

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Cibinqo[®]
(abrocytynib) w ramach programu
lekowego: „Leczenie chorych
z umiarkowaną i ciężką postacią
atopowego zapalenia skóry
(ICD-10 L20)” w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4231.39.2022.DPM.2

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

Kraków, październik 2022

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.39.2022.DPM.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I

UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny w ramach AKL przeprowadzono 14.03.2022 r., natomiast wniosek został złożony 29.04.2022 r. Ponadto, w przedłożonych analizach powołano się na obwieszczenie MZ z dnia 21 lutego 2022 r., natomiast przed datą złożenia wniosku było dostępne obwieszczenie MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. W ramach APD wnioskodawca wskazał, że zostało opublikowane nowsze obwieszczenie MZ (z dnia 20 kwietnia 2022 r.), natomiast ostatecznie w analizach posługiwano się nieaktualnym obwieszczeniem.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z §2 Rozporządzenia informacje zawarte w analizach muszą być aktualne co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

W ramach uzupełnienia danych klinicznych autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie uzupełniające w bazach informacji medycznej (Medline (Via Pubmed), Embase (via OVID), The Cochrane Library) oraz na stronach rejestrów badań trwających, stronach FDA, EMA, MHRA, (URPL, WM i PB) oraz UMC, obejmujące przedział czasowy od 14 marca 2022 r. do 29 kwietnia 2022 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 publikacje, prezentujące dodatkowe dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leku Cibinqo®, w tym:

- 1 przegląd systematyczny poświęcony porównawczej ocenie efektywności celowanych terapii systemowych stosowanych w monoterapii w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry: *Silverberg JJ, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, Collins EB, Crowell MM, Johnson SJ, Armstrong AW. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 May;12(5):1181-1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1. Epub 2022 Apr 18.*
- 1 publikację do badania JADE EXTEND przedstawiającą wyniki analizy w podgrupie chorych uprzednio stosujących dupilumab: *Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, Zhang F, Chan GL, Cameron MC, Yin NC. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). J Am Acad Dermatol. 2022 Aug;87(2):351-358. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.009. Epub 2022 Apr 16.*
- 1 publikację do badania JADE COMPARE przedstawiającą wyniki z zakresu efektywności klinicznej abrocytynibu z uwzględnieniem umiejscowienia zmian: *Alexis A, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Soong W, Barbarot S, Ionita I, Zhang F, Valdez H, Clibborn C, Yin N. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Mar;12(3):771-785. doi: 10.1007/s13555-022-00694-1. Epub 2022 Mar 17.*

Wyniki zidentyfikowanych prac przedstawiono w Załączniku do niniejszego pisma – odpowiednio podrozdziały 1, 3 oraz 4.

Ponadto na prośbę AOTMiT autorzy analiz zaimplementowali również wyniki wskazanej w Piśmie OT.4231.39.2022.DPM.2 publikacji: *Silverberg J. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes American Journal