59. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg *OD* oraz ABRO 100 mg OD *w* 48 tygodniu, u pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12 tygodniu *(JADE EXTEND)* [31], [32]

Punkt końcowy	Sposób oceny wyników	Interwencja	N	n (%)
48 tydzień				
IGA (0,1)	NRI	ABRO 200 mg	136	78 (57,4)
	Wartość rzeczywista		112	78 (69,6)*
	NRI	ABRO 100 mg	92	49 (53,3)
	Wartość rzeczywista		82	49 (59,8)*
EASI-75	NRI	ABRO 200 mg	208	147 (70,7)
	Wartość rzeczywista		169	147 (87)*
	NRI	ABRO 100 mg	153	106 (69,3)
	Wartość rzeczywista		134	106 (79,1)*
PP-NRS-4	NRI	ABRO 200 mg	168	116 (69)
	Wartość rzeczywista		140	116 (82,9)*

	NRI	ABRO 100 mg	122	63 (51,6)
	Wartość rzeczywista		101	63 (62,4)*

*Wartości te obliczono na podstawie dostępnych danych

Znaczna część pacjentów, która nie osiągnęła punktów końcowych dotyczących skuteczności w 12 tygodniu leczenia, osiągnęła te punkty końcowe później, w 24 i 48 tygodniu. Pacjenci leczeni abrocytynibem w wyższej dawce, 200 mg utrzymywali lepsze długoterminowe wyniki końcowe w zakresie skuteczności.

Tabela 60. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg OD oraz ABRO 100 mg OD w 24 i 48 tygodniu, u pacjentów, którzy nie osiągnęli punktów końcowych dotyczących skuteczności w 12 tygodniu *(JADE EXTEND)*

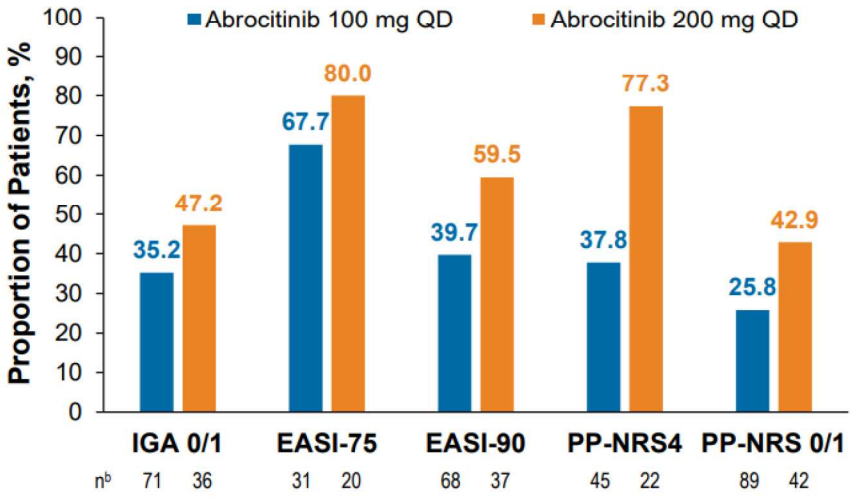
Punkt końcowy	Sposób oceny wyników	Interwencja	N	n (%)
24 tydzień				
IGA (0,1)	NRI	ABRO 200 mg	221	59 (26,7)
	Wartość rzeczywista		207	(28,5)*
	NRI	ABRO 100 mg	290	65 (22,4)
	Wartość rzeczywista		263	(24,7)*
EASI-75	NRI	ABRO 200 mg	126	68 (54)
	Wartość rzeczywista		116	(58,6)*
	NRI	ABRO 100 mg	203	91 (44,8)
	Wartość rzeczywista		182	(50)*
PP-NRS-4	NRI	ABRO 200 mg	138	57 (41,3)
	Wartość rzeczywista		131	(43,5)*
	NRI	ABRO 100 mg	195	63 (32,3)
	Wartość rzeczywista		177	(35,6)*
48 tydzień				
IGA (0,1)	NRI	ABRO 200 mg	172	47 (27,3)
	Wartość rzeczywista		124	47 (37,9)*
	NRI	ABRO 100 mg	224	49 (21,9)
	Wartość rzeczywista		161	49 (30,4)*
EASI-75	NRI	ABRO 200 mg	101	48 (47,5)
	Wartość rzeczywista		68	48 (70,6)*
	NRI	ABRO 100 mg	165	58 (35,2)
	Wartość rzeczywista		111	58 (52,3)*
PP-NRS-4	NRI	ABRO 200 mg	101	31 (30,7)
	Wartość rzeczywista		70	31 (44,3)*
	NRI	ABRO 100 mg	142	38 (26,8)
	Wartość rzeczywista		99	38 (38,4)*

*Wartości te obliczono na podstawie dostępnych danych

7.2.1. Dodatkowa ocena skuteczności w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej dupilumabem [33]

Znaczna część pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie dupilumabem prowadzone głównie w ramach badania *JADE* COMPARE, która w okresie 16 tygodni trwania badania nie osiągnęła odpowiedzi na leczenie (ang. *nonresponders)* w wyniku otrzymanego leczenia abrocytynibem osiągnęła odpowiedź na leczenie (IGA (0,1), EASI-75, EASI-90, PP-NRS4 oraz PP-NRS 0/1). Szczególnie wysoki odsetek (42,9%-80%) odpowiedzi na leczenie wystąpił w grupie terapeutycznej przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg.

Wykres 7. Skuteczność ABRO 100 mg OD oraz ABRO 200 mg OD w 12. tygodniu wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie dupilumabem (*JADE EXTEND*) [33]



8. PORÓWNAWCZA OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ABROCYTYNIBU W DAWCE 200 MG OD VS DUPILUMABU W DAWCE 300 MG Q2W SC WŚRÓD DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKIEJ POSTACIĄ AZS

8.1. Charakterystyka badania

Badanie *JADE DARE* [34] jest niedawno zakończonym, nieopublikowanym, wieloośrodkowym, randomizowanym (1:1), podwójnie zaślepionym, *double-dummy*, aktywnie kontrolowanym *head-to-head* badaniem IIIb fazy. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa abrocytynibu w porównaniu do dupilumabu. Do badania zostali włączeni pacjenci >18 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥16), mieli udokumentowaną niedawną historię niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczną terapią miejscową lub wymagali leczenia ogólnego. Pacjenci z ostrymi lub przewlekłymi chorobami, zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej czy wcześniejszym leczeniem inhibitorami JAK lub antagonistami IL-4 lub IL-13 zostali wykluczeni z analizy. Abrocytynib był podawany doustnie w dawce 200 mg raz na dobę, natomiast dupilumab był podawany podskórnie w dawce 300 mg, raz na dwa tygodnie (dawka wysycająca 600 mg). Wszyscy pacjenci w okresie leczenia mogli stosować terapię miejscową w tym produkty lecznicze zawierające miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny oraz inhibitory PDE-4. Badanie trwało 26 tygodni + 4 tygodnie *follow up*. Do badania włączono łącznie 727 pacjentów, w tym 362 w grupie leczonej abrocytynibem oraz 365 w grupie leczonej dupilumabem. W populacji włączonej do badania średni wynik (SD) na skali EASI wynosił 28,1 (11,7), natomiast średni wynik (SD) na skali PP-NRS wynosił 7,4 (1,6). W badaniu 60% pacjentów miało umiarkowaną postać choroby, natomiast 40% - ciężką.

8.2. Ocena skuteczności klinicznej badania

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej:

- Całkowita odpowiedź EASI-100;
- Całkowita odpowiedź IGA 0;
- Odpowiedź PP-NRS-4;
- Mediana czasu do odpowiedzi PP-NRS;
- Odpowiedź w zakresie ostrej reakcji na świąd (PP-NRS 0/1);
- Odpowiedź EASI-90 [36];
- Uzyskanie jednoczesnej odpowiedzi w zakresie 3 punktów końcowych (EASI-90%, PP-NRS<2, DLQI<2);
- Odpowiedź w zakresie łączonego punktu: EASI-90 + PP-NRS 0/1;
- Zmiana liczby punktów w skali POEM;
- Ocena jakości życia w skali DLQI;

Analizę skuteczności wykonano u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Jeśli pacjent wycofał się z badania lub zastosował terapię ratunkową, był taktowany jako *nonresponder.* Wartości *p* obliczono metodą Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowaną o wyjściową ciężkość choroby.

Większość analizowanych danych pochodziła z *Reich et al. 2021* [34], chyba że oznaczono inaczej.

8.2.1. Skuteczność kliniczna w zakresie całkowitej odpowiedzi – EASI-100 i IGA 0

Całkowita odpowiedź (EASI-100, IGA 0) została zdefiniowana jako całkowity zanik zmian chorobowych. Oba punkty końcowe oceniano w 2, 4, 8, 12, 16, 20 oraz 26 tygodniu trwania badania.

Tabela 61. Skuteczność kliniczna w zakresie całkowitej odpowiedzi – IGA 0 oraz EASI-100, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*)

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik (%)	Wartość *p*
2 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	1,9	ns
	DUPI 300 mg Q2W	0,8	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	2,2	ns
	DUPI 300 mg Q2W	0,8	
4 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	7,6	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	2,5	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	8,2	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	2,5	
8 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	12,7	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	3,6	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	14,4	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	4,1	
12 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	15,6	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	5,5	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	17,0	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	5,5	
16 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	19,6	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	9,2	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	20,7	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	10,0	
20 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	20,8	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	12,4	
IGA 0	ABRO 200 mg OD	21,7	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	12,9	
26 tydzień			
EASI-100	ABRO 200 mg OD	22,7	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	13,9	

IGA 0	ABRO 200 mg OD	23,9	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	14,1	

Pacjenci poddali leczeniu ABRO w dawce 200 mg OD w porównaniu z chorymi przyjmującymi DUPI w dawce 300 mg Q2W S.C. istotnie statystycznie częściej doświadczali wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako IGA 0 oraz EASI 100 (całkowity zanik zmian skórnych), niezależnie od okresu trwania badania.

8.2.2. Skuteczność kliniczna w zakresie świądu – PP-NRS-4 oraz mediana czasu do odpowiedzi PP-NRS

W badaniu *JADE DARE* analizowano medianę czasu do odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS) oraz odpowiedź w skali PP-NRS-4 w 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 26 tygodniu trwania badania. Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.3).

Tabela 62. Skuteczność kliniczna w zakresie świądu – PP-NRS-4 oraz mediana czasu do odpowiedzi PP-NRS, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*)

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	Wartość *p*
Czas do odpowiedzi PP-NRS (w dniach), mediana (95%CI)	ABRO 200 mg OD	11 (9-14)	0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	25 (21-30)	
2 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	48,2	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	25,5	
4 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	58,1	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	40,8	
8 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	65,8	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	52,7	
12 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	66,0	-
	DUPI 300 mg Q2W	61,5	
16 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	67,2	-
	DUPI 300 mg Q2W	63,6	
20 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	65,3	-
	DUPI 300 mg Q2W	63,2	
26 tydzień			
PP-NRS-4	ABRO 200 mg OD	68,1	-
	DUPI 300 mg Q2W	63,1	

Pacjenci leczeni abrocytynibem znacznie szybciej osiągali poprawę w zakresie świądu w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem. Zaraportowana przez autorów badania mediana czasu do uzyskania odpowiedzi w zakresie świądu wynosiła dla ramienia ABRO 200 mg OD – 11 dni, podczas gdy dla ramienia DUPI 300 mg Q2W S.C. -25 dni (p<0,0001). Odpowiedź PP-NRS również była znacząco wyższa w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem, lecz istotność statystyczna występowała tylko w pierwszych tygodniach trwania leczenia (2, 4 i 8 tygodniu).

8.2.1. Uzyskanie jednoczesnej odpowiedzi w zakresie 3 punktów końcowych (EASI-90%, PP-NRS<2, DLQI<2)

W analizie *post hoc* wykorzystano dane z *JADE DARE* [37], oceniano również odsetek pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź w zakresie trzech punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2. Dodatkowo oceniono również odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w zakresie co najmniej dwóch z trzech analizowanych punktów końcowych, a także odpowiedź w zakresie dwóch lub trzech punktów końcowych (warianty: EASI-90 + PP-NRS <2 ± DLQI <2; EASI-90 + DLQI <2 ± PP-NRS <2; PP-NRS <2 + DLQI <2 ± EASI-90). Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności klinicznej.

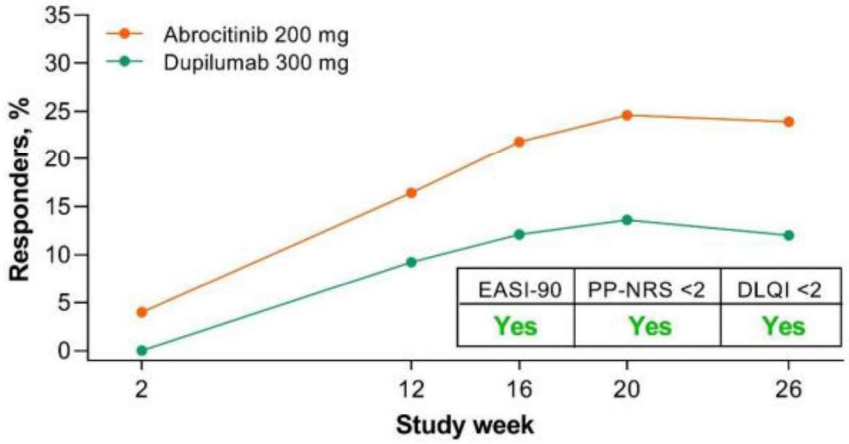
Tabela 63. Skuteczność kliniczna w zakresie EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W S.C. (*JADE DARE*) [37]

Punkt końcowy (%)	Interwencja	Wynik (%)
2 tydzień		
Uzyskanie co najmniej dwóch z trzech analizowanych punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	13
	DUPI 300 mg Q2W	3
Uzyskanie odpowiedzi w zakresie dwóch lub trzech analizowanych punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	5-9
	DUPI 300 mg Q2W	0-2
Uzyskanie jednoczesnej odpowiedzi w zakresie trzech punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	4
	DUPI 300 mg Q2W	0
26 tydzień		
Uzyskanie co najmniej dwóch z trzech analizowanych punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	44
	DUPI 300 mg Q2W	33
Uzyskanie odpowiedzi w zakresie dwóch lub trzech analizowanych punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	27-33
	DUPI 300 mg Q2W	17-22
Uzyskanie jednoczesnej odpowiedzi w zakresie trzech punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2	ABRO 200 mg OD	24
	DUPI 300 mg Q2W	12

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dwie lub trzy odpowiedzi z analizowanych punktów końcowych był wyższy u pacjentów leczonych ABRO w porównaniu do pacjentów leczonych DUPI, niezależnie od kombinacji domen.

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczeni abrocytynibem mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 2 z 3 analizowanych punktów końcowych: EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2, zarówno w 2 jak i 26 tygodniu trwania badania.

Wykres 8. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli jednoczesną odpowiedź w zakresie 3 analizowanych punktów końcowych: EASI-90%, PP-NRS<2, DLQI<2, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W S.C. (*JADE DARE*) [37]



W 26. tygodniu dwukrotnie więcej pacjentów (24% vs 12%) leczonych ABRO osiągnęło wszystkie 3 analizowane punkty końcowe w porównaniu do pacjentów leczonych DUPI.

8.2.2. Skuteczność kliniczna w zakresie szczytowej odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS 0/1), EASI-90 oraz złożonego punktu końcowego (EASI-90 + PP-NRS 0/1)

W badaniu *JADE DARE* analizowano skuteczność kliniczną w zakresie szczytowej odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS 0/1), EASI-90, a także złożonego punktu końcowego tj. EASI-90 + PP-NRS 0/1. Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.3). Oba punkty końcowe oceniono w 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniu trwania badania.

Tabela 64. Skuteczność kliniczna w zakresie PP-NRS 0/1, EASI-90 oraz EASI-90 + PP-NRS 0/1, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W S.C. (*JADE DARE*)

Punkt końcowy (%)	Interwencja	Wynik (%)	Wartość *p*
2 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	17,1	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	4,7	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	11,6	ns
	DUPI 300 mg Q2W	7,2	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	5,8	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	1,1	
4 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	28,0	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	11,3	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	28,5	<0,001
	DUPI 300 mg Q2W	14,6	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	12,1	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	4,7	
8 tydzień			

PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	34,5	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	20,8	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	45,4	-
	DUPI 300 mg Q2W	25,4	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	20,8	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	9,4	
12 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	37,4	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	24,9	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	47,6	-
	DUPI 300 mg Q2W	33,6	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	23,7	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	15,4	
16 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	35,9	<0,05
	DUPI 300 mg Q2W	27,2	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	54,3	<0,001
	DUPI 300 mg Q2W	41,9	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	27,5	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	17,2	
20 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	38,4	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	26,8	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	58,4	-
	DUPI 300 mg Q2W	45,7	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	31,5	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	19,3	
24 tydzień			
PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	38,7	<0,05
	DUPI 300 mg Q2W	31,3	
EASI-90, %*	ABRO 200 mg OD	54,6	-
	DUPI 300 mg Q2W	47,6	
EASI-90 + PP-NRS 0/1, %	ABRO 200 mg OD	31,0	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	21,9	

*Dane pochodzą z *Reich et al. 2021* [36]

Skuteczność kliniczna w zakresie szczytowej odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS 0/1) oraz EASI-90 + PP-NRS 0/1 była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w dawce 200 mg OD w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg Q2W S.C. Wskaźniki odpowiedzi EASI-90 w 4. tygodniu i 16. tygodniu były istotnie wyższe w grupie abrocytynibu w porównaniu z grupą dupilumabu.

8.2.3. Skuteczność kliniczna w skali POEM [36]

Autorzy badania przedstawili średnią liczbę punktów w skali POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*), czyli miarę nasilenia AZS oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <3 w skali POEM. Wynik na skali POEM <3 został zdefiniowany jako całkowity lub prawie całkowity zanik zmian chorobowych. Oba punkty końcowe analizowano w 0, 12, 16 i 26 tygodniu badania.

Tabela 65. Średnia wartość liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 pkt w skali POEM, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36]

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	Wartość *p*
0 tydzień			
POEM, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	20,4	-
	DUPI 300 mg Q2W	20,9	
POEM <3, %	ABRO 200 mg OD	0	-
	DUPI 300 mg Q2W	0	
12 tydzień			
POEM, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	6,3	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	8,1	
POEM <3, %	ABRO 200 mg OD	30,6	0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	16,9	
16 tydzień			
POEM, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	6,3	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	7,9	
POEM <3, %	ABRO 200 mg OD	29,4	0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	15,3	
26 tydzień			
POEM, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	6,7	-
	DUPI 300 mg Q2W	7,3	
POEM <3, %	ABRO 200 mg OD	30,6	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	19,2	

Odsetek pacjentów osiągających wynik <3 w skali POEM był istotnie wyższy u pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg OD w porównaniu do pacjentów przyjmujących dupilumab w dawce 300 mg Q2W SC, we wszystkich analizowanych okresach trwania badania ($p<0,05$).

8.2.4. Ocena jakości życia w skali DLQI [36]

Oceny jakości życia w badaniu *JADE DARE* dokonano w oparciu o specyficzną dla chorób skórnych skalę *Dermatology Life Quality Index* - DLQI. Autorzy analizowali odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 4-punktowa poprawa w jakości życia mierzona wg kwestionariusza DLQI. Analizowano również odsetek pacjentów z wynikiem DLQI równym 0 lub 1 w każdej grupie terapeutycznej, u pacjentów z wyjściowymi wynikami DLQI ≥2. Oba punkty końcowe oceniano w 0, 2, 12, 16, 20 oraz 26 tygodniu trwania badania.

Tabela 66. Ocena jakości życia w skali DLQI, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36]

Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	Wartość *p*
0 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	14,0	-
	DUPI 300 mg Q2W	14,2	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	0	-
	DUPI 300 mg Q2W	0	
2 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	5,5	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	7,5	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	22,9	<0,0001
	DUPI 300 mg Q2W	6,4	
12 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	3,4	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	4,4	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	35,5	-
	DUPI 300 mg Q2W	30,6	
16 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	3,3	<0,05
	DUPI 300 mg Q2W	4,1	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	41,5	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	29,9	
20 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	3,3	<0,05
	DUPI 300 mg Q2W	4,0	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	43,6	<0,01
	DUPI 300 mg Q2W	33,1	
26 tydzień			
DLQI, LSM, średnia (95%CI)	ABRO 200 mg OD	3,8	-
	DUPI 300 mg Q2W	4,1	
DLQI 0/1, %	ABRO 200 mg OD	39,6	<0,05
	DUPI 300 mg Q2W	31,8	

Jakość życia wyrażona w skali DLQI była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w dawce 200 mg OD w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg OD Q2W SC, w 2, 12, 16 i 20 tygodniu trwania badania. Również odsetek pacjentów osiągających wynik 0 lub 1 w skali POEM był istotnie wyższy u pacjentów leczonych abrocytynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących dupilumab, w 2, 16, 20 oraz 26 tygodniu trwania badania.

8.3. **Ocena bezpieczeństwa badania [36]**

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane nasilające się lub pojawiające w trakcie leczenia (TEAE);
- ciężkie zdarzenia niepożądane nasilające się lub pojawiające w trakcie leczenia (TEAE);
- poważne zdarzenia niepożądane nasilające się lub pojawiające w trakcie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- najczęściej zgłaszane TEAE (≥5% pacjentów w dowolnej grupie).

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36]

Punkt końcowy, n (%)	ABRO 200 mg OD	DUPI 300 mg Q2W	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	N=362	N=365		
Zgony niezwiązane z leczeniem[##]	2 (0,6)[#]	0	5,04 (0,24; 104,92)	-
Zgony związane z leczeniem[**]	0	1 (0,3)[#]	0,33 (0,01; 8,25)	-
TEAE ogółem	268 (74)	239 (65)	**1,50 (1,09; 2,07)**	**12 (7; 54)**
Ciężkie TEAE	6 (2)	6 (2)	1,01 (0,32; 3,16)	-
Poważne TEAE[*]	11 (3)	8 (2)	1,40 (0,56; 3,52)	-
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	12 (3)	9 (3)	1,36 (0,56; 3,26)	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia[^]	0 (0)	1 (0,3)	0,33 (0,01; 8,25)	-
Najczęściej zgłaszane TEAE (występujące u ≥5% pacjentów w dowolnej grupie)				
Nudności[&]	70 (19)	8 (2)	**10,70 (5,07; 22,59)**	**6 (5; 8)**
Ból głowy	47 (13)	24 (7)	**2,12 (1,27; 3,55)**	**16 (10; 48)**
Trądzik	46 (13)	10 (3)	**5,17 (2,57; 10,41)**	**11 (8; 17)**
Zapalenie spojówek[$]	8 (2)	35 (10)	**0,21 (0,10; 0,47)**	**14 (-10; 25)**

[#] Wartości te obliczono na podstawie dostępnych danych. [*] Zdarzenie niepożądane uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności. Kategoria 'poważne zdarzenie' jest używana do oceny intensywności zdarzenia, a zarówno TEAE, jak i ciężkie TEAE można zakwalifikować do 'poważnego zdarzenia'.[^] Zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia dupilumabem była łagodna suchość oczu od 19. dnia badania.[&] Badany lek doustny miał być połykany w całości, z pożywieniem lub bez, z wyjątkiem wizyt w ramach badania, które wymagały poszczenia. U uczestników, u których wystąpiły nudności, rozważono podawanie leków doustnych z pokarmem.[$] Zgodnie z protokołem badania we wszystkich przypadkach trądziku, zapalenia spojówek, *herpes zoster* i zapalenia mieszków włosowych wymagane było zebranie dodatkowych informacji.[##] Przyczyny zgonów: 1 pacjent zmarł na COVID-19, 1 pacjent zmarł z powodu zatrzymania krążenia i krwotoku śródczaszkowego. [**]1 pacjent rozwinął rabdomiolizę (rozpad komórek mięśniowych).

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano zgony niezwiązane z leczeniem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0,6%, podczas gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 0%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 5,04 [95%CI: 0,24; 104,92]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano zgony związane z leczeniem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0%, podczas gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 0,3%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 0,33 [95%CI: 0,01; 8,25]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 74%, podczas, gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 65%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,50 [95%CI: 1,09; 2,07]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 12 (95%CI: 7; 54) co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów ABRO 200 mg

OD zamiast DUPI 300 mg Q2W dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz DUPI 300 mg Q2W – po 2%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,01 [95%CI: 0,32; 3,16]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 3%, podczas gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 2%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,40 [95%CI: 0,56; 3,52]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania udziału w badaniu wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD oraz 300 mg Q2W – po 3%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 1,36 [95%CI: 0,56; 3,26]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 0%, podczas gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 0,3%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 0,33 [95%CI: 0,01; 8,25]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była nieistotna statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach terapeutycznych były: nudności, ból głowy, trądzik oraz zapalenie spojówek.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 19%, podczas, gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 2%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 10,70 [95%CI: 5,07; 22,59]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 6 (95%CI: 5; 8), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 13%, podczas, gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 7%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 2,12 [95%CI: 1,27; 3,55]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 16 (95%CI: 10; 48) co oznacza, iż lecząc 16 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu głowy.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił trądzik wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 13%, podczas, gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 3%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 5,17 [95%CI: 2,57; 10,41]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNH wynosi 11 (95%CI: 8; 17), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia trądziku.

W badaniu *JADE DARE* podano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie spojówek wynosił w ramieniu ABRO 200 mg OD – 2%, podczas, gdy w ramieniu DUPI 300 mg Q2W – 10%. Obliczona wartość ilorazu szans wynosi 0,21 [95%CI: 0,10; 0,47]. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi -14 (95%CI: -25; -10), co oznacza, iż lecząc 14 pacjentów ABRO 200 mg OD zamiast DUPI 300 mg Q2W unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zapalenia spojówek.

9. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO CIBINQO®

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Cibinqo® w terapii pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [40] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Cibinqo® biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa terapii.

9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Cibinqo®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [40] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Cibinqo ®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (http://www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (http://www.fda.gov), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl/] oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*. Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 30 marca 2022 r.

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane Library*.

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Cibinqo [52].

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Cibinqo® [52] (ostatnia aktualizacja: 30.04.2022 r.)

Działania niepożądane oceniano u 3 128 pacjentów otrzymujących abrocytynib w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, co odpowiada 2089 pacjento-latom ekspozycji. U 994 pacjentów czas trwania ekspozycji wynosił co najmniej 48 tygodni. W celu oceny bezpieczeństwa abrocytynibu w porównaniu z placebo, na okres nieprzekraczający 16 tygodni zintegrowano dane z pięciu badań klinicznych z grupą kontrolną placebo (703 pacjentów otrzymywało dawkę abrocytynibu 100 mg raz na dobę, 684 dawkę abrocytynibu 200 mg raz na dobę, podczas gdy 438 chorych przyjęło placebo).

W tabeli poniżej zostały wymienione działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono uwzględniając następujący podział: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie

każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 68. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych^ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cibinqo® do obrotu w oparciu o ChPL [52].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Opryszczka zwykła*		X	
	Półpasiec**		X	
	Zapalenie płuc			X
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość			X
	Limfopenia			X
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia^			X
Zaburzenia układu Nerwowego	Ból głowy		X	
	Zawroty głowy		X	
Zaburzenia naczyniowe	Zdarzenia zakrzepowe, w tym zatorowość płucna ^^			X
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	X		
	Wymioty		X	
	Ból w nadbrzuszu		X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik		X	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej > 5 × GGN#		X	

* w tym opryszczka jamy ustnej, opryszczka oczna, opryszczka narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry. ** w tym półpasiec oczny. ^ w tym dyslipidemia i hipercholesterolemia. ^^ w tym zakrzepica żył głębokich. # w tym zmiany wykryte w badaniach laboratoryjnych.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: nudności (15,1%), ból głowy (7,9%), trądzik (4,8%), opryszczka zwykła (4,2%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (3,8%), wymioty (3,5%), zawroty głowy (3,4%) i ból w nadbrzuszu (2,2%). Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to zakażenia (0,3%).

Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych dotyczący dorosłej grupy pacjentów [52]

Zakażenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, zakażenia zgłaszano u 27,4% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 34,9% i 34,8% pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce odpowiednio 100 mg i 200 mg. Większość zakażeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane w postaci zakażeń, w grupach otrzymujących dawki 200 mg i 100 mg wynosił, w porównaniu z placebo: opryszczka zwykła (4,2% i 2,8% w porównaniu z 1,4%), półpasiec (1,2% i 0,6% w porównaniu z 0%), zapalenie płuc (0,1% i 0,1% w porównaniu z 0%). Opryszczkę zwykłą obserwowano częściej u pacjentów, którzy cierpieli w przeszłości na opryszczkę zwykłą lub wyprysk opryszczkowy. Większość przypadków półpaśca obejmowała pojedynczy dermatom i nie miała

ciężkiego nasilenia. Wszystkie zakażenia oportunistyczne były półpaścem skórnym zlokalizowanym w obrębie wielu dermatomów (0,6%), a większość nie miała nasilenia ciężkiego. Częstość występowania półpaśca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (7,40 na 100 pacjentolat) była większa niż u pacjentów w wieku od 18 do mniej niż 65 lat (3,44 na 100 pacjentolat) oraz poniżej 18 lat (2,12 na 100 pacjentolat). Częstość półpaśca u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry na początku badania (4,93 na 100 pacjentolat) była większa niż u pacjentów z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry na początku badania (2,49 na 100 pacjentolat).

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 1,81 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących placebo, 3,32 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg i 1,12 na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg. Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, w tym biorących udział w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 2,18 na 100 pacjentolat dla dawki 100 mg i 2,11 na 100 pacjentolat dla dawki 200 mg. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były opryszczka zwykła, półpasiec i zapalenie płuc.

Zdarzenia zakrzepowe, w tym zatorowość płucna

Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, w tym w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, częstość zatorowości płucnej (ZP) wynosiła 0,23 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg. Częstość zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) wynosiła 0,23 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 200 mg i 0 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej dawkę 100 mg.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, leczenie wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem liczby płytek krwi. Maksymalny wpływ na liczbę płytek krwi obserwowano przez 4 tygodnie, po czym liczba ta wracała do wartości wyjściowej mimo kontynuowania leczenia. Potwierdzoną liczbę płytek wynoszącą $< 50 \times 10^3/mm^3$ zgłoszono u 0,1% pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg i u 0 pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg lub placebo. Wśród wszystkich pacjentów leczonych abrocytynibem, również w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym, potwierdzoną liczbę płytek krwi wynoszącą $< 50 \times 10^3/mm^3$ w 4. tygodniu zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych dawką 200 mg. U większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych odnotowano najmniejszy poziom liczby płytek krwi $< 75 \times 10^3/mm^3$.

Limfopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, potwierdzoną bezwzględną liczba limfocytów (ALC, ang. *absolute lymphocyte count*), wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ odnotowano u 0,3% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów leczonych dawką 100 mg lub otrzymujących placebo. Oba przypadki wystąpiły w pierwszych 4 tygodniach ekspozycji. Wśród wszystkich pacjentów przyjmujących abrocytynib, w tym w ramach długoterminowego badania kontynuacyjnego, potwierdzoną ALC wynoszącą $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0,1% pacjentów leczonych dawką 100 mg, z których większość była w wieku 65 lat lub starsza.

Zwiększenie parametrów lipidowych

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, obserwowano w 4. tygodniu zależne od dawki zwiększenie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-c, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-c, ang. *high-density lipoprotein cholesterol*) względem placebo. Stężenia te pozostawały zwiększone do ostatniej wizyty w okresie leczenia. Nie zaobserwowano znaczącej zmiany stosunku LDL do HDL u pacjentów leczonych abrocytynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zdarzenia związane z hiperlipidemią wystąpiły u 0,4% pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 100 mg, 0,6% pacjentów leczonych dawką 200 mg i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, znaczne zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (> 5 × GGN) stwierdzono u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo, 1,8% pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg i u 3,8% otrzymujących dawkę 200 mg. W większości przypadków zwiększenie tych wartości było przejściowe i nigdy nie prowadziło do przerwania leczenia.

Nudności

W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 16 tygodni, nudności zgłaszano u 1,8% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6,3% i 15,1% leczonych abrocytynibem w dawkach odpowiednio 100 mg i 200 mg. Leczenie przerwano z powodu nudności u 0,4% pacjentów leczonych abrocytynibem. U 63,5% pacjentów mających nudności rozpoczęły się one w pierwszym tygodniu leczenia. Mediana czasu trwania nudności wyniosła 15 dni. Większość tych przypadków miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Szczególne grupy pacjentów:

- **Zaburzenia czynności nerek:**

a) Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, czyli u których szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosi od 60 do <90 ml/min.

b) U pacjentów z umiarkowanymi (eGFR od 30 do <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę abrocytynibu należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę.

c) U pacjentów z ciężkimi (eGFR <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa to 50 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobowa to 100 mg.

d) Nie badano stosowania abrocytynibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej.

- **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie abrocytynibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
- **Pacjenci w podeszłym wieku:** Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych to 100 mg raz na dobę.
- **Młodzież (w wieku od ≥12 do <18 lat):** nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w średnich ekspozycjach na abrocytynib w stanie stacjonarnym u młodzieży w porównaniu z dorosłymi, przy standardowej masie ciała.
- **Dzieci (w wieku <12 lat):** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cibinqo® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL

Na stronach FDA, EMA, oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, co wynika z faktu, iż rejestracja produktu leczniczego Cibinqo® zarówno na terenie EU (EMA) jak również Stanów Zjednoczonych (FDA) odbyła się stosunkowo niedawno.

9.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Cibinqo® na podstawie wyników wybranych analiz zbiorczych

Zidentyfikowano jedną dodatkową pracę (*Simpson 2021)* [46] przedstawiającą wyniki analizy zbiorczej z jednego badania fazy II b (*Gooderham 2019)* czterech badań fazy III (*JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE, JADE REGIMEN*) i jednego długoterminowego badania *extention* (*JADE EXTEND*), przeprowadzonego w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa abrocytynibu w dwóch różnych dawkach (200 mg i 100 mg) u pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim AZS. Datą graniczną dla tej analizy był 22 kwietnia 2020 roku. W badaniu wzięło udział 2856 pacjentów leczonych abrocytynibem (1971 - dawką 200 mg i 885 - dawką 100 mg) oraz 1540 osób z grupy kontrolnej (590, 608 i 342 pacjentów odpowiednio w grupach 200 mg, 100 mg i placebo). Spośród 2856 pacjentów w kohorcie leczonej abrocytynibem, 1248 osób (43,7%) leczyło się powyżej 24 tygodni, 995 osób (34,8%) powyżej 48 tygodni, 606 osób (21,2%) powyżej 48 tygodni i 198 pacjentów (6,9%) powyżej 72 tygodni. Pacjenci byli w wieku ≥12 lat (*JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE REGIMEN, JADE EXTEND*) lub ≥18 lat (*Gooderham 2019, JADE COMPARE*). Do badania zostali włączeni pacjenci, u których przynajmniej od roku występowało umiarkowane lub ostre AZS, niedawna historia braku odpowiedzi lub nietolerancji na miejscowe leki lub ogólnoustrojowe terapie leczenia AZS. Kryteriami wykluczenia była infekcja ogólnoustrojowa w ciągu ostatnich sześciu miesięcy wymagająca leczenia pozajelitowego, przewlekłe lub ostre zakażenie skóry wymagające leczenia w ciągu ostatniego tygodnia, infekcja *Herpes zoster*, opryszczki, nieprawidłowy obraz krwi (płytki krwi <140×103/mm^3, limfocyty <0,5×103/mm^3, neutrofile <1,2×103/mm^3, poziom hemoglobiny <10,0 g/dl lub hematokrytu < 30%).

W analizie wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawiono z uwzględnieniem dwóch kohort. W celu porównania profilu bezpieczeństwa abrocytynibu względem placebo, jedna kohorta chorych została zdefiniowana jako **pacjenci stosujący abrocytynib w ramach badań kontrolowanych placebo** (12-16 tygodniowych). Wielkość tej kohorty wynosiła 1540 chorych.

Kolejną kohortę stanowili chorzy, **którzy w ramach dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych przyjęli abrocytynib** (dawka 100 mg lub 200 mg). Wielkość tej kohorty wynosiła 2856.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w kohorcie pacjentów stosujących abrocytynib w ramach badań kontrolowanych placebo i kohorcie abrocytynibu była zbliżona. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 33 i 31 lat w kohorcie placebo i kohorcie eksperymentalnej. Osoby dorosłe stanowiły odpowiednio 91,9% i 87,3% w grupie placebo i grupie eksperymentalnej. Odsetek chorych, którzy stosowali wcześniej leczenie ogólnoustrojowe wynosił w ramieniu ABRO – 50,9%, podczas gdy w ramieniu PLC – 43,9%, w tym leczenie dupilumabem stosowało odpowiednio 3,8% oraz 2,9% chorych. Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów w obu grupach.

Tabela 69. Charakterystyka pacjentów w kohorcie kontrolowanej placebo i kohorcie abrocytynibu

Cecha populacji	PLC* N = 1540	ABRO** N = 2856
Wiek w latach, mediana (IQR)	33,0 (24,0–46,0)	31.0 (22,0–44,0)
Grupa wiekowa: 18–64 lat, n (%)	1322 (85,8)	2347 (82,2)
Grupa wiekowa: ≥64 lat, n (%)	94 (6,1)	145 (5,1)
Odsetek kobiet, n (%)	710 (46,1)	1303 (45,6)
EASI, mediana (IQR)	25,6 (19,6–37,5)	26,9 (20,2–37,6)
IGA umiarkowana/ciężka, %	63,1/36,9	61,4/38,6
Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, n (%)	676 (43,9)	1454 (50,9)

Leczenie dupilumabem	45 (2,9)	108 (3,8)

EASI - Eczema Area and Severity Index, IGA - Investigator's Global Assessment, IQR - zakres międzykwartylowy

*Pacjenci z badań kontrolowanych placebo, którzy otrzymywali abrocytynib w 200 mg, 100 mg lub placebo
**Pacjenci, którzy otrzymywali ≥ 1 dawkę abrocytynibu 200 lub 100 mg

Wyniki dla kohorty z badań klinicznych kontrolowanych placebo (N = 1540)

Zgony

W grupie chorych przyjmujących abrocytynib w dawce 200 mg odnotowano dwa przypadki zgonu. Ponadto w ramieniu chorych przyjmujących abrocytynib w dawce niższej wynoszącej 100 mg zaraportowano jeden przypadek zgonu. W ramieniu placebo nie odnotowano przypadków zgonu.

AE ogółem

W kohorcie z badań kontrolowanych placebo zdarzenia niepożądane wystąpiły u 68,3% pacjentów otrzymujących abrocytynib w dawce 200 mg, 61,0% u osób otrzymujących 100 mg i 55,0% u osób otrzymujących placebo. Proporcje poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych były podobne we wszystkich grupach. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi były nudności, ból głowy i zmiany trądzikowe.

Nudności

Występowanie nudności było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów przyjmujących dawkę 200 mg abrocytynibu. Żadne z nudności nie było zakwalifikowane jako poważne, natomiast jedno zdarzenie (0,2%) w grupie 200 mg było ciężkie. Cztery przypadki nudności (po dwa z każdej grupy leczenia abrocytynibem) doprowadziły do przerwania leczenia w grupie placebo. U 63,5% pacjentów z dawką 200 mg i 72,3% pacjentów z dawką 100 mg nudności wystąpiły tylko w pierwszym tygodniu leczenia.

Ból głowy

W przypadku bólu głowy zaobserwowano zależność pomiędzy częstością jego występowania a dawką abrocytynibu. Żadne z przypadków bólu głowy nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie lub poważne. U trzech pacjentów (dwóch leczonych 200 mg abrocytynibu oraz jednego leczonego 100 mg abrocytynibu bóle głowy doprowadziły do przerwania leczenia. Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 4 dni (5 dni w grupie 200 mg i 3,5 dnia w grupie 100 mg).

Zmiany trądzikowe

Kolejnym zdarzeniem niepożądanym były zmiany trądzikowe u 1,6% i 4,7% odpowiednio w grupie osób leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg i 200 mg. U większości pacjentów (94,2%) wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany przebieg. Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych dla kohorty placebo.

Tabela 70. Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i częste zdarzenia niepożądane dla kohorty z badań klinicznych kontrolowanych placebo

Punkt końcowy	Interwencja		
	Placebo N=342	Abrocytynib 100 mg N=608	Abrocytynib 200 mg N = 590
	n (%)	n (%)	n (%)
Liczba zdarzeń niepożądanych	360	816	921
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	188 (55)	371 (61)	403 (68,3)

Punkt końcowy	Interwencja		
	Placebo N=342	Abrocytynib 100 mg N=608	Abrocytynib 200 mg N = 590
	n (%)	n (%)	n (%)
Pacjenci z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi	11 (3,2)	19 (3,1)	11 (1,9)
Pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi	20 (5,8)	29 (4,8)	19 (3,2)
Zgon	0	1 (0,2)	2 (0,3)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane			
Nudności	7 (2,0)	37 (6,1)	86 (14,6)
Zapalenie noso-gardzieli	27 (7,9)	75 (12,3)	51 (8,6)
Ból głowy	12 (3,5)	36 (5,9)	46 (7,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (5,6)	40 (6,6)	30 (5,1)
Trądzik	0	10 (1,6)	28 (4,7)
Atopowe zapalenie skóry	37 (10,8)	45 (7,4)	24 (4,1)
Wymioty	3 (0,9)	9 (1,5)	19 (3,2)
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	5 (1,5)	14 (2,3)	17 (2,9)
Zawroty głowy	3 (0,9)	11 (1,8)	17 (2,9)
Opryszczka	3 (0,9)	10 (1,6)	17 (2,9)
Biegunka	10 (2,9)	10 (1,6)	16 (2,7)
Zakażenie dróg moczowych	4 (1,2)	10 (1,6)	13 (2,2)
Zapalenie mieszków włosowych	7 (2,0)	6 (1,0)	10 (1,7)

Wyniki dla kohorty z badań klinicznych dla abrocytynibu (N=2856)

Zgony

W grupie chorych przyjmujących abrocytynib w dawce 200 mg odnotowano dwa przypadki zgonu. Ponadto w ramieniu chorych przyjmujących abrocytynib w dawce niższej wynoszącej 100 mg zaraportowano jeden przypadek zgonu (Tabela 71).

AE ogółem

Odsetek zdarzeń niepożądanych w grupach leczenia 100 mg i 200 mg abrocytynibu był podobny. Również poważne oraz ciężkie zdarzenia niepożądane były porównywalne w obu grupach. Zgon wystąpił u trzech uczestników badania (jednego leczonego 100 mg abrocytynibu oraz dwóch leczonych 200 mg abrocytynibu). Poniżej przedstawiono podsumowanie zdarzeń niepożądanych w obu grupach leczonych abrocytynibem (Tabela 71).

Tabela 71. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w kohorcie chorych leczonych abrocytynibem

Punkt końcowy	Abrocytynib 100 mg N=885	Abrocytynib 200 mg N=1971

Liczba zdarzeń niepożądanych	1968	4315
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi, n (%)	627 (70,8)	1420 (72,0)
Pacjenci z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, n (%)	48 (5,4)	74 (3,8)
Pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, n (%)	69 (7,8)	102 (5,2)
Zgon, n (%)	1 (0,1)	2 (0,1)

Ciężkie infekcje

Odsetek pacjentów z ciężkimi zakażeniami był podobny w grupach placebo i abrocytynibu. Do najczęstszych ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych abrocytynibem należało zapalenie płuc, opryszczka i półpasiec. Częstość występowania półpaśca w kohorcie placebo była zależna od dawki. Cztery przypadki półpaśca (wszystkie w grupie abrocytynibu w dawce 200 mg) spowodowały trwałe przerwanie leczenia.

Przypadki opryszczki były związane z dawką oraz z większą częstością stosowania abrocytynibu niż placebo. Nie zaobserwowano jednak zależności od dawki w przypadku wyprysku opryszczkowego. Gdy wyprysk opryszczkowy i opryszczka były rozpatrywane łącznie, nie stwierdzono odpowiedzi na dawkę w grupach otrzymujących abrocytynib w dawce 200 mg i 100 mg.

Zaobserwowano 23 przypadki wyprysku opryszczkowego u pacjentów leczonych abrocytynibem. Cztery zdarzenia były poważne (wszystkie w grupie 100 mg); 91,7% ustąpiło, a pięć doprowadziło do przerwania badania (u jednego pacjenta w grupie 200 mg i czterech w grupie 100 mg). Najważniejszymi czynnikami ryzyka opryszczki pospolitej lub wyprysku opryszczkowego było wcześniejsze jej posiadanie w historii medycznej. Przypadki wyprysku opryszczkowego w grupie leczonej abrocytynibem były rzadsze u pacjentów z wynikiem IGA równym 0 lub 1. Przy początkowym wyniku IGA>1 wyprysk opryszczkowy wystąpił u 91,2% badanych.

Tabela 72. Podsumowanie odsetka oraz częstości występowania infekcji w kohorcie chorych przyjmujących abrocytynib w ramach badań kontrolowanych placebo i kohorcie chorych stosujących abrocytynib w ramach badań klinicznych

Parametr	Placebo			Abrocytynib	
	Placebo N = 342	Abrocytynib 100 mg N = 608	Abrocytynib 200 mg N = 590	Abrocytynib 100 mg N = 885	Abrocytynib 200 mg N = 1971
Ciężkie zakażenia					
N (%)	2 (0,6)	6 (1,0)	2 (0,3)	17 (1,9)	24 (1,2)
IR (95% CI)	2,31 (0,28–8.33)	3,80 (1,39–8,27)	1,28 (0,16–4,62)	2,65 (1,55–4,25)	2,33 (1,49–3,47)
Infekcja *Herpes zoster*					
N (%)	0	3 (0,5)	8 (1,4)	13 (1,5)	44 (2,2)
IR (95% CI)	0 (0,00–4,25)	1,90 (0,39–5,55)	5,16 (2,23–10,16)	2,04 (1,09–3,49)	4,34 (3,15–5,82)
Opryszczka*					
N (%)	6 (1,8)	19 (3,1)	25 (4,2)	54 (6,1)	116 (5,9)
IR (95% CI)	7,20 (2,60–14,58)	12,07 (7,26–18,59)	16,22 (10,49–23,67)	8,73 (6,56–11,39)	11,83 (9,77–14,19)
Wyprysk opryszczkowy (*Egzema herpeticum*)					
N (%)	3 (0,9)	6 (1,0)	0 (0)	15 (1,7)	8 (0,4)

IR (95% CI)	3,46 (0,71–10,12)	3,81 (1,40–8,28)	0 (0,00–2,36)	2,34 (1,31–3,86)	0,78 (0,34–1,53)

CI - przedział ufności, IR (ang. *incidence rate*) - częstość występowania;
*obejmuje zdarzenia opryszczki narządów płciowych, opryszczkowego zapalenia skóry, opryszczki okulistycznej, opryszczki pospolitej, opryszczki nosowej, opryszczki ocznej pospolitej i opryszczki jamy ustnej.

Zmiany nowotworowe

W trakcie trwania leczenia odnotowano łącznie siedem przypadków niemelanocytowych raków skóry (NMSC). U czterech (0,2%) pacjentów przyjmujących abrocytynib w dawce 200 mg doszło do rozwinięcia się raka kolczystokomórkowego (SCC), kolejno trzech (0,3%) chorych leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg doświadczyło wystąpienia raka podstawnokomórkowego (2 przypadki - BCC oraz chłoniaka z komórek T (1 przypadek). Większość przypadków dotyczyła pacjentów powyżej 60 roku życia (71,4%) i pojawiła się do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia abrocytynibem.

Dodatkowo w trakcie leczenia doszło do wystąpienia trzech przypadków złośliwych zmian nowotworowych w tym dwóch przypadków raka prostaty oraz jednego przypadku gruczolakoraka żołądka.Jedno zdarzenie wystąpiło u 73-letniego pacjenta rasy białej (ramię ABRO w dawce 100 mg) z przerostem gruczołu krokowego? a inne wystąpiło u 68-letniego pacjenta rasy białej (ramię ABRO w dawce 200 mg). Ostatnim przypadkiem, który rozpoznano u 78-letniej kobiety rasy białej (ramię ABRO w dawce 200 mg), był gruczolakorak żołądka rozpoznany w 43. dniu badania w tomografii komputerowej, ukazujący raka z wieloogniskowymi przerzutami do wątroby. Pacjentka ta zmarła z powodu gruczolakoraka żołądka około 9 miesięcy po zakończeniu badania.

Zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo naczyniowym

Stwierdzono trzy przypadki ciężkich AE (MACE: dwa przypadki zawału mięśnia sercowego, jeden nagły zgon). Oszacowany współczynnik częstości zapadania dla MACE wynosi 0,18/100 PY (95% CI :0,04; 0,52). W przypadku dwóch chorych wystąpiło podejrzenie napadu niedokrwiennego. Odnotowano również pięć przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Współczynnik zapadalności wynosi 0,30/100 PY, wszystkie z zaraportowanych przypadków wystąpiły u chorych stosujących abrocytynib w dawce 200 mg dziennie. Trzy z nich zostały zdiagnozowane jako zator płucny (IR = 0,18/100 PY), podczas gdy dwa jako zakrzepica żył głębokich (DVT -IR 0,12/100 PY (95% CI: 0,01; 0,43).

Ciąża

Przypadki ciąży stwierdzono u siedmiu kobiet. Trzy ciążę zakończyły się porodem zdrowego dziecka, jedna nadal trwa, stwierdzono dwa przypadki poronień. W przypadku dwóch ostatnich ciąż wynik nie jest znany.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej Cibinqo® dotyczą populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, nie zidentyfikowano danych dla analiz w podgrupach uwzględniających jedynie chorych z ciężką bądź umiarkowaną postacią choroby;
- Dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej Cibinqo® dotyczą populacji, nieodpowiadającej na leczenie miejscowe lub kwalifikującej się do leczenia ogólnego, stąd dotyczą one populacji w części szerszej niż populacja wnioskowana;
- W ramach przedstawionych danych ograniczono się jedynie do przedstawienia wyników dla populacji ogółem oraz w przypadku dostępności danych dla subpopulacji określonej zapisami Programu Lekowego dla Cibinqo® - nie przedstawiono danych dla analiz w innych podgrupach (np. ze względu na region geograficzny, umiejscowienie zmian, rasę, itp.) jak również wyników opracowanych w ramach analiz *post-hoc;*
- Nie przedstawiono danych dla efektywności klinicznej abrocytynibu w dawce 50 mg raz dziennie, z uwagi na ich brak. Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL dla produktu leczniczego Cibinqo® lek dostępny jest w opakowaniach zawierających dawkę abrocytynibu w ilości 50 mg, 100 mg oraz 200 mg / tabletkę. Należy jednak zaznaczyć, iż stosowanie dawek mniejszych niż dawka zalecana tj. dawek 100 oraz 50 mg zawężone jest do wąskiej grupy pacjentów. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez EMA dawkowanie wynoszące 50 mg dziennie dotyczy bardzo wąskiej grup chorych przyjmujących leki zaliczane do grupy inhibitorów CYP2C19 i/lub chorych ze znaczącym upośledzenie funkcji nerek;
- W przypadku danych przedstawionych graficznie (dotyczy głównie parametrów ciągłych) nie zdecydowano się przeprowadzać odczytywania tych danych, jest to postępowanie zasadne biorąc pod uwagę fakt, iż w zdecydowanej większości przypadków autorzy publikacji przedstawili dane pozwalające na wnioskowanie o potencjalnych różnicach w efekcie między interwencjami (wartość p), a odczytywanie danych z wykresu wiąże się z ryzykiem niepewności co do ich dokładności.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Cibinqo® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*, *www.clinicaltrialsregister.eu).*

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano osiem przeglądów systematycznych – *Drucker et al. 2022, Hammad Ali Fadlalmola et al. 2021, Le et al., 2021*, *Meher et al. 2021*, *Mostafa et al. 2021*, *Nusbaum et al. 2021*, *Pereyra-Rodriguez et al. 2021* oraz *Silverberg et al. 2021* w których przedstawiono aktualnie dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania Cibinqo® w leczeniu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

W wyniku przeglądu literatury do analizy głównej włączono jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaślepione badanie kliniczne – *JADE COMPARE* porównujące efektywność kliniczną Cibinqo® stosowanego jako element leczenia skojarzonego względem terapii standardowej (SoC) oraz dupilumabu (DUPI) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Dodatkowo, przedstawiono wyniki badań *Gooderham 2019, JADE MONO*-1 oraz *JADE MONO-2,* porównujące efektywność kliniczną Cibinqo® stosowanego w monoterapii względem terapii standardowej (SoC) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Ponadto, w ramach dodatkowych analiz uwzględniono następujące dowody kliniczne:

- Wyniki badania *JADE REGIMEN* oceniającego skuteczność abrocytynibu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej po początkowej odpowiedzi na 12-tygodniowe *open-label* leczenie abrocytynibem w dawce 200 mg, a także zdolność do ponownej odpowiedzi za pomocą abrocytynibu w dawce 200 mg w skojarzeniu z miejscowym leczeniem farmakologicznym u pacjentów po zaostrzeniach;
- Wyniki nieopublikowanego badania klinicznego *JADE DARE* porównującego efektywność kliniczną abrocytynibu w dawce 200 mg dziennie względem dupilumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z SoC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS;

Wyniki trwającego badania *JADE EXTEND* oceniającego długoterminową skuteczność praktyczną abrocytynibu w dawce 100 oraz 200 mg, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowe wyniki publikacji przedstawiającej wyniki analizy zbiorczej danych bezpieczeństwa z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych dla ABRO - *Simpson 2021 s*pełniające kryteria włączenia do poszerzonej oceny bezpieczeństwa Cibinqo®.

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [47, 48] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [49].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [49]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [47, 48].

Po przeanalizowaniu informacji zawartych w wytycznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry, jak również statusu refundacyjnego technologii stosowanych w ramach praktyki klinicznej oraz biorąc pod uwagę zapisy Programu Lekowego uznano, iż adekwatnym komparatorem dla Cibinqo® w populacji chorych z **umiarkowaną postacią choroby jest terapia standardowa** (aktualnie w przypadku braku skuteczności terapii standardowej/ braku możliwości jej zastosowania brak jest jakiejkolwiek innej skutecznej terapii w tej grupie chorych). Komparatorem dla pacjentów w subpopulacji z **ciężką postacią choroby jest zaś dupilumab** w dawce 300 mg podawany podskórnie co dwa tygodnie zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.124.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [51].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja określona kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu Lekowego zawiera się w populacji chorych włączonych do badania *JADE COMPARE*. Populacja zawarta w badaniu *JADE COMPARE* wydaje się być szersza względem populacji określonej zapisami Programu Lekowego. Z drugiej jednak strony jednoznaczne jest iż populacja w próbie klinicznej *JADE COMPARE* to połączenie dwóch grup chorych tj. chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby. Do badania *JADE COMPARE* włączono pacjentów, u których wcześniej stosowano leczenie ogólne, odsetek tych chorych stanowił około 40%. Pozostałe kryteria włączenia do PL tj wyjściowa ocena EASI wynosząca co najmniej 16 są spójne z kryteriami włączenia do badań dla Cibinqo®. Dawkowanie określone zapisami PL jest zgodne z dawkowaniem ocenianym w badaniach klinicznych z wyjątkiem dawki abrocytynibu wynoszącej 50 mg dziennie, która to nie została poddana ocenie w kontekście uzyskiwanych efektów terapeutycznych, z drugiej jednak strony dawka ta jest dawką początkową przeznaczona jest dla bardzo wąskiej grupy chorych i może zostać zwiększona w przypadku dobrej tolerancji leczenia [52], stąd spodziewa się iż w praktyce klinicznej dawka ta będzie stosowana bardzo rzadko. Punkty końcowe pozwalające na ocenę efektów leczenia abrocytynibem w ramach proponowanego PL zostały dobrane tak aby jednocześnie odzwierciedlać aktualne wymogi dotyczące oceny istotnych klinicznie (twardych) punktów końcowych jak również takie które zostały ujęte w badaniach dla Cibinqo®. Czas trwania leczenia w proponowanym PL nie został dookreślony, opiera się on na decyzji lekarza prowadzącego na podstawie danych dotyczących uzyskiwanych efektów leczenia chorego. W przypadku Programu Lekowego dla abrocytynibu kryterium wyłączenia z programu [53] jest brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia abrocytynibem zdefiniowanej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem EASI, wraz z nieuzyskaniem poprawy jakości życia

ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji (EASI-50+DLQI≥4). Na podstawie zatem tego punku końcowego definiuje się nieskuteczność leczenia a tym samym określa warunki wykluczenia z programu lekowego.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z wybranym komparatorem (*JADE COMPARE, Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie zaślepionym metodą podwójnej pozoracji (II A). Randomizacja zastosowana w badaniu w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników badania jest niskie, ze względu iż w badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania (ang. *double dummy).* Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.

Podsumowując, jakość badania ocenianą pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*") należy ocenić wysoko.

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano osiem przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia nadane opracowaniom wtórnym – *Drucker et al. 2022, Hammad Ali Fadlalmola et al. 2021, Le et al., 2021*, *Meher et al. 2021*, *Mostafa et al. 2021*, *Nusbaum et al. 2021*, *Pereyra-Rodriguez et al. 2021* oraz *Silverberg et al. 2021* stanowiące podsumowanie dotychczasowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Cibinqo® w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę, iż zakres odnalezionych dowodów naukowych odnoszących się do porównania z SOC oraz dupilumabem przedstawionych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych pokrywa się z zakresem dowodów naukowych przedstawionych w niniejszej analizie wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej Cibinqo® z cytowanych przeglądów jest zbieżne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu systematycznego.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekle nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze [9]. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych.

Według klinicystów aktualnie **dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS**, nie reagujących na dotychczas zalecane opcje terapeutyczne (cyklosporyna, MTX, azatiopryna, mykofenolan mofetylu). Z drugiej strony przeciętny pacjent z atopowym zapalaniem skóry w Polsce nie jest w stanie zapłacić za leczenie z własnej kieszeni, stąd konieczne jest zwiększenie dostępności do refundowanych skutecznych i bezpiecznych form terapii, szczególnie u chorych nie reagujących/ nietolerujących leczenia standardowego [50].

Abrocytynib to selektywny inhibitor JAK1. Jego zaletą w porównaniu z niektórymi dostępnym terapiami biologicznymi jest jego sposób podania, gdyż podawany jest on w formie doustnej.

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo® (substancja czynna: abrocytynib) względem terapii standardowej (SoC) oraz dupilumabu (DUPI) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry, spełniającej kryteria włączenia do Programu Lekowego.

Wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż leczenie Cibinqo® w porównaniu do terapii standardowej (SoC) związane jest z istotnie większą szansą uzyskania remisji choroby (odpowiedzi na leczenie) zarówno w 12 jak i 16 tygodniu trwania badania. Ustępujące zmiany skórne i zanikające uciążliwe symptomy choroby wpływają na istotną statystycznie poprawę jakości życia i ustąpieniu objawów depresji u pacjentów poddanych terapii ABRO w dawce 200 mg OD vs leczenie standardowe. Profil bezpieczeństwa abrocytynibu podawanego w dawce dziennej wynoszącej 200 mg OD jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa terapii standardowej (SoC). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich, poważnych zdarzeń niepożądanych. Podobnie częstość występowania AE ogółem była porównywalna pomiędzy grupami. Z przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wynika, iż nudności występowały istotne częściej w grupie chorych poddanych leczeniu ABRO 200 mg OD vs terapia standardowa (SoC).

Porównawcza analiza efektywności klinicznej abrocytynibu 200 mg OD z dupilumabem 300 mg Q2W SC przeprowadzona w oparciu o wyniki badania *JADE COMPARE* wskazuje na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określonej jako EASI-75, EASI-90 oraz EASI-100 oraz odpowiedzi na leczenie IGA (0,1) w 12 tygodniu badania. Co więcej istotną statystycznie różnice na korzyść ABRO 200 mg OD w porównaniu do dupilumabu 300 mg Q2W SC uzyskano również dla odpowiedzi w zakresie świądu w 2 tygodniu trwania badania. Dla dużego okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla odpowiedzi EASI-75 oraz IGA (0,1) uzyskane różnice nie były istotne statystyczne. Obie terapie cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Jedynie w przypadku AE ogółem oraz nudności uzyskana różnica była istotna statystycznie na korzyść komparatora.

W oparciu o wyniki **niedawno zakończonego, nieopublikowanego** badania *JADE DARE* wykazano, iż terapia z zastosowaniem abrocytynibu w dawce 200 mg OD dziennie w porównaniu do dupilumabu w dawce 300 mg Q2Wpozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi (brak zmian skórnych; tj. EASI-100, IGA 0) przez cały okres trwania badania wynoszący 26 tygodni. Ponadto, pacjenci leczeni abrocytynibem znacznie wcześniej osiągnęli istotną poprawę w zakresie świądu (11 dni) w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem (25 dni). Odpowiedź PP-NRS również była wyższa w grupie pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg dziennie w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem w

dawce 300 mg co dwa tygodnie, jednakże istotność statystyczna występowała tylko w pierwszych tygodniach trwania badania (2, 4 i 8 tygodniu). Ponadto, skuteczność kliniczna w zakresie odpowiedzi w zakresie świądu (PP-NRS 0/1) jak również dla złożonego punktu końcowego (EASI-90 + PP-NRS 0/1) była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem. Dodatkowo, obserwowana poprawa w zakresie jakości życia była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących abrocytynib w porównaniu do pacjentów leczonych dupilumabem, w 2, 12, 16 i 20 tygodniu trwania badania. Odnotowanymi, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach terapeutycznych były: nudności, ból głowy, zmiany trądzikowe oraz zapalenie spojówek.

Ponadto, **w ocenie długoterminowej skuteczności abrocytynibu**, gdzie okres leczenia wynosił 48 tygodni wykazano, iż długotrwałe leczenie abrocytynibem pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego spowodowało klinicznie istotną poprawę objawów w tym złagodzenie świądu. Co istotne efekty leczenia ABRO (niezależnie od dawki), które obserwowano już w 12 tygodniu trwania terapii utrzymały się do 48 tygodnia trwania badania w większości odpowiadających chorych. Ponadto, w przypadku grypy chorych która w okresie pierwszych 12 tygodni trwania badania nie odpowiedziała na leczenie ABRO, odpowiedź ta udało się uzyskać dla większości przypadków do 48 tygodnia trwania badania. Leczenie było dobrze tolerowane, nie odnotowano innych niż dotychczas obserwowane zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu Cibinqo®.

Podsumowując, finansowanie produktu leczniczego Cibinqo® zwiększy wachlarz możliwości dla najciężej chorych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, skutecznie redukując objawy związane z chorobą, w szczególności te najbardziej uciążliwe jak świąd, co znacząco wpłynie na ich jakość życia i pozwoli na powrót do prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie. W przeciwieństwie do aktualnie dostępnego dla pacjentów leczenia biologicznego produkt leczniczy Cibinqo® jest podawany doustnie co poprawi również ogólny komfort pacjenta

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla ocenianej interwencji*

Lp.	Słowa kluczowe	Pubmed (Medline)
1.	PF-04965842 OR abrocitinib OR abrocitinib[Supplementary concept]	68

*dla fraz N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)-) nie znaleziono wyników

Data wyszukiwania: 14.03.2022 r

Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library ocenianej interwencji*

Lp.	Słowa kluczowe	The Cochrane Library
1.	PF-04965842 OR abrocitinibu	107

*dla fraz N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)-) nie znaleziono wynikówData wyszukiwania: 14.03.2022 r.

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez OVID dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	EmBase
1.	abrocitinib/OR abrocitinib.af OR "N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide" OR "N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide" OR "1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)-" OR "n [3 (methyl 7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 ylamino)cyclobutyl] 1 propanesulfonamide" OR "n [3 (methyl 7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 ylamino)cyclobutyl]propane 1 sulfonamide" OR "n [3 [methyl(7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 yl)amino]cyclobutyl] 1 propanesulfonamide" OR "n [3 [methyl(7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 yl)amino]cyclobutyl]propane 1 sulfonamide".af. OR PF-04965842 OR "pf 04965842" OR pf 4965842 OR pf04965842 OR pf4965842.af	233

Data wyszukiwania: 14.03.2022 r.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Abrocitinib	33

Data wyszukiwania: 14.03.2022 r.

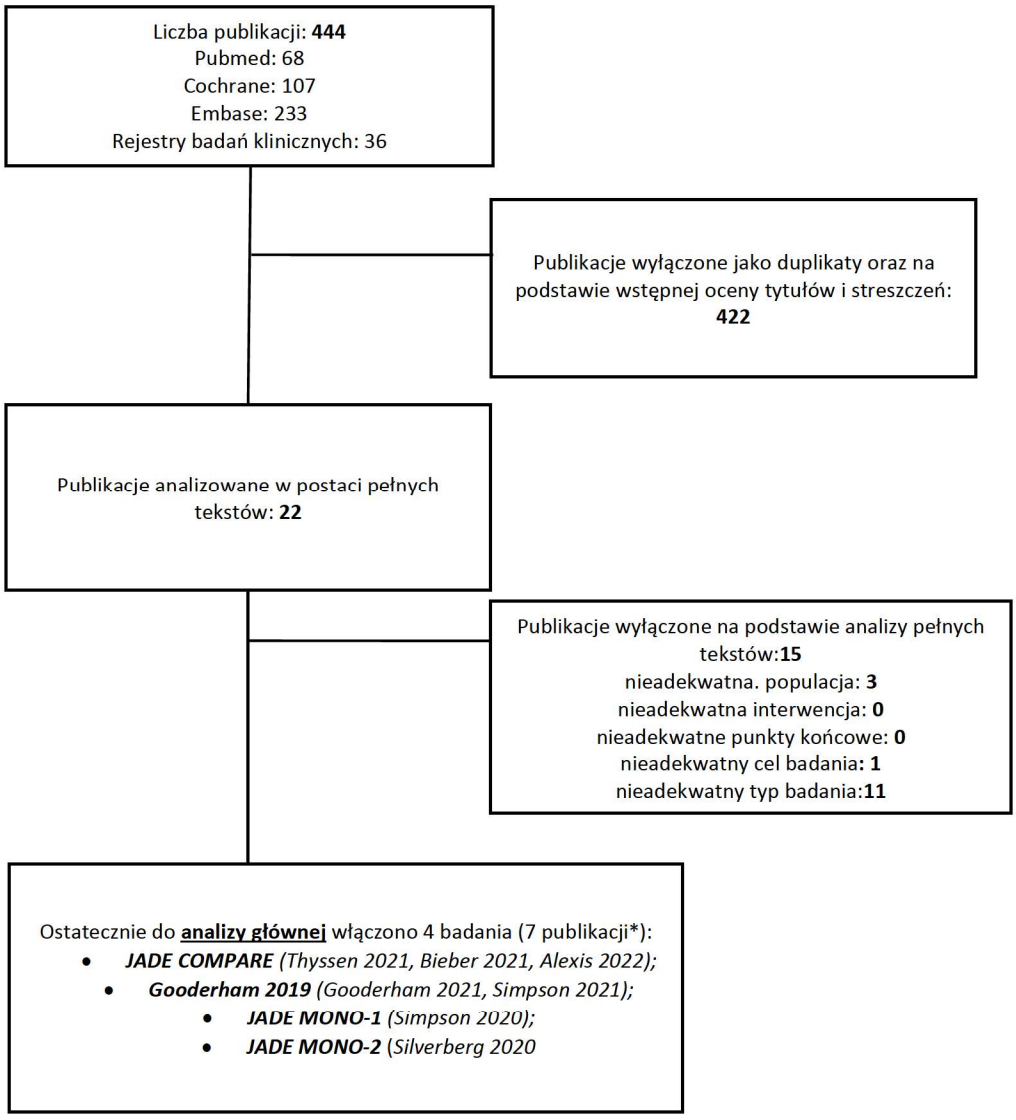
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Abrocitinib	3

Data wyszukiwania: 14.03.2022 r.

13.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 9. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



* nie uwzględniono streszczeń/posterów konferencyjnych jak również protokołów badań klinicznych ze strony www.clinicaltrials.gov i materiałów wewnętrznych Zleceniodawcy

13.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 78. Charakterystyka badania *JADE COMPARE*

Badanie		*JADE COMPARE*
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe z 216 ośrodków, pacjenci z 18 krajów (Australia i kraje Ameryki Północnej i Południowej, Europy i Azji)
Metodyka	**Typ badania**	Retrospektywne badanie z randomizacją, RCT, w układzie równoległym, 4 ramiona
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania 200 mg lub 100 mg abrocytynibu doustnie raz na dobę, 300 mg Dupilumabu podskórnie co drugi tydzień (po dawce nasycającej 600 mg) lub placebo przez 16 tygodni. Pacjenci, badacze i przedstawiciele sponsora byli nieświadomi przydziału grup próbnych. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa za pomocą rozmowy telefonicznej w pierwszym tygodniu oraz wizyt u pacjenta w 2, 4, 8, 12, 16, 18 i 20 tygodniu badania.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane 'double-dummy'
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority*; weryfikowano hipotezę wyższości ABRO nad schematem SoC w odpowiedzi na leczenie IGA (0,1) w 12 tygodniu trwania badania
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Skuteczność: *I-rzędowe*: wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1), wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu; *II-rzędowe*: wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 16 tygodniu, ocena świądu (skala PP-NRS) w 12 tygodniu, wskaźnik odpowiedzi IGA w 16 tygodniu, EASI-50, EASI-90, EASI-100, okres czasu do wystąpienia świądu, procentowa zmiana zajęcia ciała jednostką chorobową, wskaźnik POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), wskaźnik PSAAD (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatits), wskaźnik jakości życia - DLQI (Dermatology Life Quality Index), wynik skali lęku i depresji szpitalnej, wskaźnik nasilenia atopowego zapalenia skóry - SCORAD) Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane (w tym: nudności, zapalenie spojówek, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy trądzik, infekcja Herpes zoster, trombocytopenia)
Informacja o utracie pacjentów z badania		Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT		Nie, główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji *modified intention to treat* (mITT), do której zostali włączeni wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo.
Utrata pacjentów z badania		Abrocytynib 100 mg, n (%): 21/238 (8,8%); Abrocytynib 200 mg, n (%): 18/226 (8,0%); Dupilumab 300 mg, n (%): 19/242 (7.9%); SoC, n (%): 14/131 (10,7%);
Źródła finansowania		*Pfizer*
Inne akronimy badania		*NCT03720470*
Publikacje do badania		*Bieber 2021* [18]

Kryteria włączenia (najważniejsze)

• Dorośli pacjenci > 18 roku życia;
• Spełniający wszystkie kryteria atopowego zapalenia skóry:
  ○ Rozpoznanie choroby od co najmniej roku przed przystąpieniem do badania i potwierdzone podczas wizyt przesiewowych zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki dla AD1;
  ○ Udokumentowana niedawna historia (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczną terapią miejscową, trwającą co najmniej 4 tygodnie lub pacjenci, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego;
  ○ Umiarkowana lub ciężka postać AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥16 i wskaźnik nasilenia świądu NRS ≥4 w dniu wizyty początkowej);
• Pacjentki w wieku rozrodczym stosujące wysoce skuteczną antykoncepcję;

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)
• Inne przewlekłe choroby; • Choroby psychiczne (myśli samobójcze, depresja); • Przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych; • Inne aktywne choroby skóry (łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry, toczeń); • Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi inhibitorami JAK; • Ciąża, okres laktacji;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parameter		**Abrocytynib 100 mg**	**Abrocytynib 200 mg**	**Dupilumab 300 mg**	**SoC**
Liczebność		**238**	**226**	**242**	**131**
Wiek w latach, średnia (SD)		37,3 (14,8)	38,8 (14,5)	37,1 (14,6)	37,4 (15,2)
Płeć, n (%)	Żeńska	118 (49,6)	122 (54,0)	134 (55,4)	54 (41,2)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	182 (76,5)	161 (71,2)	176 (72,7)	87 (66,4)
	Czarna/ Afro-amerykanie	6 (2,5)	9 (4,0)	14 (5,8)	6 (4,6)
	Azjatycka	48 (20,2)	53 (23,5)	46 (19,0)	31 (23,7)
	Inna	2 (0,8)	3 (1,3)	6 (2,5)	7 (5,3)
Czas trwania AZS, w latach, średnia (SD)		22,7 (16,3)	23,4 (15,6)	22,8 (14,8)	21,4 (14,4)
IGA, n (%)	3 – umiarkowana	153 (64,3)	138 (61,1)	162 (66,9)	88 (67,2)
	4 – ciężka	85 (35,7)	88 (38,9)	80 (33,1)	43 (32,8)
Wskaźnik EASI, średnia (SD)		30,3 (13,5)	32,1 (13,1)	30,4 (12,0)	31,0 (12,6)
Zajęcie powierzchni ciała (%), średnia (SD)		48,1 (23,1)	50,8 (23,0)	46,5 (22,1)	48,9 (24,9)
Pacjenci nie stosujący wcześniejszego leczenia, n (%)		0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)
Pacjenci stosujący tylko leczenie miejscowe, n (%)		139 (58,4)	122 (54,0)	129 (53,3)	83 (63,4)
Pacjenci stosujący leczenie ogólnoustrojowe, n (%)		99 (41,6)	103 (45,6)	112 (46,3)	48 (36,6)
Pacjenci stosujący leczenie inne niż biologiczne, n (%)		96 (40,3)	96 (42,5)	108 (44,6)	43 (32,8)
Pacjenci stosujący leczenie biologiczne (z wyłączeniem Dupilumabu), n (%)		3 (1,3)	3 (1,3)	4 (1,7)	5 (3,8)

Charakterystyka interwencji				
	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	SoC
Dawkowanie	W postaci tabletek, 100 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, 200 mg, raz dziennie	Dupilumab był podawany w postaci ampułko-strzykawek 300 mg/2 ml do wstrzykiwań podskórnych, raz na dwa tygodnie	
Sposób podawania leku	doustnie	doustnie	infuzja	doustnie
Leczenie dodatkowe	Emolienty, stosowane miejscowo, bez innych składników aktywnych wskazanych w leczeniu AZS. Stosowanie co najmniej dwa razy dziennie na obszar skóry dotknięty przez AZS, 7 dni przed rozpoczęciem badania oraz przez cały okres jego trwania. Kortykosteroidy, stosowane miejscowo, o średniej sile działania (np. krem 0,1% acetonid triamcynolonu lub maść 0,025% acetonid triamcynolonu). Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, pimekrolimus) lub inhibitor PDE4 (np. crisaborol) mogą być stosowane zamiast kortykosteroidów w obszarach ciała o cienkiej skórze (np. twarz, szyja, narządy płciowe).			
Okres leczenia	16 tygodni			
Okres obserwacji	20 tygodni			

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
IGA (0,1) (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Mierzona w 12 i 16 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)
EASI-50 (ang. *Eczema Area and Severity Index-50*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥50% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 i 16 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)
EASI-90 (ang. *Eczema Area and Severity Index-90*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥90% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)
EASI-100 (ang. *Eczema Area and Severity Index-100*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako 100% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)

PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) – odpowiedź w zakresie świądu	Numeryczna skala oceny świądu, zakres punktacji 0-10, im wyższa liczba tym większy świąd. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), OR (95% CI)
POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*)	Miara nasilenia AZS, zakres punktacji: 0-28, wyższe wyniki wskazują na nasilenie AZS	Mediana (SD)
PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)	Objawy i ocena symptomów w AZS, zakres punktacji 0-10, wyższe wartości wskazują na nasilenie objawów AZS	Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)	Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba (%), mediana (SD)
HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)	Skala lęku i depresji szpitalnej, zakres punktacji 0-21, wyższe wyniki wskazują na wyższy poziom lęku i depresji. Mierzona w 12 tygodniu.	Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów, 95% CI
SCORAD (ang. *Scoring of Atopic Dermatitis*)	Nasilenie objawów AZS, zakres punktacji 0-103, wyższe wartości świadczą o zaawansowaniu AZS. Mierzona w 12 tygodniu.	Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów
BSA (ang. *Body-surface-area involvement*)	Procentowa zmiana zajęcia ciała AZS	Mediana (Q1, Q3)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n (%), OR (95% CI)
Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc.	n (%), OR (95% CI)
Zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym: nudności, zapalenie spojówek, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zmiany trądzikowe, *infekcja Herpes Zoster*, małopłytkowość), zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów.	n (%), OR (95% CI)

Tabela 79. Charakterystyka badania *Gooderham 2019*

Badanie		***Gooderham 2019***
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 58 ośrodków w Australii, Kanadzie, Niemczech, na Węgrzech i w USA.
Metodyka	**Typ badania**	Badanie z randomizacją, RCT, IIb fazy, kontrolowane placebo w układzie równoległym, 5 ramion
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni 1:1:1:1:1 do otrzymywania abrocytynibu (200 mg, 100 mg, 30 mg lub 10 mg*) lub placebo raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie przez 4 tygodnie obserwacji bez leczenia. Randomizację przeprowadzono centralnie z użyciem *Interactive Response Technology* (IRT). Pacjenci, badacze i przedstawiciele sponsora byli nieświadomi przydziału do grup.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (ang. *double-blinded*)

Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano; należy jednak przypuszczać, iż badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości *superiority* ABRO nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. odpowiedzi po 12 tyg.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: **Pierwszorzędowy punkt końcowy:** ○ wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; **Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy:** ○ zmiana EASI w stosunku do wartości wyjściowych w 12 tygodniu; **Drugorzędowe punkty końcowe:** ○ wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w zaplanowanych punktach czasowych, z wyjątkiem 12 tygodnia; ○ zmiana EASI w stosunku do wartości wyjściowych w zaplanowanych punktach czasowych, z wyjątkiem 12 tygodnia; ○ odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o ≥4 punkty na skali NRS od wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali NRS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę ≥2 punkty w IGA od wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę EASI-50, EASI-75 i EASI-90 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana BSA w stosunku do wartości wyjściowej w zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana SCORAD w stosunku do wartości wyjściowej w zaplanowanych punktach czasowych; **Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (*Patient-reported Outcomes* - PRO):** ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku świądu NRS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ odsetek pacjentów z PtGA (zdefiniowaną jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej), we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali DLQI we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali POEM we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali PSAAD we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych. ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali HADS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*Treatment-Emergent Adverse Events* - TEAE), (w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, nudności, infekcje i infestacje, zakażenia górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzenia ze strony układu oddechowego, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej, AZS), ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym: nasilony stan astmy, astma, nasilone stany zapalne skóry, AZS, *egzema herpeticum*, czerniak złośliwy, zapalenie płuc, zatorowość płucna), częstość występowania specyficznych nieprawidłowości laboratoryjnych (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, profil lipidowy, testy wątrobowe).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.

Analiza ITT	Nie, główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji *modified intention to treat* (mITT), do której zostali włączeni wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo (z wyjątkiem 4 pacjentów z 1 ośrodka). W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy byli randomizowani i dostali przynajmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	**Abrocytynib 100 mg**, n: 19/56 (33,9%) → przerwanie leczenia: ○ 9 pacjentów → zdarzenia niepożądane, niezwiązane z badanym lekiem; ○ 3 pacjentów → zdarzenia niepożądane, związane z badanym lekiem; ○ 3 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu; ○ 1 pacjent → niewystarczająca odpowiedź kliniczna; ○ 1 pacjent → naruszenie protokołu badania; ○ 2 pacjentów → inne przyczyny; **Abrocytynib 200 mg**, n: 17/55 (30,9%) → przerwanie leczenia: ○ 7 pacjentów → zdarzenia niepożądane, niezwiązane z badanym lekiem; ○ 1 pacjent → zdarzenia niepożądane, związane z badanym lekiem; ○ 4 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu; ○ 2 pacjentów → naruszenie protokołu badania; ○ 3 pacjentów → inne przyczyny; **Placebo** n: 28/56 (50%) → przerwanie leczenia: ○ 5 pacjentów → zdarzenia niepożądane, niezwiązane z badanym lekiem; ○ 4 pacjentów → zdarzenia niepożądane, związane z badanym lekiem; ○ 6 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu; ○ 6 pacjentów → niewystarczająca odpowiedź kliniczna; ○ 5 pacjentów → naruszenie protokołu badania; ○ 2 pacjentów → inne przyczyny.
Źródła finansowania	*Pfizer Inc.*
Inne akronimy badania	*NCT02780167*
Publikacje do badania	*Gooderham 2019* [22], *Simpson 2021* [22]

Kryteria włączenia (najważniejsze)

- Dorośli pacjenci, w wieku 18-75 roku życia;
- Spełniający wszystkie kryteria umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry:
  - Niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczną terapią miejscową, trwającą co najmniej 4 tygodnie lub medyczne przeciwwskazania do leczenia miejscowego (w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą przesiewową);
  - Umiarkowana lub ciężka postać AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥12, rozpoznana co najmniej rok przed włączeniem do badania).

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)

- Stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki badanego leku;
- Ostre lub przewlekłe choroby somatyczne lub zaburzenia psychiczne, a także nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zaburzać ogólne wyniki badania;
- Aktywne formy innych chorób zapalnych skóry (np. łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry, toczeń).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Analiza bezpieczeństwa

Cecha populacji/parametr	Abrocytynib 100 mg	Abrocytynib 200 mg	Placebo
Liczebność	**56**	**55**	**56**

Wiek w latach, średnia (SD)		41,1 (15,6)	38,7 (17,6)	42,6 (15,1)
Płeć, n (%)	Męska	31 (55,4)	28 (50,9)	21 (37,5)
	Żeńska	25 (44,6)	27 (49,1)	35 (62,5)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Biała	40 (71,4)	37 (67,3)	40 (71,4)
	Czarna, Afroamerykanie	7 (12,5)	13 (23,6)	10 (17,9)
	Azjaci	8 (14,3)	5 (9,1)	4 (7,1)
	Inna	1 (1,8)	0 (0)	2 (3,6)
BMI, średnia (SD)		28 (6,1)	28,6 (7,3)	27,1 (5,9)
Czas trwania choroby (lata), mediana (zakres)		23,8 (1,1–66,7)	19,6 (1,9–68,8)	25,6 (1,1–67,1)
Analiza FAS (ang. *Full Analysis Set*)				
Liczebność		**55**	**54**	**55**
SCORAD, średnia (SD)		65,4 (13,7)	62,7 (13,8)	65,0 (12,1)
EASI, średnia (SD)		26,7 (11,8)	24,6 (13,5)	25,4 (12,9)
%BSA, średnia (SD)		41,9 (22,3)	38 (23,3)	40,1 (22,3)
IGA, n (%)	3 - umiarkowana	29 (52,7)	34 (63)	34 (61,8)
	4 - ciężka	26 (47,3)	20 (37)	21 (38,2)
NRS, n (%)	Średnia (SD)	7,4 (2,2)	6,9 (2,7)	7,6 (1,8)
	Wynik ≥4	51 (92,7)	46 (85,2)	51 (92,7)
PtGA, n (%)	1 – bardzo łagodny	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,9)
	2 – łagodny	6 (11,1)	4 (7,5)	5 (9,3)
	3- umiarkowany	14 (25,9)	18 (34,0)	21 (38,9)
	4 - ciężki	33 (61,1)	31 (58,5)	27 (50)
DLQI, średnia (SD)		15,5 (8)	12,9 (7,4)	13,9 (7,3)
POEM, średnia (SD)		20,3 (6,2)	20,5 (5,9)	21,1 (5,9)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie		Abrocytynib 100 mg	Abrocytynib 200 mg	Placebo
		W postaci tabletek, 100 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, 200 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, raz dziennie
Sposób podawania leku		Doustnie	Doustnie	Doustnie
Leczenie dodatkowe		Doustne leki przeciwhistaminowe oraz dostarczane przez sponsora emolienty (CeraVe lub Aquaphor) i filtry przeciwsłoneczne.		
Okres leczenia		12 tygodni		
Okres obserwacji		4 tygodnie *follow up*		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy		**Definicja**		**Sposób przedstawienia wyników w analizie**

Pierwszorzędowy punkt końcowy		
IGA (0,1) (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów (%), zaobserwowana odpowiedź (95% CI), wartość *p*, E_{max} szacowana odpowiedź - % (95% CI),
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
EASI (ang. *Eczema Area and Severity*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS. Procentowa zmiana EASI w stosunku do wartości wyjściowych w 12 tygodniu.	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), wartość *p*
Drugorzędowe punkty końcowe		
EASI (ang. *Eczema Area and Severity*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS. Procentowa zmiana EASI w stosunku do wartości wyjściowych w zaplanowanych punktach czasowych (z wyjątkiem 12 tygodnia).	Średnia, procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów (podano wyniki dla ABRO w dawce 200 mg w stosunku do placebo w 1 tygodniu oraz dla ABRO w dawce 100 mg w stosunku do placebo w 2 tygodniu), wartość *p*
PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) – odpowiedź w zakresie świądu	Numeryczna skala oceny świądu, zakres punktacji 0-10, im wyższa liczba tym większy świąd. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o ≥4 punkty na skali NRS od wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	n, (%), OR (95% CI), graficznie
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	%
IGA (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę ≥2 punkty w IGA od wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	n, (%)
EASI-50 (ang. *Eczema Area and Severity Index-50*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥50% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę EASI-50 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	n, (%), OR (95% CI)
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę EASI-75 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	n, (%), OR (95% CI)

EASI-90 (ang. *Eczema Area and Severity Index-90*)		Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥90% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę EASI-90 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	n, (%), OR (95% CI)
BSA (ang. *Body-surface-area involvement*)		Procentowa zmiana zajęcia ciała AZS, w stosunku do wartości wyjściowej w zaplanowanych punktach czasowych.	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), wartość *p*
SCORAD (ang. *Scoring of Atopic Dermatitis*)		Nasilenie objawów AZS, zakres punktacji 0-103, wyższe wartości świadczą o zaawansowaniu AZS. Zmiana SCORAD w stosunku do wartości wyjściowej w zaplanowanych punktach czasowych	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), wartość *p*
Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (*Patient-reported Outcomes* - PRO)			
PtGA (ang. *Patient Global Assessment*)		Odsetek pacjentów z PtGA (zdefiniowaną jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej), we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	%, wartość *p* pomiędzy grupami graficznie
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)		Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali DLQI we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej, graficznie
POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*)		Miara nasilenia AZS, zakres punktacji: 0-28, wyższe wyniki wskazują na nasilenie AZS. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali POEM we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej, graficznie
PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)		Objawy i ocena symptomów w AZS, zakres punktacji 0-10, wyższe wartości wskazują na nasilenie objawów AZS. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych.	Procentowa (%) zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej, graficznie
HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali HADS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych	Procentowa (%) zmiana od wartości wyjściowej, osobno dla lęku i depresji
Bezpieczeństwo	**Zgony**	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n, %
	Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem.	n (%), OR (95% CI)
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*Treatment-*	Odnotowano liczbę i odsetek pacjentów z TEAE. Były to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, nudności, infekcje i infestacje, zakażenia górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenia	n (%)

	Emergent Adverse Events – TEAE)	górnych dróg oddechowych, zaburzenia ze strony układu oddechowego, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej, AZS.	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie AE zdefiniowano jako: każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne w dowolnej dawce, które: - powadzi do zgonu; - zagraża życiu (bezpośrednie ryzyko zgonu); - wymaga hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji; - powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niezdolność (znaczne zakłócenie zdolność do wykonywania normalnych funkcji życiowych); - powoduje wrodzoną anomalię/wadę wrodzoną. Odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, były to: nasilone stany astmatyczne, astma, nasilone stany zapalne skóry, AZS, *egzema herpeticum*, czerniak złośliwy, zapalenie płuc, zatorowość płucna.	n (%)
	Nieprawidłowości laboratoryjne	Częstość występowania specyficznych nieprawidłowości laboratoryjnych (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, profil lipidowy, testy wątrobowe).	n (%)

*** Nie przedstawiono danych dla abrocytynibu w dawce 10 mg i 30 mg, z racji tego, iż dawki te nie są aktualnie zalecane w CHPL/ spełniają kryterium włączenia do przeglądu systematycznego.**

Tabela 80. Charakterystyka badania *JADE MONO-1*

Badanie		***JADE MONO-1***
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe z 69 ośrodków z Australii, Kanady, Europy i USA.
Metodyka	**Typ badania**	Badanie z randomizacją, RCT, III fazy, kontrolowane placebo w układzie równoległym, 3 ramiona
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:1 do otrzymywania 200 mg lub 100 mg abrocytynibu lub placebo, raz dziennie przez 12 tygodni. Pacjenci byli randomizowani przy użyciu centralnego schematu zapewnianego przez interaktywny system technologii odpowiedzi. Randomizacja była stratyfikowana według wyjściowego nasilenia choroby (IGA) oraz grupy wiekowej. Pacjenci, badacze i przedstawiciele sponsora byli nieświadomi przydziału do grup.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (ang. *double-blinded*)
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority*; weryfikowano 2 hipotezy (I rzędowe punkty końcowe) wyższości dawki 100 mg i 200 mg ABRO nad placebo w ogólnej ocenia IGA oraz odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu. Zweryfikowano również 8 hipotez (II rzędowe punkty końcowe) wyższości dawki 100 mg i 200 mg ABRO nad placebo w odpowiedzi na wskaźnik nasilenia świądu NRS w 2, 4 i 12 tygodniu oraz zmianę od wartości wyjściowej w wyniku PSAAD w 12 tygodniu.

	Skuteczność: **Pierwszorzędowe punkty końcowe:** ○ wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu; **Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:** ○ ocena świądu w PP-NRS w 2, 4 i 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali PSAAD w 12 tygodniu; **Drugorzędowe punkty końcowe:** ○ wskaźnik odpowiedzi EASI-90 w 12 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi EASI-50 w 12 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi PP-NRS w 8 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali DLQI w 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali CDLQI w 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali POEM w 12 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 2, 4, 8 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 2, 4 i 8 tygodniu; ○ wskaźnik odpowiedzi EASI-100 w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali BSA w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ odpowiedź BSA definiowana jako < 5%; ○ wskaźnik SCORAD-75 w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ wskaźnik SCORAD-50 w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali SCORAD w 2,4,8 i 12 tygodniu; ○ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w subiektywnych ocenach na skali SCORAD dotyczących utraty snu w skali VAS;
Oceniane w badaniu punkty końcowe	**Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *Additional Patient-reported Outcomes* - PRO):** ○ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PP-NRS (poprawę o 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej) w 8 tygodniu; ○ Czas do uzyskania ≥4-punktowej poprawy w numerycznej skali oceny (NRS) nasilenia świądu w stosunku do wartości wyjściowej; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik ≥1 punktu w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu na skali PSAAD; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali PSAAD w 2,4 i 8 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali DLQI w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik <2 mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu na skali DLQI; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik ≥4-punkotwej poprawy wyniku w stosunku do wartości wyjściowej, na skali DLQI, mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik ≥2,5-punktowej poprawy wyniku w stosunku do wartości wyjściowej, na skali CDLQI, mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali HADS, w 2 ,4, 8 i 12 tygodniu; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik <8 w każdym komponencie (lęk i depresja) na skali HADS mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Odpowiedź zdefiniowana jako wynik <11 w każdym komponencie (lęk i depresja) na skali HADS mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali POEM w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali PtGA w 2,4, 8 i 12 tygodniu; ○ Zmniejszenie od wartości wyjściowej o ≥2 punkty na skali PtGA w 2, 4, 8 i 12 tygodniu;

	○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w EQ-5D-5L/ EQ-5D-Y w 2, 4, 8 i 12 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku FACIT-F / Peds-FACIT-F w 12 tygodniu; ○ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej komponentu fizycznego i psychicznego w punktacji na SF-36v2 w 12 tygodniu; Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (≥5% w dowolnej grupie leczenia), zakażenie wirusem *herpes* podczas leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*Treatment-Emergent Adverse Events*) według klasyfikacji układów i narządów (*System Organ Class and Preferred Term*).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Analizy skuteczności i bezpieczeństwa oparto na populacji *intention-to-treat exposed population* (ITT), która obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów, otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	**Abrocytynib 100 mg**, n: 21/156 (13,5%) → przerwanie leczenia: ○ 9 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 5 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu, ○ 4 pacjentów → inne przyczyny, ○ 2 pacjentów → naruszenie protokołu badania, ○ 1 pacjent → niewystarczająca odpowiedź kliniczna, **Abrocytynib 200 mg**, n: 17/154 (11%) → przerwanie leczenia: ○ 9 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 3 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu, ○ 3 pacjentów → inne przyczyny, ○ 2 pacjentów → naruszenie protokołu badania, **Placebo** n: 16/77 (20,8%) → przerwanie leczenia: ○ 7 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 4 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu, ○ 2 pacjentów → niewystarczająca odpowiedź kliniczna, ○ 2 pacjentów → inne przyczyny, ○ 1 pacjent → naruszenie protokołu badania.
Źródła finansowania	*Pfizer Inc.*
Inne akronimy badania	NCT03349060
Publikacje do badania	*JADE MONO-1* [24]

Kryteria włączenia (najważniejsze)

- Pacjenci powyżej 12 r.ż, z masą ciała powyżej 40 kg;
- Spełniający wszystkie kryteria atopowego zapalenia skóry:
  - Rozpoznanie choroby od co najmniej roku przed przystąpieniem do badania i potwierdzone podczas wizyt przesiewowych zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki dla AD1;
  - Umiarkowana lub ciężka postać AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥16 i wskaźnik nasilenia świądu NRS ≥4 w dniu wizyty początkowej);
  - Udokumentowana niedawna historia (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczną terapią miejscową, trwającą co najmniej 4 tygodnie lub pacjenci, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego;

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)
• Ostre lub przewlekłe choroby somatyczne lub zaburzenia psychiczne (w tym myśli lub tendencje samobójcze); • Małopłytkowość, koagulopatia, zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie; • Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi inhibitorami JAK, kortykosteroidami w ciągu ostatnich 4 tygodni od rozpoczęcia badania; • Pacjenci leczeni dupilumabem w ciągu ostatnich 6 tygodni od rozpoczęcia badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr		**Abrocytynib 100 mg**	**Abrocytynib 200 mg**	**Placebo**
Liczebność		**156**	**154**	**77**
Wiek, średnia (SD)		32,6 (15,4)	33,0 (17,4)	31,5 (14,4)
Grupa wiekowa, n (%)	<18 r.ż.	34 (22)	33 (21)	17 (22)
	18-65 lat	118 (76)	110 (71)	59 (77)
	≥65 lat	4 (3)	11 (7)	1 (1)
Płeć, n (%)	Męska	90 (58)	81 (53)	49 (64)
	Żeńska	66 (42)	73 (47)	28 (36)
Rasa, n (%)	Biała	113 (72)	104 (68)	62 (81)
	Czarna/ Afro-amerykanie	15 (10)	11 (7)	6 (8)
	Azjatycka	26 (17)	26 (17)	6 (8)
	Inna	2 (1)	11 (7)	2 (3)
	Nie zaraportowano	0 (0)	2 (1)	1 (1)
Czas trwania choroby, średnia (SD)		24,9 (16,1)	22,7 (14,5)	22,5 (14,4)
Wcześniejsze leczenie AZS, n (%)*	Jakiekolwiek leczenie	155 (99)	154 (100)	77 (100)
	Leczenie miejscowe#	69 (44)	82 (53)	34 (44)
	Leki ogólnoustrojowe & z lub bez leków miejscowych	78 (50)	68 (44)	41 (53)
	Dupilumab	13 (8)	9 (6)	8 (10)
IGA, n (%)	3 – umiarkowana	92 (59)	91 (59)	46 (60)
	4 - ciężka	64 (41)	63 (41)	31 (40)
EASI, średnia (SD)		31,3 (13,6)	30,6 (14,1)	28,7 (12,5)
Zajęcie powierzchni ciała, BSA (%), średnia (SD)		50,8 (23,4)	49,9 (24,4)	47,4 (22,7)
SCORAD, średnia (SD)		67,1 (13,7)	64,3 (13,1)	64,5 (13,2)
Wskaźnik nasilenia świądu NRS, średnia (SD)$		6,9 (2,0)	7,1 (1,9)	7,0 (1,8)
PSAAD, średnia (SD)**		5,3 (2,3)	5,4 (2,1)	5,5 (2,0)
DLQI, średnia (SD) ^		14,6 (6,5)	14,6 (6,8)	13,9 (7,3)
CDLQI, średnia (SD) ^^		11,7 (6,6)	13,2 (5,5)	13,6 (7,0)

POEM, średnia (SD) &&	19,5 (6,5)	19,6 (5,9)	19,9 (6,1)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Abrocitinib 100 mg	Abrocitinib 200 mg	Placebo
	W postaci tabletek, 100 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, 200 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, raz dziennie
Sposób podawania leku	doustnie	doustnie	doustnie
Leczenie dodatkowe	W trakcie badania pacjentom pozwolono stosować doustne środki przeciwhistaminowe oraz emolienty (bez innych składników aktywnych wskazanych w leczeniu AZS).		
Okres leczenia	12 tygodni (85 dni)		
Okres obserwacji	16 tygodni (+ 4 tygodnie po zakończeniu leczenia)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	**Definicja**		**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
IGA (0,1) (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Mierzona w 12 tygodniu.		Liczba pacjentów, n/N (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-75 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.		Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe			
PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) – odpowiedź w zakresie świądu	Odpowiedź pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o ≥4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4 i 12 tygodniu.		Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)	Objawy i ocena symptomów w AZS, zakres punktacji 0-10, wyższe wartości wskazują na nasilenie objawów AZS. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.		Liczba pacjentów Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI) Różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI) Wartość *p*
Drugorzędowe punkty końcowe			
EASI-90 (ang. *Eczema Area and Severity Index-90*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥90% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.		Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.		% (dane w wykresu)
EASI-50 (ang. *Eczema Area and Severity Index-50*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥50% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.		Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*

	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-50 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.	% (dane w wykresu)
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)	Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Przeznaczona dla pacjentów ≥ 18 r.ż. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI) Różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI)
CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)	Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Przeznaczona dla pacjentów < 18 r.ż. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI) Różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI)
POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*)	Miara nasilenia AZS, zakres punktacji: 0-28, wyższe wyniki wskazują na nasilenie AZS. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI) Różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI)
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 2, 4, 8 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
IGA (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Mierzona w 2, 4 i 8 tygodniu. Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0, mierzona w 2,4,8 i 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
SCORAD- 75 (ang. *Scoring of Atopic Dermatitis*)	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli zdefiniowaną jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n (%), graficznie
SCORAD- 50 (ang. *Scoring of Atopic Dermatitis*)	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli zdefiniowaną jako ≥50% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 2, 4, 8 i 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n (%)
SCORAD (ang. *Scoring of Atopic Dermatitis*)	Nasilenie objawów AZS, zakres punktacji 0-103, wyższe wartości świadczą o zaawansowaniu AZS. Zmiana w 2, 4, 8 i 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów, n (%)
Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (*Additional Patient-reported Outcomes* - PRO)		
PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) – odpowiedź w zakresie świądu	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PP-NRS (poprawę o 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej) w 8 tygodniu trwania badania. Czas do uzyskania ≥4-punktowej poprawy w numerycznej skali oceny (NRS) nasilenia świądu w stosunku do wartości wyjściowej.	Metoda najmniejszych kwadratów – średnia (95%CI), graficznie
PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)	Odpowiedź zdefiniowana jako wynik ≥1 punktu w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu trwania badania.	

		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4 i 8 tygodniu trwania badania.	Metoda najmniejszych kwadratów – średnia (95%CI), graficznie
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) /**CDLQI** (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu trwania badania.	Metoda najmniejszych kwadratów – średnia (95%CI), graficznie
POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*)		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu trwania badania.	Metoda najmniejszych kwadratów – średnia (95%CI), graficznie
Bezpieczeństwo	**Zgony**	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n, %
	Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc.	n (%)
	Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (≥5% w dowolnej grupie leczenia), zakażenie wirusem *herpes* podczas leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*Treatment-Emergent Adverse Events*) według klasyfikacji układów i narządów (*System Organ Class and Preferred Term*)	Wszystkie kliniczne AE, SAE, TEAE, wycofanie z powodu AE, parametry życiowe i dane laboratoryjne dotyczące bezpieczeństwa były przeglądane i podsumowywane na bieżąco podczas badania w celu oceny bezpieczeństwa uczestników.	n (%)

* Pacjenci byli liczeni osobno w każdej kategorii (tj. przyjmujących środki miejscowe lub środki ogólnoustrojowe) # Leczenie miejscowe obejmuje kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny. & Środki ogólnoustrojowe obejmują mykofenolan mofetylu, metotreksat, azatiopryne, kortykosteroidy, cyklosporyne i dupilumab. $ Dane były dostępne dla 77 pacjentów w grupie przyjmującej placebo, 155 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg i 154 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg. ** Dane były dostępne dla 68 pacjentów w grupie przyjmującej placebo, 137 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg oraz 138 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg. ^ Punkt oceniany u pacjentów w wieku ≥18 lat; dostępne były dane dla 60 pacjentów w grupie przyjmującej placebo, 121 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg i 119 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg. ^^ Punkt oceniony u pacjentów w wieku <18 lat; dane były dostępne dla 16 pacjentów w grupie przyjmującej placebo, 32 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg i 32 pacjentów w grupie przyjmującej Abrocytynib w dawce 200 mg. && Dane były dostępne dla 77 pacjentów przyjmujących placebo, 153 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 100 mg i 153 pacjentów w grupie przyjmującej abrocytynib w dawce 200 mg.

Tabela 81. Charakterystyka badania JADE MONO-2

Badanie		***JADE MONO-2***
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 115 ośrodków w Australii, Bułgarii, Kanadzie, Chinach, Czechach, Niemczech, na Węgrzech, w Japonii, Korei Południowej, na Łotwie, w Polsce, Wielkiej Brytanii i USA.
Metodyka	**Typ badania**	Międzynarodowe, badanie z randomizacją, RCT, III fazy, kontrolowane placebo w układzie równoległym, 3 ramiona.

Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:1 do otrzymywania abrocytynibu w dawkach 200 mg lub 100 mg lub placebo przez, raz dziennie, przez 12 tygodni. Pacjenci byli randomizowani przy użyciu centralnego schematu zapewnianego przez interaktywny system technologii odpowiedzi (*Almac Group*). Randomizacja była stratyfikowana według wyjściowej ciężkości choroby (wynik IGA 3 lub 4) oraz grupy wiekowej (<18 lub >18 lat). Pacjenci, badacze i przedstawiciele sponsora byli nieświadomi przydziału do grup.
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (ang. *double-blinded*)
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority*; weryfikowano 5 kluczowych hipotez, dla każdej z dwóch dawek (200 mg na dobę i 100 mg na dobę) w porównaniu z placebo. Zweryfikowano hipotezę dla dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych i dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: **Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu; **Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:** • ocena świądu w PP-NRS w 2, 4 i 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali PSAAD w 12 tygodniu; **Drugorzędowe punkty końcowe:** • wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) we wszystkich zaplanowanych punktach końcowych (2, 4, 8 tygodniu); • wskaźnik odpowiedzi EASI-75 we wszystkich zaplanowanych punktach końcowych (2, 4, 8 tygodniu); • wskaźnik odpowiedzi EASI-90 w 12 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi EASI-50 w 12 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi PP-NRS w 8 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali DLQI w 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali CDLQI w 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali POEM w 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali PtGA w 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali HADS w zakresie lęku w 12 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali HADS w zakresie depresji w 12 tygodniu; **Inne punkty końcowe:** • wskaźnik odpowiedzi EASI-90 w 2, 4, 6 oraz 8 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi EASI-50 w 2, 4, 6 oraz 8 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali BSA w 2, 4, 6 oraz 8 tygodniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali SCORAD-50 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej na skali SCORAD-75 we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w subiektywnych ocenach na skali SCORAD dotyczących świądu oraz utraty snu we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; Bezpieczeństwo:

	zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (≥3% w dowolnej grupie leczenia), (w tym: nudności, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, AZS, trądzik, wymioty, ból w górnej części brzucha, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zapalenie mieszków włosowych, małopłytkowość), częstość występowania nieprawidłowości klinicznych i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w klinicznych wartościach laboratoryjnych, pomiarach elektrokardiogramu (EKG) i parametrach życiowych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Analizy skuteczności i bezpieczeństwa oparto na populacji *intention-to-treat exposed population* (ITT), która obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów, otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	**Abrocytynib 100 mg**, n: 21/158 (13,3%) → przerwanie leczenia: ○ 5 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 1 pacjent → zgon, ○ 1 pacjent → utrata z *follow up*, ○ 6 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu, ○ 5 pacjentów → niewystarczająca odpowiedź kliniczna, ○ 1 pacjentów → naruszenie protokołu badania, ○ 2 pacjent →inne przyczyny, **Abrocytynib 200 mg**, n: 14/155 (9%) → przerwanie leczenia: ○ 5 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 1 pacjent → utrata z *follow up*, ○ 1 pacjent → brak chęci udziału w badaniu, ○ 4 pacjentów → niewystarczająca odpowiedź kliniczna, ○ 1 pacjent → naruszenie protokołu badania, ○ 2 pacjentów → inne przyczyny, **Placebo** n: 26/78 (33,3%) → przerwanie leczenia: ○ 8 pacjentów → zdarzenia niepożądane, ○ 1 pacjent → utrata z *follow up*, ○ 9 pacjentów → brak chęci udziału w badaniu, ○ 7 pacjentów → niewystarczająca odpowiedź kliniczna, ○ 1 pacjent → naruszenie protokołu badania.
Źródła finansowania	*Pfizer Inc.*
Inne akronimy badania	*NCT03575871*
Publikacje do badania	*JADE MONO-2* [25]
Kryteria włączenia (najważniejsze)	
• Pacjenci powyżej 12 r.ż., z masą ciała powyżej 40 kg; • Spełniający wszystkie kryteria atopowego zapalenia skóry: ○ Rozpoznanie choroby od co najmniej roku przed przystąpieniem do badania i potwierdzone podczas wizyt przesiewowych zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki dla AD1;	

- Umiarkowana lub ciężka postać AZS (BSA ≥10%, IGA ≥3, EASI ≥16 i wskaźnik nasilenia świądu NRS ≥4 w dniu wizyty początkowej);
- Udokumentowana niedawna historia (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczną terapią miejscową, trwającą co najmniej 4 tygodnie lub pacjenci, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego;

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)

- Małopłytkowość, koagulopatia, zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie;
- Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi inhibitorami JAK, kortykosteroidami w ciągu ostatnich 4 tygodni od rozpoczęcia badania;
- Stosowanie miejscowego leczenia w ciągu 72 godzin od podania pierwszej dawki badanego leku;
- Pacjenci leczeni dupilumabem w ciągu ostatnich 6 tygodni od rozpoczęcia badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		Abrocytynib 100 mg	Abrocytynib 200 mg	Placebo
Liczebność		**158**	**155**	**78**
Wiek, średnia (SD)		37,4 (15,8)	33,5 (14,7)	33,4 (13,8)
Grupa wiekowa, n (%)	< 18 r.ż.	17 (10,8)	15 (9,7)	8 (10,3)
	18-64 lat	130 (82,3)	133 (85,8)	69 (88,5)
	≥ 65 r.ż.	11 (7)	7 (4,5)	1 (1,3)
Płeć męska, n (%)		94 (59,5)	88 (56,8)	47 (60,3)
Rasa, n (%)	Biała	101 (63,9)	91 (58,7)	40 (51,3)
	Azjatycka	46 (29,1)	54 (34,8)	29 (37,2)
	Czarni lub Afroamerykanie	9 (5,7)	6 (3,9)	6 (7,7)
	Różnorodna	1 (0,6)	2 (1,3)	1 (1,3)
	Nie zaraportowano	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (2,6)
Czas trwania choroby (lata), średnia (SD)		21,1 (14,8)	20,5 (14,8)	21,7 (14,3)
Wcześniejsze leczenie AZS, n (%)	Jakiekolwiek leczenie*	157 (99,4)	153 (98,7)	78 (100)
	Leczenie miejscowe	87 (55,1)	93 (60)	46 (59)
	Leki ogólnoustrojowe i (lub) leki miejscowe	70 (44,3)	60 (38,7)	32 (41)
	Dupilumab	7 (4,4)	5 (3,2)	2 (2,6)
IGA, n (%)**	3 – umiarkowana	107 (67,7)	106 (68,4)	52 (66,7)
	4 - ciężka	51 (32,3)	49 (31,6)	26 (33,3)
EASI, średnia (SD)#		28,4 (11,2)	29 (12,4)	28 (10,2)
Zajęcie powierzchni ciała, BSA (%), średnia (SD)		48,7 (21,4)	47,7 (22,3)	48,2 (20,8)
SCORAD, średnia (SD)##		63,8 (11,4)	64,1 (13,1)	64,3 (12,4)

Wskaźnik nasilenia świądu NRS, średnia (SD)[$]		7,1 (1,6)	7 (1,6)	6,7 (1,9)
PSAAD[$$]	n	156	155	77
	średnia (SD)	5,4 (2,1)	5,2 (2)	5,1 (2,1)
DLQI[^]	n	140	139	70
	średnia (SD)	15,4 (7,3)	14,8 (6)	15 (7,1)
CDLQI[^^]	n	16	15	8
	średnia (SD)	13,8 (5,8)	12,9 (5,7)	10,1 (3,8)
POEM[@]	n	156	154	78
	średnia (SD)	20,9 (5,7)	19,7 (5,7)	19,2 (5,5)
HADS – lęk[@@]	n	156	153	78
	średnia (SD)	5,5 (4,2)	5,9 (3,9)	6,0 (3,7)
HADS – depresja[***]	n	156	153	75
	średnia (SD)	4,1 (4,0)	4,0 (3,7)	4,4 (3,3)

Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	**Abrocitinib 100 mg**	**Abrocitinib 200 mg**	**Placebo**
	W postaci tabletek, 100 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, 200 mg, raz dziennie	W postaci tabletek, raz dziennie
Sposób podawania leku	Doustnie	Doustnie	doustnie
Leczenie dodatkowe	W trakcie badania pacjentom pozwolono stosować doustne środki przeciwhistaminowe oraz emolienty (bez innych składników aktywnych wskazanych w leczeniu AZS).		
Okres leczenia	12 tygodni (85 dni)		
Okres obserwacji	16 tygodni (+ 4 tygodnie po zakończeniu leczenia)		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Punkty pierwszorzędowe		
IGA (0,1) (ang. *Investigator's Global Assessment*)	Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*, graficznie
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-75 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.	Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*, graficznie
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe		
PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) – odpowiedź w zakresie świądu	Odpowiedź pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o ≥4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w 2, 4 i 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*

PSAAD (ang. *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*)	Objawy i ocena symptomów w AZS, zakres punktacji 0-10, wyższe wartości wskazują na nasilenie objawów AZS. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), wartość *p*
Drugorzędowe punkty końcowe		
EASI-90 (ang. *Eczema Area and Severity Index-90*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥90% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa (%) w porównaniu z placebo (95% CI)
	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.	% (dane przedstawiono na wykresie), wartość *p*
EASI-50 (ang. *Eczema Area and Severity Index-50*)	Rozległość i nasilenie zmian skórnych, zakres punktacji 0-72, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥50% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Mierzona w 12 i 8 tygodniu.	Liczba pacjentów, n/N, (%), różnica procentowa (%) w porównaniu z placebo (95% CI)
	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-50 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.	% (dane przedstawiono na wykresie), wartość *p*
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)	Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Przeznaczona dla pacjentów ≥ 18 r.ż. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), graficznie
CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)	Wskaźnik jakości życia, zakres punktacji 0-30, wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia pacjenta. Przeznaczona dla pacjentów < 18 r.ż. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), graficznie
POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*)	Miara nasilenia AZS, zakres punktacji: 0-28, wyższe wyniki wskazują na nasilenie AZS. Zmiana w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), graficznie
PtGA (ang. *Patient Global Assessment*)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 12 tygodniu trwania badania.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), graficznie

HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) – skala lęku i depresji	Lęk	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 12 tygodniu trwania badania.	Liczba pacjentów, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości początkowej (95% CI), różnica w średniej zmianie najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo (95% CI), graficznie (wyniki przedstawiono osobno dla lęku oraz depresji).
	Depresja		
IGA (0,1) (ang. *Investigator's Global Assessment*)		Ogólna ocena nasilenia AZS, zdefiniowana jako wynik 0 lub 1, z poprawa o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Wskaźnik odpowiedzi IGA we wszystkich zaplanowanych punktach końcowych (2, 4, 8 tygodniu).	n/N (%), przedstawiono wyniki dla 2 tygodnia
EASI-75 (ang. *Eczema Area and Severity Index-75*)		Rozległość i nasilenie zmian skórnych, im wyższy wynik tym większe nasilenie AZS, zdefiniowana jako ≥75% poprawa w stosunku do wartości bazowej. Wskaźnik odpowiedzi EASI-75 we wszystkich zaplanowanych punktach końcowych (2, 4, 8 tygodniu).	n/N (%), przedstawiono wyniki dla 2 tygodnia
Bezpieczeństwo	**Zgony**	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n (%)
	Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc.	n (%)
	Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, najczęściej zgłaszane	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)
	Częstość występowania nieprawidłowości klinicznych i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w klinicznych wartościach laboratoryjnych, pomiarach elektrokardiogramu (EKG) i parametrach życiowych	Przedstawiono odsetek występowania nieprawidłowości klinicznych i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w klinicznych wartościach laboratoryjnych, pomiarach elektrokardiogramu (EKG) i parametrach życiowych.	%
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (≥3% w dowolnej grupie leczenia)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane, w tym: nudności, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, AZS, trądzik, wymioty, ból w górnej części brzucha, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zapalenie mieszków włosowych, małopłytkowość.	n (%)

* Pacjentów kategoryzowano w sposób wyłączny do jednej z najczęściej obserwowanych podgrup w kontekście zastosowanego leczenia: leczenie ogólne, terapia biologiczna i/lub terapia miejscowa, przy czym ww. terapie posiadały pierwszeństwo nad monoterapią z zastosowaniem miejscowego leczenia przeciwzapalnego. ** Wyniki wahają się od 0 (brak) do 4 (postać ciężka), przy czym wynik 3 wskazuje na umiarkowaną postać schorzenia. # Wyniki wahają się od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy zakres i nasilenie atopowego zapalenia skóry. ## Wyniki wahają się od 0 do 103, przy czym wyższe wyniki wskazują na szerszy zakres i nasilenie atopowego zapalenia skóry. $ Wyniki wahają się od 0 do 10, a wyższe wyniki wskazują na wyższy poziom świądu. $$ Wyniki wahają się od 0 do 10, a wyższe wyniki wskazują

na gorsze dzienne objawy atopowego zapalenia skóry. ^ Skala przeznaczona dla pacjentów powyżej 18 r.ż., wyniki wahają się od 0 do 30, a wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia. ^^ Skala przeznaczona dla pacjentów poniżej 18 r.ż., wyniki wahają się od 0 do 30, a wyższe wyniki wskazują na najgorszą jakość życia. @Wyniki wahają się od 0 do 28, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie atopowego zapalenia skóry. @@ Wyniki wahają się od 0 do 21, a wyższe wyniki wskazują na zwiększony niepokój. *** Wyniki wahają się od 0 do 21, a wyższe wyniki wskazują na zwiększoną depresję.

13.4. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej ABRO 100 mg OD vs SoC (monoterapia) [22]

Tabela 82. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22]

Punkt końcowy	Badanie	Czas trwania badania	Abrocytynib 100 mg OD		SoC		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy – OR (95% CI)	Wynik testu na heterogeniczność
			N	n (%)	N	n (%)				
Ocena skuteczności										
Odpowiedź IGA 0/1	***Gooderham 2019***	12 tydzień	55	16 (29,6)	52	3 (5,8)	6,70 (1,82; 24,66)	5 (3; 12)	4,49 (2,46; 8,19)	Q=0,47 (df=2), p=0,792, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		122	28*(23)	60	4*(6,7)	4,17 (1,39; 12,51)	7 (4; 21)		
	JADE MONO-2		141	43*(30,2)	70	7*(10)	3,95 (1,67; 9,33)	5 (4;12)		
Odpowiedź EASI-50	***Gooderham 2019*** *[22]*	12 tydzień	54	30 (55,6)	52	14 (26,9)	3,39 (1,50; 7,66)	4 (3; 11)	-	-
	JADE MONO-1 *[24]***		156	90 (58)	76	17 (22)	4,73 (2,53; 8,85)	3 (3; 5)	6,40 (4,07; 10,05)	Q=1,89 (df=1), p=0,170, I^2=46,97%
	JADE MONO-2 *[25]***		155	106 (68,4)	77	15 (19,5)	8,94 (4,63; 17,26)	3 (2; 3)		
Odpowiedź EASI-75	***Gooderham 2019***	12 tydzień	55	22 (40,7)	52	8 (15,4)	3,67 (1,45; 9,26)	5 (3; 14)	4,96 (3,02; 8,16)	Q=0,74 (df=2), p=0,692, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		122	47*(38,5)	60	7*(11,7)	4,74 (1,99; 11,31)	4 (3; 8)		
	JADE MONO-2		141	63*(44,6)	70	8*(11,4)	6,26 (2,79; 14,04)	4 (3; 5)		
Odpowiedź EASI-90	***Gooderham 2019***	12 tydzień	55	14 (25,9)	52	5 (9,6)	3,21 (1,06; 9,68)	7 (4; 83)	5,46 (2,69; 11,08)	Q=1,23 (df=2), p=0,541, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		122	22*(18)	60	2*(3,3)	6,38 (1,45; 28,12)	7 (5; 21)		
	JADE MONO-2		141	36*(25,2)	70	3*(4,3)	7,66 (2,27; 25,86)	5 (4; 9)		
Odpowiedź PP-NRS-4	***JADE MONO-1*** *[24]***	2 tydzień	147	30 (20)	74	2 (2,7)	9,23 (2,14; 39,79)	6 (4; 12)	8,08 (3,18; 20,55)	Q=0,06 (df=1), p=0,808, I^2=0,00%
	JADE MONO-2 [25]**		156	36 (23,1)	76	3 (3.9)	7,30 (2,17; 24,56)	6 (4; 11)		
	Gooderham 2019	12 tydzień	55	28 (50)	52	13 (25,5)	3,11 (1,37; 7,07)	4 (3; 14)	3,86 (2,46; 6,06)	Q=3,63 (df=2), p=0,163, I^2=44,87%
	JADE MONO-1		122	44*(36,4)	60	11*(19,1)	2,51 (1,19; 5,33)	6 (4; 28)		

	JADE MONO-2		141	67*(47,6)	70	8*(11,1)	7,02 (3,13; 15,73)	3 (3; 5)		
Odpowiedź PtGA	**Simpson 2021, publikacja do badania Gooderham 2019** [22]	4 tydzień	55	12*(22,2)	55	3*(3,8)	4,84 (1,28; 18,26)	7 (4; 30)	-	-
		12 tydzień	55	14*(25,9)	55	4*(7,4)	4,35 (1,33; 14,24)	6 (4; 24)	-	-
	JADE MONO-1 [27]**	12 tydzień	156	33*(21,1)	77	5*(6,8)	3,86 (1,44; 10,34)	7 (5,21)		
Bezpieczeństwo										
Zgony	**Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	56	0 (0)	56	0 (0)	-	-	-	-
	JADE MONO-1 [24]**	12 tydzień	156	0 (0)	77	0 (0)	-	-	-	-
	JADE MONO-2 [25]**	12 tydzień	158	1 (0,6)	78	0 (0)	2,51 (0,06; 105,79)	-	-	-
Utrata pacjentów z badania ogółem	**Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	56	19 (33,9)	56	28 (50,0)	0,51 (0,24; 1,10)	-	-	-
	JADE MONO-1 [24]**	12 tydzień	156	21 (13,5)	77	16 (20,8)	0,59 (0,29; 1,22)	-	0,42 (0,26; 0,67)	Q=1,77 (df=1), p=0,184, I^2=43,38%
	JADE MONO-2 [25]**	12 tydzień	158	21 (13,3)	78	26 (33,3)	0,31 (0,16; 0,59)	-5 (-12; -4)		
TEAE ogółem	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1**** / **JADE MONO-2****	12 tydzień	319	208 (65,2)	186	103 (55,4)	1,51 (1,04; 2,19)	11 (6; 98)	-	-
Ciężkie TEAE	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	12 (3,8)	186	6 (3,2)	1,17 (0,43; 3,18)	-	-	-
Poważne TEAE^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	21 (6,6)	186	15 (8,1)	0,80 (0,40; 1,60)	-	-	-

≥ TEAE, prowadzące do przerwania leczenia^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	26 (8,2)	186	24 (12,9)	0,60 (0,33; 1,08)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Najczęściej zgłaszane TEAE według SoC (≥10% w dowolnej grupie populacji zbiorczej)										
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	51 (16,0)	186	14 (7,5)	2,34 (1,26; 4,35)	12 (8; 40)	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Ból brzucha w górnej części^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	2 (0,6)	186	0 (0)	4,19 (0,13; 132,45)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Nudności^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	23 (7,2)	186	4 (2,2)	3,54 (1,20; 10,39)	20 (12; 96)	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Wymioty^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	7 (2,2)	186	2 (1,1)	2,06 (0,42; 10,04)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Infekcje i infestacje^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	125 (39,2)	186	48 (25,8)	1,85 (1,24; 2,76)	8 (5; 21)	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Zapalenie nosogardzieli^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	42 (13,2)	186	15 (8,1)	1,73 (0,93; 3,21)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Herpes simplex^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	319	5 (1,6)	186	2 (1,1)	1,46 (0,28; 7,63)	-	-	-

	JADE MONO-1 / **JADE MONO-2**									
Zakażenia górnych dróg oddechowych^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	25 (7,8)	186	10 (5,4)	1,50 (0,70; 3,19)	-	-	-
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	57 (17,9)	186	40 (21,5)	0,79 (0,51; 1,25)	-	-	-
Atopowe zapalenie skóry^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	30 (9,4)	186	30 (16,1)	0,54 (0,31; 0,93)	-15 (-122; -8)	-	-
Trądzik^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	319	3 (0,9)	186	0 (0)	5,80 (0,19; 172,90)	-	-	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych. ** Nie zidentyfikowano danych wyłącznie dla podgrupy dorosłych, dlatego też przedstawiono dla całej populacji włączonej do badania (co najmniej 12 lat, dotyczy badań JADE MONO-1, JADE MONO-2) ^ Dane zostały spoolowane z trzech analizowanych badań.

Tabela 83. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22]

Punkt końcowy	Badanie	Okres czasu	Abrocytynib 100 mg OD		SoC		MD (95% CI)^ Wartość *p*
			N	Średnia zmiana (95% CI)^	N	Średnia zmiana (95% CI)^	
Ocena skuteczności							
	Gooderham 2019	12 tydzień	54	-59,0 (-69,3; -48,8)	52	-35,2 (-46,1; -24,4)	-23,80 (-38,73; -8,87)

Zmiana wartości w skali EASI w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2** [28]**		158	-60,0 (bd)	78	-28,6 (bd)	-
Zmiana wartości w skali SCORAD w stosunku do wartości wyjściowej	**Gooderham 2019**	12 tydzień	54	-49,2 (-56,4; -42,0)	52	-29,0 (-36,6; -21,3)	-20,20 (-30,71; -9,70)
	JADE MONO-2**		155	-45,8 (bd)	78	-22,7 (bd)	-
Zmiana wartości w skali POEM w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-1****	12 tydzień	153	-6,8 (-8; -5,6)	77	-3,7 (-5,5; -1,9)	-3,10 (-5,26; -0,94)
	JADE MONO-2**		156	-8,7 (-9,9; -7,5)	78	-3,6 (-5,3; -1,9)	-5,10 (-7,18; -3,02)
Zmiana wartości w skali PSAAD w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-1****	12 tydzień	137	-2,2 (-2,6; -1,9)	68	-1,1 (-1,7; -0,6)	-1,10 (-1,75; -0,45)
	JADE MONO-2**		156	-2,4 (-2,8; -2,1)	77	-0,8 (-1,3; -0,3)	-1,60 (-2,21; 0,99)
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)							
Zmiana wartości w skali DLQI w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-1****	12 tydzień	121	-7 (-8,1; -5,8)	60	-4,2 (-5,9; -2,5)	-2,80 (-4,85; -0,75)
	JADE MONO-2**		140	-8,3 (-9,3; -7,3)	70	-3,9 (-5,3; -2,4)	-4,40 (-6,16; -2,64)
Zmiana wartości w skali HADS (lęk) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2****	12 tydzień	156	-1,6 (-2,1; -1,1)	78	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,00 (-1,90; -0,10)
Zmiana wartości w skali HADS (depresja) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2****	12 tydzień	156	-1 (-1,5; -0,6)	78	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,30 (-2,05; -0,55)
Zmiana wartości w skali zaburzeń snu (SCORAD, VAS) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2** [29]**	12 tydzień	Bd	-3,0 (bd)	bd	-2,1 (bd)	p<0,05

^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM) ** Nie zidentyfikowano danych wyłącznie dla podgrupy dorosłych, dlatego też przedstawiono dla całej populacji włączonej do badania (co najmniej 12 lat, dotyczy badań JADE MONO-1, JADE MONO-2)

13.5. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej ABRO 200 mg OD vs SoC (monoterapia) [22]

Tabela 84. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji dorosłej o ile nie oznaczono inaczej [22]

Punkt końcowy	Badanie	Okres czasu	Abrocytynib 200 mg OD		SoC		OR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)	Wynik metaanalizy – OR (95%CI)	Wynik testu na heterogeniczność
			N	n (%)	N	n (%)				

Ocena skuteczności									
Odpowiedź IGA 0/1	**Gooderham 2019**	12 tydzień	54	24 (43,8)	52	3 (5,8)	13,07 (3,62; 47,16)	3 (2; 5)	8,74 (4,85; 15,74)	Q=2,03 (df=2), p=0,363, I^2=1,41%
	JADE MONO-1		121	58*(48,3)	60	4*(6,7)	12,89 (4,40; 37,77)	3 (2; 4)		
	JADE MONO-2		140	53*(37,9)	70	7*(10)	5,48 (2,34; 12,86)	4 (3; 7)		
Odpowiedź EASI-50	**Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	48	38 (79,2)	52	14 (26,9)	10,31 (4,08; 26,08)	2 (2; 4)	-	-
	JADE MONO-1 [24]**		153	116 (76)	76	17 (22)	10,88 (5,66; 20,93)	2 (2; 3)	13,21 (8,23; 21,21)	Q=0,72 (df=1), p=0,397, I^2=0,00%
	JADE MONO-2 [25]**		154	123 (79,9)	77	15 (19,5)	16,40 (8,24; 32,63)	2 (2; 3)		
Odpowiedź EASI-75	**Gooderham 2019**	12 tydzień	54	35 (64,6)	52	8 (15,4)	10,13 (3,97; 25,88)	3 (2; 4)	12,33 (7,46; 20,36)	Q=0,27 (df=2), p=0,872, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		121	79*(65)	60	7*(11,7)	14,24 (5,95; 34,08)	2 (2; 3)		
	JADE MONO-2		140	86*(61,2)	70	8*(11,4)	12,34 (5,48; 27,78)	2 (2; 3)		
Odpowiedź EASI-90	**Gooderham 2019**	12 tydzień	54	28 (52,1)	52	5 (9,6)	10,12 (3,49; 29,38)	3 (2; 4)	13,79 (6,81; 27,94)	Q=0,56 (df=2), p=0,757, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		121	49*(40,8)	60	2*(3,3)	19,74 (4,60; 84,61)	3 (3; 4)		
	JADE MONO-2		140	53*(38,1)	70	3*(4,3)	13,61 (4,07; 45,44)	3 (3; 5)		
Odpowiedź PP-NRS-4	**JADE MONO-1** [24]**	2 tydzień	147	67 (45,6)	74	2 (2,7)	30,15 (7,13; 127,52)	3 (2; 4)	19,32 (7,73; 48,30)	Q=0,74 (df=1), p=0,389, I^2=0,00%
	JADE MONO-2 [25]**		153	54 (35,3)	76	3 (3,9)	13,27 (3,99; 44,12)	4 (3; 5)		
	Gooderham 2019	12 tydzień	54	34 (63,6)	52	13 (25,5)	5,10 (2,21; 11,77)	3 (2; 6)	6,44 (4,08; 10,17)	Q=0,93 (df=2), p=0,629, I^2=0,00%
	JADE MONO-1		121	68*(56,4)	60	11*(19,1)	5,72 (2,71; 12,05)	3 (3; 5)		
	JADE MONO-2		140	74*(52,9)	70	8*(11,1)	8,69 (3, 87; 19, 49)	3 (2; 4)		
Odpowiedź PtGA	**Simpson 2021, publikacja do badania Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	54	28*(51,9)	55	4*(7,4)	13,73 (4,35; 43,33)	3 (2; 4)	-	-

	JADE MONO-1 [27]**	12 tydzień	154	55*(36)	77	5*(6,8)	8,00 (3,05; 20,99)	4 (3;6)		
Bezpieczeństwo										
Zgony	**Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	55	0 (0)	56	0 (0)	-	-	-	-
	JADE MONO-1 [24]**	12 tydzień	154	0 (0)	77	0 (0)	-	-	-	-
	JADE MONO-2 [25]**	12 tydzień	155	0 (0)	78	0 (0)	-	-	-	-
Utrata pacjentów z badania	**Gooderham 2019** [22]	12 tydzień	55	17 (30,9)	56	28 (50,0)	0,45 (0,21; 0,97)	-6 (-118; -3)	-	-
	JADE MONO-1 [24]**	12 tydzień	154	17 (11,0)	77	16 (20,8)	0,47 (0,22; 1,00)	-11 (-771; -5)	0,30 (0,18; 0,50)	Q=2,68 (df=1), p=0,102, I^2=62,68%
	JADE MONO-2 [25]**	12 tydzień	155	14 (9,0)	78	26 (33,3)	0,20 (0,10; 0,41)	-5 (-8; -3)		
TEAE ogółem^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	224 (70,9)	185	103 (55,4)	1,96 (1,35; 2,86)	7 (5; 15)	-	-
Poważne TEAE^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	6 (1,9)	185	6 (3,2)	0,58 (0,18; 1,83)	-	-	-
Ciężkie TEAE^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	13 (4,1)	185	15 (8,1)	0,49 (0,23; 1,05)	-	-	-
≥ TEAE, prowadzące do przerwania leczenia^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	21 (6,6)	185	24 (12,9)	0,48 (0,26; 0,89)	-16 (-99; -9)	-	-
Najczęściej zgłaszane TEAE według SoC (≥10% w dowolnej grupie populacji zbiorczej)										
	Gooderham 2019	12 tydzień	316	81 (25,6)	186	14 (7,5)	4,23 (2,32; 7,72)	6 (5; 9)	-	-

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe^	**JADE MONO-1**									
	JADE MONO-2									
Ból brzucha w górnej części^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	8 (2,5)	186	0 (0)	14,06 (0,52; 378,81)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Nudności^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	52 (16,5)	186	4 (2,2)	8,96 (3,19; 25,21)	7 (6; 11)	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Wymioty^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	12 (3,8)	186	2 (1,1)	3,63 (0,80; 16,41)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Infekcje i infestacje^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	114 (36,1)	186	48 (25,8)	1,62 (1,09; 2,42)	10 (6; 55)	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Zapalenie nosogardzieli^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	31 (9,8)	186	15 (8,1)	1,24 (0,65; 2,36)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Herpes simplex^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	7 (2,2)	186	2 (1,1)	2,08 (0,43; 10,14)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									
Zakażenia górnych dróg oddechowych^	**Gooderham 2019**	12 tydzień	316	16 (5,1)	186	10 (5,4)	0,94 (0,42; 2,11)	-	-	-
	JADE MONO-1									
	JADE MONO-2									

Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	52 (16,5)	186	40 (21,5)	0,72 (0,45; 1,14)	-	-	-
Atopowe zapalenie skóry^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	20 (6,3)	186	30 (16,1)	0,35 (0,19; 0,64)	-11 (-24; -7)	-	-
Trądzik^	**Gooderham 2019** / **JADE MONO-1** / **JADE MONO-2**	12 tydzień	316	12 (3,8)	186	0 (0)	20,85 (0,79; 549,75)	-	-	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych. ** Nie zidentyfikowano danych wyłącznie dla podgrupy dorosłych, dlatego też przedstawiono dla całej populacji włączonej do badania (co najmniej 12 lat, dotyczy badań JADE MONO-1, JADE MONO-2) ^ Dane zostały spoolowane z trzech analizowanych badań w ramach analizy zbiorczej.

Tabela 85. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22]

Punkt końcowy	Badanie	Okres czasu	Abrocytynib 200 mg OD		SoC		MD (95% CI)^ Wartość *p*
			N	Średnia zmiana (95% CI)^	N	Średnia zmiana (95% CI)^	
Ocena skuteczności							
Zmiana wartości w skali EASI w stosunku do wartości wyjściowej	**Gooderham 2019**	12 tydzień	48	-82,6 (-92,8; -72,4)	52	-35,2 (-46,1; -24,4)	-47,4 (-62,29; -32,51)
	JADE MONO-2 [28]**		155	-73,3 (bd)	78	-28,6 (bd)	-
Zmiana wartości w skali SCORAD w stosunku do wartości wyjściowej	**Gooderham 2019**	12 tydzień	48	-69,7 (-76,9; -62,5)	52	-29,0 (-36,6; -21,3)	-40,70 (-51,21; -30,20)
	JADE MONO-2**		155	-56,2 (bd)	78	-22,7 (bd)	-
	JADE MONO-1**	12 tydzień	153	-10,6 (-11,8; -9,4)	77	-3,7 (-5,5; -1,9)	-6,90 (-9,06; -4,74)

Zmiana wartości w skali POEM w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2****		154	-11 (-12,1; -9,8)	78	-3,6 (-5,3; -1,9)	-7,4 (-9,45; -5,35)
Zmiana wartości w skali PSAAD w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-1****	12 tydzień	138	-3,2 (-3,6; -2,8)	68	-1,1 (-1,7; -0,6)	-2,10 (-2,78; -1,42)
	JADE MONO-2**		155	-3 (-3,3; -2,7)	77	-0,8 (-1,3; -0,3)	-2,20 (-2,78; -1,62)
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)							
Zmiana wartości w skali DLQI w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-1****	12 tydzień	119	-9,1 (-10,3; -8)	60	-4,2 (-5,9; -2,5)	-4,90 (-6,95; -2,85)
	JADE MONO-2**		139	-9,8 (-10,7; -8,8)	70	-3,9 (-5,3; -2,4)	-5,90 (-7,63; -4,17)
Zmiana wartości w skali HADS (lęk) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2****	12 tydzień	153	-1,7 (-2,2; -1,2)	78	-0,6 (-1,3; 0,2)	-1,10 (-2,00; -0,20)
Zmiana wartości w skali HADS (depresja) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2****	12 tydzień	153	-1,4 (-1,8; -1)	78	0,3 (-0,3; 0,9)	-1,70 (-2,42; -0,98)
Zmiana wartości w skali zaburzeń snu (SCORAD, VAS) w stosunku do wartości wyjściowej	**JADE MONO-2** [29]**	12 tydzień	bd	-3,8 (bd)	bd	-2,1 (bd)	p<0,05

^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM) ** Nie zidentyfikowano danych wyłącznie dla podgrupy dorosłych, dlatego też przedstawiono dla całej populacji włączonej do badania (co najmniej 12 lat, dotyczy badań JADE MONO-1, JADE MONO-2)

13.6. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej: ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W

Tabela 86. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W (*JADE COMPARE*)

Punkt końcowy	Okres czasu	Abrocytynib 100 mg OD		Dupilumab 300 mg Q2W		OR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź EASI-50	12 tydzień	235	177 (75,3)	241	195 (80,9)	0,72 (0,46; 1,11)	-
Odpowiedź EASI-75	12 tydzień	235	138 (58,7)	241	140 (58,1)	1,03 (0,71; 1,48)	-
	16 tydzień	229	138 (60,3)	232	152 (65,5)	0,80 (0,55; 1,17)	-
Odpowiedź EASI-90	12 tydzień	235	86 (36,6)	241	84 (34,9)	1,08 (0,74; 1,57)	-
Odpowiedź EASI-100	12 tydzień	235	19 (8,1)	241	16 (6,6)	1,24 (0,62; 2,47)	-
Odpowiedź IGA (0,1)	12 tydzień	235	86 (36,6)	241	88 (36,5)	1,00 (0,69; 1,46)	-
	16 tydzień	230	80 (34,8)	232	90 (38,8)	0,84 (0,58; 1,23)	-
Odpowiedź PP-NRS4	2 tygodnie	236	75 (31,8)	239	63 (26,4)	1,30 (0,87; 1,94)	-
	12 tydzień	221	105 (47,5)	224	122 (54,5)	0,76 (0,52; 1,10)	-
Odpowiedź PSAAD	2 tydzień	231	148 (64,1)	234	147 (62,8)	1,06 (0,72; 1,54)	-
	4 tydzień	228	172 (75,4)	240	182 (75,8)	0,98 (0,64; 1,49)	-
	8 tydzień	228	176 (77,2)	239	195 (81,6)	0,76 (0,49; 1,20)	-
	12 tydzień	229	178 (77,7)	236	195 (82,6)	0,73 (0,46; 1,16)	-
	16 tydzień	224	170 (75,9)	237	190 (80,2)	0,78 (0,50; 1,21)	-
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	12 tydzień	232	28 (12,1)	240	24 (10)	1,24 (0,69; 2,20)	-
	16 tydzień	231	27 (11,7)	234	29 (12,4)	0,94 (0,54; 1,64)	-
EASI-50 + DLQI≥4	16 tydzień	-	62,6%	-	77,4%	-	-
	52 tydzień[$]	-	90,5%	-	93,9%	-	-
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)							
Spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt*	2 tydzień	227	153 (67,4)	232	157 (67,7)	0,99 (0,67; 1,46)	-
	12 tydzień	229	171 (74,7)	236	193 (81,8)	0,66 (0,42; 1,02)	-
	16 tydzień	227	169 (74,5)	229	191 (83,4)	0,58 (0,37; 0,92)	-12 (-69; -7)
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS – Lęk	12 tydzień	62	30 (48,4)	48	25 (52,1)	0,86 (0,41; 1,83)	-
	16 tydzień	60	27 (45)	45	22 (48,9)	0,86 (0,39; 1,86)	-
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS – Depresja	12 tydzień	36	25 (69,4)	37	24 (64,9)	1,23 (0,46; 3,28)	-
	16 tydzień	35	24 (68,6)	36	24 (66,7)	1,09 (0,40; 2,95)	-
% pacjentów, którzy osiągnęli	2 tydzień	214	62 (29)	212	51 (24,1)	1,29 (0,84; 1,98)	-
	4 tydzień	212	94 (44,3)	213	83 (39)	1,25 (0,85; 1,84)	-

<2 w SCORAD i VAS	8 tydzień	209	109 (52,2)	210	113 (53,8)	0,94 (0,64; 1,37)	-
	12 tydzień	204	110 (53,9)	205	125 (61)	0,75 (0,51; 1,11)	-
	16 tydzień	199	105 (52,8)	195	114 (58,5)	0,79 (0,53; 1,18)	-
Bezpieczeństwo							
Zgon		238	0	242	0	-	-
Przerwanie leczenia ogółem		238	21 (8,8)	242	19 (7,9)	1,14 (0,59; 2,17)	-
Przerwanie leczenia z powodu AE		238	5 (2,1)	242	6 (2,5)	0,84 (0,25; 2,80)	-
Ciężkie AE		238	6 (2,5)	242	2 (0,8)	3,10 (0,62; 15,53)	-
Poważne AE		238	5 (2,1)	242	2 (0,8)	2,58 (0,49; 13,40)	-
AE prowadzące do przerwania leczenia		238	5 (2,1)	242	6 (2,5)	0,84 (0,25; 2,80)	-
AE ogółem		238	121 (50,8)	242	121 (50,0)	1,03 (0,72; 1,48)	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane							
Nudności		238	10 (4,2)	242	7 (2,9)	1,47 (0,55; 3,93)	-
Zapalenie spojówek		238	2 (0,8)	242	15 (6,2)	0,13 (0,03; 0,57)	-19 (-48; -11)
Zapalenie noso-gardzieli		238	22 (9,2)	242	23 (9,5)	0,97 (0,52; 1,79)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych		238	12 (5,0)	242	9 (3,7)	1,37 (0,57; 3,33)	-
Ból głowy		238	10 (4,2)	242	13 (5,4)	0,77 (0,33; 1,80)	-
Trądzik		238	7 (2,9)	242	3 (1,2)	2,41 (0,62; 9,45)	-
Infekcja *Herpes zoster*		238	2 (0,8)	242	0 (0)	5,08 (0,24; 105,24)	-
Trombocytopenia		238	0 (0)	242	0 (0)	-	-

*Pacjenci z ≥4-punktowym spadkiem liczby punktów w ocenianej skali, ** Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM), $ Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 16 tygodniu.

Tabela 87. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W (*JADE COMPARE*)

Punkt końcowy	Okres czasu	Abrocytynib 100 mg OD		Dupilumab 300 mg Q2W		MD (95% CI)^
		N	Średnia zmiana (95% CI)^	N	Średnia zmiana (95% CI)^	
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD (średnia zmiana (95% CI)	12 tydzień	238	-36,6 (bd)	242	-39,7 (bd)	-
Zmiana liczby punktów w skali POEM (średnia zmiana (95% CI)	12 tydzień	238	-9,6 (bd)	242	-10,8 (bd)	-
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)						
Depresja wg HADS	12 tydzień	238	-1,3 (-1,6; -0,9)	241	-1,3 (-1,6; -0,9)	0,0 (-0,5; 0,5)
Lęk wg HADS	12 tydzień	238	-1,2 (-1,5; -0,8)	241	-1,4 (-1,7; -1,0)	0,2 (-0,3; 0,7)

Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	12 tydzień	238	-57,2 (-66,6; -47,8)	241	-67,7 (-77,1; -58,3)	10,5 (-2,8; 23,8)

^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

13.7. Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej: ABRO 100 mg OD vs SoC

Tabela 88. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Okres czasu	Abrocitinib 100 mg OD		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź EASI-50	12 tydzień	235	177 (75,3)	129	68 (52,7)	2,71 (1,71; 4,32)	5 (4; 9)
Odpowiedź EASI-75	12 tydzień	235	138 (58,7)	129	35 (27,1)	3,82 (2,40; 6,10)	4 (3; 5)
	16 tydzień	229	138 (60,3)	124	38 (30,6)	3,43 (2,16; 5,46)	4 (3; 6)
Odpowiedź EASI-90	12 tydzień	235	86 (36,6)	129	13 (10,1)	5,15 (2,74; 9,69)	4 (3; 6)
Odpowiedź EASI-100	12 tydzień	235	19 (8,1)	129	2 (1,6)	5,59 (1,28; 24,38)	16 (10; 60)
Odpowiedź IGA	12 tydzień	235	86 (36,6)	129	18 (14,0)	3,56 (2,02; 6,26)	5 (4; 8)
	16 tydzień	230	80 (34,8)	124	16 (12,9)	3,60 (1,99; 6,50)	5 (4; 8)
Odpowiedź PP-NRS4	2 tygodnie	236	75 (31,8)	130	18 (13,8)	2,90 (1,64; 5,12)	6 (4; 12)
	12 tydzień	221	105 (47,5)	121	35 (28,9)	2,22 (1,39; 3,57)	6 (4; 13)
PSAAD	2 tydzień	231	148 (64,1)	127	51 (40,2)	2,66 (1,70; 4,15)	5 (3; 8)
	4 tydzień	228	172 (75,4)	130	75 (57,7)	2,25 (1,42; 3,57)	6 (4; 14)
	8 tydzień	228	176 (77,2)	128	75 (58,6)	2,39 (1,50; 3,82)	6 (4; 12)
	12 tydzień	229	178 (77,7)	128	75 (58,6)	2,47 (1,54; 3,95)	6 (4; 11)
	16 tydzień	224	170 (75,9)	123	68 (55,3)	2,55 (1,59; 4,07)	5 (4; 10)
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt	12 tydzień	232	28 (12,1)	129	3 (2,3)	5,76 (1,72; 19,36)	11 (7; 25)
	16 tydzień	231	27 (11,7)	124	6 (4,8)	2,60 (1,04; 6,49)	15 (9; 214)
EASI-50 + DLQI≥4	16 tydzień	-	62,6%	-	23,8%	-	-
	52 tydzień$	-	90,5%	-	76,7%	-	-
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)							
Spadek liczby punktów w skali DLQI≥4 pkt*	2 tydzień	227	153 (67,4)	123	61 (49,6)	2,10 (1,34; 3,29)	6 (4; 15)
	12 tydzień	229	171 (74,7)	124	70 (56,5)	2,27 (1,43; 3,61)	6 (4; 13)
	16 tydzień	227	169 (74,5)	119	71 (59,7)	1,97 (1,23; 3,16)	7 (4; 23)
% pacjentów, którzy osiągnęli <8 w HADS - Lęk	12 tydzień	62	30 (48,4)	35	9 (35,7)	2,71 (1,09; 6,71)	5 (3; 42)
	16 tydzień	60	27 (45)	34	8 (23; 53)	2,66 (1,04; 6,82)	5 (3; 87)
% pacjentów, którzy osiągnęli	12 tydzień	36	25 (69,4)	30	15 (50)	2,27 (0,83; 6,22)	-
	16 tydzień	35	24 (68,6)	30	10 (33,3)	4,36 (1,54; 12, 37)	3 (2; 10)

<8 w HADS – Depresja							
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	2 tydzień	214	62 (29)	111	22 (19,8)	1,65 (0,95; 2,87)	-
	4 tydzień	212	94 (44,3)	111	32 (28,8)	1,97 (1,20; 3,22)	7 (4; 23)
	8 tydzień	209	109 (52,2)	110	29 (26,4)	3,04 (1,84; 5,04)	4 (3; 7)
	12 tydzień	204	110 (53,9)	102	28 (27,5)	3,09 (1,85; 5,17)	4 (3; 7)
	16 tydzień	199	105 (52,8)	97	31 (32)	2,38 (1,43; 3,96)	5 (4; 12)
Bezpieczeństwo							
Zgon		238	0	131	0	-	-
Przerwanie leczenia ogółem		238	21 (8,8)	131	14 (10,7)	0,81 (0,40; 1,65)	-
Przerwanie leczenie z powodu AE		238	5 (2,1)	131	5 (3,8)	0,54 (0,15; 1,90)	-
Ciężkie AE		238	6 (2,5)	131	5 (3,8)	0,65 (0,20; 2,18)	-
Poważne AE		238	5 (2,1)	131	3 (2,3)	0,92 (0,22; 3,89)	-
AE prowadzące do przerwania leczenia		238	5 (2,1)	131	5 (3,8)	0,54 (0,15; 1,90)	-
AE ogółem		238	121 (50,8)	131	70 (53,4)	0,90 (0,59; 1,38)	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane							
Nudności		238	10 (4,2)	131	2 (1,5)	2,83 (0,61; 13,11)	-
Zapalenie spojówek		238	2 (0,8)	131	3 (2,3)	0,36 (0,06; 2,19)	-
Zapalenie noso-gardzieli		238	22 (9,2)	131	9 (6,9)	1,38 (0,62; 3,09)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych		238	12 (5,0)	131	6 (4,6)	1,11 (0,41; 3,02)	-
Ból głowy		238	10 (4,2)	131	6 (4,6)	0,91 (0,32; 2,57)	-
Trądzik		238	7 (2,9)	131	0 (0)	12,21 (0,42; 355,74)	-
Infekcja *Herpes zoster*		238	2 (0,8)	131	0 (0)	4,14 (0,12; 138,30)	-
Trombocytopenia		238	0 (0)	131	0 (0)	-	-

*Pacjenci z ≥4-punktowym spadkiem całkowitego wyniku, ** Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM), $ Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 16 tygodniu.

Tabela 89. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*JADE COMPARE)*

Punkt końcowy	Okres czasu	Abrocitinib 100 mg OD		SoC		MD (95% CI)^
		N	Średnia zmiana (95% CI)^	N	Średnia zmiana (95% CI)^	
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD (średnia zmiana (95% CI)	12 tydzień	238	-36,6 (bd)	131	-23,0 (bd)	-
Zmiana liczby punktów w skali POEM	12 tydzień	238	-9,6 (bd)	131	-5,1 (bd)	-

(średnia zmiana (95% CI)						
Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO)						
Depresja wg HADS	12 tydzień	238	-1,3 (-1,6; -0,9)	131	-0,3 (-0,7; 0,2)	-1,0 (-1,6; -0,4)
Lęk wg HADS	12 tydzień	238	-1,2 (-1,5; -0,8)	131	-0,4 (-0,9; 0,1)	-0,7 (-1,4; -0,1)
Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	12 tydzień	238	-57,2 (-66,6; -47,8)	131	-9,8 (-22,6; 2,9)	-47,4 (-63,2; -31,5)

^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

13.8. Dodatkowa ocena skuteczności z badania *JADE REGIMEN*

Tabela 90. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź IGA 0/1, EASI-75, EASI-90 lub PP-NRS-4 po 16, 28, 40 lub 52 tygodniach (*JADE REGIMEN*)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n	% (95% CI)
Odpowiedź IGA 0/1	*JADE REGIMEN*	16 tyg.	ABRO 200 mg	266	77.8 (72.8-82.8)
			ABRO 100 mg	263	55.5 (49.5-61.5)
			Placebo	267	15.4 (11.0-19.7)
Odpowiedź EASI-75			ABRO 200 mg	266	92.5 (89.3-95.7)
			ABRO 100 mg	263	76.0 (70.9-81.2)
			Placebo	267	27.0 (21.6-32.3)
Odpowiedź EASI-90			ABRO 200 mg	266	77.1 (72.0-82.1)
			ABRO 100 mg	263	51.3 (45.3-57.4)
			Placebo	267	13.9 (9.7-18.0)
Odpowiedź PP-NRS-4			ABRO 200 mg	250	75.6 (70.3-80.9)
			ABRO 100 mg	251	54.6 (48.4-60.7)
			Placebo	252	15.9 (11.4-20.4)
Odpowiedź IGA 0/1	*JADE REGIMEN*	28 tyg.	ABRO 200 mg	262	61.8 (55.9-67.7)
			ABRO 100 mg	260	45.0 (39.0-51.0)
			Placebo	267	10.5 (6.8-14.2)
Odpowiedź EASI-75			ABRO 200 mg	262	80.5 (75.7-85.3)
			ABRO 100 mg	260	60.4 (54.4-66.3)
			Placebo	267	18.0 (13.4-22.6)
Odpowiedź EASI-90			ABRO 200 mg	266	64.5 (58.7-70.3)
			ABRO 100 mg	260	46.9 (40.9-53.0)
			Placebo	267	10.5 (6.8-14.2)
Odpowiedź PP-NRS-4			ABRO 200 mg	245	66.9 (61.0-72.8)
			ABRO 100 mg	251	45.0 (38.9-51.2)
			Placebo	258	11.6 (7.7-15.5)
Odpowiedź IGA 0/1	*JADE REGIMEN*	40 tyg.	ABRO 200 mg	259	57.1 (51.1-63.2)
			ABRO 100 mg	260	42.3 (36.3-48.3)
			Placebo	265	10.6 (6.9-14.3)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n	% (95% CI)
Odpowiedź EASI-75			ABRO 200 mg	259	71.8 (66.3-77.3)
			ABRO 100 mg	260	54.2 (48.2-60.3)
			Placebo	265	15.1 (10.8-19.4)
Odpowiedź EASI-90			ABRO 200 mg	259	58.7 (52.7-64.7)
			ABRO 100 mg	260	41.5 (35.5-47.5)
			Placebo	265	12.1 (8.2-16.0)
Odpowiedź PP-NRS-4			ABRO 200 mg	246	55.7 (49.5-61.9)
			ABRO 100 mg	254	39.4 (33.4-45.4)
			Placebo	257	10.1 (6.4-13.8)
Odpowiedź IGA 0/1	*JADE REGIMEN*	52 tyg.	ABRO 200 mg	257	54.1 (48.0-60.2)
			ABRO 100 mg	258	36.8 (30.9-42.7)
			Placebo	264	11.7 (7.9-15.6)
Odpowiedź EASI-75			ABRO 200 mg	257	65.8 (60.0-71.6)
			ABRO 100 mg	258	46.5 (40.4-52.6)
			Placebo	264	14.0 (9.8-18.2)
Odpowiedź EASI-90			ABRO 200 mg	257	54.5 (48.4-60.6)
			ABRO 100 mg	258	37.6 (31.7-43.5)
			Placebo	264	10.6 (6.9-14.3)
Odpowiedź PP-NRS-4			ABRO 200 mg	204	49.0 (42.2 55.9)
			ABRO 100 mg	216	27.3 (21.4-33.3)
			Placebo	252	8.3 (4.9-11.7)

13.9. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

13.9.1. Ocena jakości badań RCT według *Cochrane Colaboration*

Tabela 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" [3]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE COMPARE* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem *Interactive Response Technology* (IRT). Randomizacja blokowa. Nie zastosowano stratyfikacji ze względu na nasilenie choroby/wiek chorego*.
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie*.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: double-blind (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników badania jest niskie, biorąc pod uwagę iż w badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania (ang. double dummy).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia błędu detekcji.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

*informacje odnośnie do rodzaju zastosowanej randomizacji pochodzą z zidentyfikowanego na stronie www.clinicaltrials.gov protokołu badania [19]

Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE REGIMEN* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)	Randomizacja komputerowa, przeprowadzona centralnie przy zastosowaniu systemu IVRS. Zastosowano stratyfikację ze względu na wiek (<18 lat, ≥18 lat)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: *double-blind* (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia błędu detekcji.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 94. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *Gooderham 2019* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem *Interactive Response Technology* (IRT).
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: *double-blind* (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie ryzyko błędu wynikające z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez uczestników.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 95. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE MONO-1* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem *Interactive Response Technology* (IRT). Randomizacja była stratyfikowana według wyjściowego nasilenia choroby (IGA) oraz grupy wiekowej.
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: *double-blind* (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie ryzyko błędu wynikające z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez uczestników.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 96. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE MONO-2* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem *Interactive Response Technology* (IRT). Randomizacja była stratyfikowana według wyjściowej ciężkości choroby (wynik IGA 3 lub 4) oraz grupy wiekowej (<18 lub ≥18 lat).
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: *double-blind* (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie ryzyko błędu wynikające z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez uczestników.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

13.9.2. Ocena jakości badań w skali AMSTAR-2

Tabela 97. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (*Drucker 2022, Hammad Ali Fadlalmola 2021, Le 2021, Meher 2021, Mostafa 2021, Nusbaum 2021, Pereira- Rodrigez 2021, Silverberg 2021)*

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	*Drucker 2022*	*Hammad Ali Fadlalmola 2021*	*Le 2021*	*Meher 2021*	*Mostafa 2021*	*Nusbaum 2021*	*Pereyra-Rodriguez 2021*	*Silverberg 2021*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	? (brak danych)	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	? (brak danych)	TAK	TAK	TAK	? (brak danych)	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	? (brak danych)	TAK	TAK	TAK	? (brak danych)	TAK	TAK

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	Częściowo tak; opis populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych	Częściowo TAK (brak opisu metodyki badań)	NIE	TAK	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK

RoB z poszczególnych włączonych badań?								
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie oceny	**KRYTYCZNIE NISKA**	**NISKA**	**NISKA**	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

13.10. Formularze ekstrakcji danych

13.10.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	**Interwencja**	**Punkty końcowe**

Parametry (wyjściowo)	**Grupa interwencyjna**	**Grupa kontrolna**	**Grupa interwencyjna**	**Grupa kontrolna**

13.10.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:
Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

13.10.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.10.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

13.10.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.10.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 1 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
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008
7. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Cibinqo®

[redacted]

14.2. Przeglądy systematyczne

10. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochwerg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 Mar 16:e220455. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455. Epub ahead of print. PMID: 35293977; PMCID: PMC8928094.
11. Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, et al. Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Dermatology Research and Practice. 2021; 2021:8382761.
12. Le M, Berman-Rosa M, Ghazawi FM, Bourcier M, Fiorillo L, Gooderham M, Guenther L, Hanna S, Hong HC, Landells I, Lansang P, Marcoux D, Wiseman MC, Yeung J, Lynde C, Litvinov IV. Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 1;8:682547. doi: 10.3389/fmed.2021.682547.
13. Meher BR, Mohanty RR, Padhy BM. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Dermatolog Treat. 2021 Aug 13:1-9. doi: 10.1080/09546634.2021.1961997.
14. Mostafa N, Phan K, Lai B, Smith SD. Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Nov;14(11):1435-1444. doi: 10.1080/17512433.2021.1970529. Epub 2021 Aug 25.
15. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2021 Oct 8:1-11. doi: 10.1080/09546634.2021.1986204. Epub ahead of print.

16. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, Armario-Hita JC. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Life (Basel). 2021 Sep 6;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927.

17. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, Cameron MC, Myers DE, Clibborn C, DiBonaventura M. (2021) Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol; 35(9):1797-1810.

14.3. Badania włączone do analizy głównej – *JADE COMPARE*

18. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H (2021) JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.

19. A phase 3 randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group, multi-center study investigating the efficacy and safety of pf-04965842 and dupilumab in comparison with placebo in adult subjects on background topical therapy, with moderate to severe atopic dermatitis, Pfizer, Protocol Number B7451029. www.clinicaltrials.gov

20. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu CY, DiBonaventura M, Feeney C, Zhang F, Myers D, Rojo R, Valdez H. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Mar;36(3):434-443. doi: 10.1111/jdv.17813. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34779063.

[redacted]

14.4. Badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej abrocytynibu vs SoC - monoterapia

22. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, Zhu L, Papacharalambous J, Vincent MS, Peeva E. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019 Dec 1;155(12):1371-1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855. Erratum in: JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):104.

23. Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Silverberg JI, Papacharalambous J, Zhu L, Zhang W, Beebe JS, Vincent M, Peeva E, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Chen L, Sikirica V, Xenakis J. Patient-Reported Symptoms and Disease Impacts in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From a Phase 2b Study With Abrocitinib. Dermatitis. 2021 Oct 1;32(1S):S53-S61. doi: 10.1097/DER.0000000000000725.

24. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7.

25. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.

26. Simpson EL., Lio PA., Heath C., Boguniewicz M., Levenberg M., Biswas P., Farooqui SA., Kerkmann U. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Stratified Analysis Across 3 Clinical Trials. Presented at the RAD Virtual Conference; June 13, 2021 [poster konferencyjny]

27. 15315 Patient-reported outcomes with abrocitinib treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: Results from a randomized, phase 3 clinical trial. Silverberg J.I., Cohen A.D., Stander S., Feeney C., Valdez H., Biswas P., Cameron M.C., Gerber R.A. Journal of the American Academy of Dermatology. Conference: AAD Annual Meeting. Denver United States. 83(6 Supplement) (pp AB35), 2020. Date of Publication: December 2020. [Conference Abstract]

28. Silverberg J., Simpson E.L., Thyssen J.P., Gooderham M., Chan G., Feeney C., Biswas P., Valdez H., DiBonaventura M., Nduaka C., Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis:

Results from the phase III JADE MONO-2 study. British Journal of Dermatology. Conference: Revolutionizing Atopic Dermatitis Symposium, RAD 2020. Virtual. 183(4) (pp e100), 2020. Date of Publication: October 2020. [Conference Abstract]

29. Yosipovitch G., Fonacier L., Stander S., Su J., Gooderham M., Szepietowski J., Deleuran M., Girolomoni G., Biswas P., Feeney C., Valdez H., Rojo R., Thorpe A., Chan G., Cappelleri J., DiBonaventura M., Myers D. Pruritus, Sleep, and Productivity: A Post Hoc Analysis of Abrocitinib Versus Placebo in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (AD) From JADE MONO-2. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Conference: 2021 AAAAI Virtual Annual Meeting. Virtual, Online. 147(2 Supplement) (pp AB34), 2021. Date of Publication: February 2021. [Conference Abstract]

14.5. Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie długoterminowej skuteczności abrocytynibu

30. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.

31. Reich K., Silverberg JI, Papp K., Deleuran M., Katoh N., Strober B., Beck LA, Marjolein de Bruin-Weller, Werfel T., Zhang F., Biswas P., DiBonaventura M., Chan GL, Farooqui SA, Kerkmann U.,Clibborn C. Long-Term Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Abrocitinib: A Phase 3 Extension Study (JADE EXTEND), Presented at the RAD Virtual Conference; June 13, 2021 [poster konferencyjny]

32. Reich K., Silverberg JI, Papp K., Deleuran M., Katoh N., Strober B., Beck LA, Marjolein de Bruin-Weller, Werfel T., Zhang F., Biswas P., DiBonaventura M., Chan GL, Farooqui SA, Kerkmann U.,Clibborn C. Long-Term Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Abrocitinib: A Phase 3 Extension Study (JADE EXTEND) [abstrakt konferencyjny]

33. Shi V.,Bhutani T. Deleuran M., Fonacier L., Shumack S.,Zhang F., Cameron MC., Chan G., Valdez H., Yin N. Abrocitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Refractory to Dupilumab Treatment: An Analysis of JADE-EXTEND, a Phase 3 Long-Term Extension Study. Presented at RAD Virtual Conference; June 13, 2021 [poster konferencyjny]

34. Reich K., Valenzuela F., Chih-ho Hong H., Eyerich K., Pressley Rice Z., Bhambri A., Guler E., Zhang F., Rojo R., Chan G., Clibborn C. Onset and Depth of Response with Abrocitinib Versus Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Phase 3b JADE DARE Clinical Trial. Presented at the 3rd Annual RAD Virtual Conference; December 11-13, 2021 [poster konferencyjny]

35. Reich K., Valenzuela F., Chih-ho Hong H., Eyerich K., Pressley Rice Z., Bhambri A., Guler E., Zhang F., Rojo R., Chan G., Clibborn C. Onset and Depth of Response with Abrocitinib Versus Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Phase 3b JADE DARE Clinical Trial [abstract konferencyjny]

36. Thyssen JP., Chih-ho Hong H., de Bruin-Weller M., Aschoff R., Armstrong AW., Chovatiya R., Vestergaard C., Rojo R., Valdez H., Zhang F., Bhambri A., Myers DE., Watson K., Guler E., Clibborn C., DiBonaventura M. Improvement in Patient-Reported Symptoms and Quality of Life With Abrocitinib Versus Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Received Background Topical Therapy: Results of a 26-Week, Randomized, Head-to-Head Trial. Presented at the 3rd Annual RAD Virtual Conference; December 11-13, 2021 [poster konferencyjny]

37. Armstrong AW., Blauvelt A., Gooderham M., et al., High-Level Responses Across Multiple Domains in Patients With Atopic Dermatitis Treated with Abrocitinib versus Dupilumab: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Trial, RAD Conference 2022

38. Reich K, et al. Poster presented at RAD Virtual Congress 2021, June 13, 2021. Poster 523.

14.6. Badanie *JADE REGIMEN*

39. Simpson EL, Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.

14.7. Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa Cibinqo®

40. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
41. http://www.ema.europa.eu [stan na 30.03.2022 r.].
42. http://www.fda.gov [stan na 30.03.2022 r.].
43. http://www.urpl.gov.pl/ [stan na 30.03. 2022 r.].
44. https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency [stan na 30.03. 2022 r.].
45. https://www.who-umc.org [stan na 30.03.2022 r.].
46. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, Egeberg A, Valdez H, Zhang M, Farooqui SA, Romero W, Thorpe AJ, Rojo R, Johnson S (2021) Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. Am J Clin Dermatol ;22(5):693-707. doi: 10.1007/s40257-021-00618-3.

14.8. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków

47. 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 z późn. zm.).
48. 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
49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
50. Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)" Analiza weryfikacyjna

[redacted]

52. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Cibinqo
53. Projekt programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20).

14.9. Publikacje wykluczone

54. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416294. **(nieadekwatny cel badania)**
55. Cork MJ, McMichael A, Teng J, Valdez H, Rojo R, Chan G, Zhang F, Myers DE, DiBonaventura M. Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an analysis of patient-reported outcomes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Mar;36(3):422-433. doi: 10.1111/jdv.17792. Epub 2021 Dec 4 . **(nieadekwatna populacja)**
56. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, Yao Z, Takahashi H, Barbarot S, Feeney C, Zhang F, DiBonaventura M, Rojo R, Valdez H, Chan G. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA

Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1165-1173. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2830. Erratum in: JAMA Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1246. **(nieadekwatna populacja)**

57. Peeva E, Hodge MR, Kieras E, Vazquez ML, Goteti K, Tarabar SG, Alvey CW, Banfield C. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. Br J Clin Pharmacol. 2018 Aug;84(8):1776-1788. doi: 10.1111/bcp.13612. Epub 2018 May 24. **(nieadekwatna populacja)**

58. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochwerg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 Mar 16:e220455. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455. Epub ahead of print. PMID: 35293977; PMCID: PMC8928094. **(nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

59. Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, et al. Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Dermatology Research and Practice. 2021; 2021:8382761. **(nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

60. Le M, Berman-Rosa M, Ghazawi FM, Bourcier M, Fiorillo L, Gooderham M, Guenther L, Hanna S, Hong HC, Landells I, Lansang P, Marcoux D, Wiseman MC, Yeung J, Lynde C, Litvinov IV. Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 1;8:682547. doi: 10.3389/fmed.2021.682547. **. (nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny**

61. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, Han X. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatology. 2021 Aug 27:1-11. doi: 10.1159/000518541. **. (nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

62. Meher BR, Mohanty RR, Padhy BM. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Dermatolog Treat. 2021 Aug 13:1-9. doi: 10.1080/09546634.2021.1961997. **(nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

63. Mostafa N, Phan K, Lai B, Smith SD. Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Nov;14(11):1435-1444. doi: 10.1080/17512433.2021.1970529. **(nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

64. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2021 Oct 8:1-11. doi: 10.1080/09546634.2021.1986204. **. (nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

65. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, Armario-Hita JC. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Life (Basel). 2021 Sep 6;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927**. (nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

66. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, Cameron MC, Myers DE, Clibborn C, DiBonaventura M. (2021) Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol; 35(9):1797-1810. **(nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

67. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, Egeberg A, Valdez H, Zhang M, Farooqui SA, Romero W, Thorpe AJ, Rojo R, Johnson S (2021) Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. Am J Clin Dermatol ;22(5):693-707. doi: 10.1007/s40257-021-00618-3. **(nieadekwatny typ badania -opracowanie wtórne)**

68. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Dermatology. 2021;237(4):542-552. doi: 10.1159/000514535. Epub 2021 Mar 18.**. (nieadekwatny typ badania- przegląd systematyczny)**

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna 15

Tabela 2. Badania dla abrocytynibu zidentyfikowane na stronach rejestrów publikujących badania trwające 19

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych 24

Tabela 4. Odpowiedź EASI-75: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 36

Tabela 5. Odpowiedź IGA (0,1)* ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC.*(JADE COMPARE)* 37

Tabela 6. Odpowiedź w zakresie świądu (PP-NRS4): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 37

Tabela 7. Odpowiedź EASI w 12 tygodniu badania: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC (*JADE COMPARE)* 38

Tabela 8. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 39

Tabela 9. Zmiana liczby punktów w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 40

Tabela 10. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20] 40

Tabela 11. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥2 pkt poprawę w skali PtGA: ABRO 200 mg OD p.o. vs SoC (JADE COMPARE) [20] 41

Tabela 12. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 w skali PSAAD: ABRO 200 mg OD *p.o. vs Soc (JADE COMPARE)* [20] 42

Tabela 13. Odpowiedź w zakresie świądu w nocy – NTIS, ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20] 43

[redacted] 45

Tabela 15. Jakość życia – spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 45

Tabela 16. Depresja wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 46

Tabela 17. Lęk wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 46

Tabela 18. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS (lęk i depresja): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *p.o (JADE COMPARE)* [20] 47

Tabela 19. Zaburzenia snu (SCORAD, VAS): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 47

Tabela 20. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* [20] 48

Tabela 21. Zgony: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 49

Tabela 22. Przerwanie leczenia ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 50

Tabela 23. Przerwanie leczenia z powodu AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 50

Tabela 24. Ciężkie AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 50

Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 51

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 51

Tabela 27. AE ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 51

Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs SoC *(JADE COMPARE)* 52

Tabela 29. Odpowiedź EASI-75: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 55

Tabela 30. Odpowiedź IGA (0,1)*: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 56

Tabela 31. Odpowiedź w zakresie świądu (PP-NRS4): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 56

Tabela 32. Odpowiedź EASI w 12 tygodniu badania: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c . (JADE COMPARE)* 57

Tabela 33. Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 58

Tabela 34. Zmiana liczby punktów w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 59

Tabela 35. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 w skali POEM: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 59

Tabela 36. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥2 w skali PtGA: ABRO 200 mg OD *p.o. vs* DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 60

Tabela 37. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥1 w skali PSAAD: ABRO 200 mg OD *p.o. vs* DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 61

Tabela 38. Odpowiedź w zakresie świądu w nocy – NTIS, ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 62

[redacted] 63

Tabela 40. Jakość życia – spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. ((JADE COMPARE)* 64

Tabela 41. Depresja wg skali lęku i depresji - HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 64

Tabela 42. Lęk wg HADS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 65

Tabela 43. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <8 w skali HADS (lęk i depresja): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 65

Tabela 44. Zaburzenia snu (SCORAD, VAS): ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 66

Tabela 45. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* [20] 67

Tabela 46. Zgony: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 68

Tabela 47. Przerwanie leczenia ogółem ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 68

Tabela 48. Przerwanie leczenia z powodu AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 69

Tabela 49. Ciężkie AE: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 69

Tabela 50. Poważne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 69

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 70

Tabela 52. AE ogółem: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 70

Tabela 53. Poszczególne zdarzenia niepożądane: ABRO 200 mg OD *p.o.* vs DUPI 300 mg Q2W *s.c. (JADE COMPARE)* 71

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania *JADE REGIMEN* 74

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w fazie indukcji, podtrzymania oraz wśród chorych, u których doszło do zaostrzenia choroby 77

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania *JADE EXTEND* 80

Tabela 57. Liczba oraz odsetek pacjentów poddanych leczeniu abrocytynibem w badaniu *JADE EXTEND* 80

Tabela 58. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg OD oraz ABRO 100 mg OD *(JADE EXTEND)* [32] 81

Tabela 59. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg *OD* oraz ABRO 100 mg OD *w* 48 tygodniu, u pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12 tygodniu *(JADE EXTEND)* [31], [32] 82

Tabela 60. Skuteczność kliniczna: ABRO 200 mg OD oraz ABRO 100 mg OD w 24 i 48 tygodniu, u pacjentów, którzy nie osiągnęli punktów końcowych dotyczących skuteczności w 12 tygodniu *(JADE EXTEND)* 83

Tabela 61. Skuteczność kliniczna w zakresie całkowitej odpowiedzi – IGA 0 oraz EASI-100, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) 86

Tabela 62. Skuteczność kliniczna w zakresie świądu – PP-NRS-4 oraz mediana czasu do odpowiedzi PP-NRS, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) 87

Tabela 63. Skuteczność kliniczna w zakresie EASI-90, PP-NRS<2, DLQI<2, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W S.C. (*JADE DARE*) [37] 88

Tabela 64. Skuteczność kliniczna w zakresie PP-NRS 0/1, EASI-90 oraz EASI-90 + PP-NRS 0/1, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W S.C. (*JADE DARE*) 89

Tabela 65. Średnia wartość liczby punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <3 pkt w skali POEM, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36] 91

Tabela 66. Ocena jakości życia w skali DLQI, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36] 92

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa, ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W SC (*JADE DARE*) [36] 93

Tabela 68. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych^ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cibinqo® do obrotu w oparciu o ChPL [52] 96

Tabela 69. Charakterystyka pacjentów w kohorcie kontrolowanej placebo i kohorcie abrocytynibu 99

Tabela 70. Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i częste zdarzenia niepożądane dla kohorty z badań klinicznych kontrolowanych placebo 100

Tabela 71. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w kohorcie chorych leczonych abrocytynibem 101

Tabela 72. Podsumowanie odsetka oraz częstości występowania infekcji w kohorcie chorych przyjmujących abrocytynib w ramach badań kontrolowanych placebo i kohorcie chorych stosujących abrocytynib w ramach badań klinicznych 102

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla ocenianej interwencji* 110

Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library ocenianej interwencji* 110

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez OVID dla ocenianej interwencji 110

Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji 110

Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji 110

Tabela 78. Charakterystyka badania *JADE COMPARE* 112

Tabela 79. Charakterystyka badania *Gooderham 2019* 115

Tabela 80. Charakterystyka badania *JADE MONO-1* 121

Tabela 81. Charakterystyka badania JADE MONO-2 127

Tabela 82. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22] 135

Tabela 83. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22] 138

Tabela 84. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji dorosłej o ile nie oznaczono inaczej [22] 139

Tabela 85. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC (*Gooderham 2019, JADE MONO-1, JADE MONO-2)* dla populacji osób dorosłych, o ile nie oznaczono inaczej [22] 143

Tabela 86. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W (*JADE COMPARE*) 145

Tabela 87. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W (*JADE COMPARE*) 146

Tabela 88. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*JADE COMPARE)* 147

Tabela 89. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC (*JADE COMPARE)* 148

Tabela 90. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź IGA 0/1, EASI-75, EASI-90 lub PP-NRS-4 po 16, 28, 40 lub 52 tygodniach (*JADE REGIMEN)* 149

Tabela 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" [3] 150

Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE COMPARE* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" 151

Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE REGIMEN* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" 152

Tabela 94. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *Gooderham 2019* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" 152

Tabela 95. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE MONO-1* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" 153

Tabela 96. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *JADE MONO-2* zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" 154

Tabela 97. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (*Drucker 2022, Hammad Ali Fadlalmola 2021, Le 2021, Meher 2021, Mostafa 2021, Nusbaum 2021, Pereira- Rodrigez 2021, Silverberg 2021)* 155

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Czas do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu: ABRO 200 mg OD vs SoC *(JADE COMPARE)* 38

Wykres 2. Czas do wystąpienia odpowiedzi w zakresie świądu: ABRO 200 mg OD vs DUPI 300 mg Q2W *(JADE COMPARE)* .. 57

Wykres 3. Schemat badania *JADE REGIMEN* 73

Wykres 4. Czas do zaostrzenia choroby (faza randomizowana) – pierwszorzędowy punkt końcowy 75

Wykres 5. Czas do utraty odpowiedzi IGA≥2 – drugorzędowy punkt końcowy 76

Wykres 6. Odsetek pacjentów, którzy ponownie uzyskali odpowiedź na leczenie EASI-75 wśród chorych z zaostrzeniem AZS 77

Wykres 7. Skuteczność ABRO 100 mg OD oraz ABRO 200 mg OD w 12. tygodniu wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie dupilumabem (*JADE EXTEND*) [32] 84

Wykres 8. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA 111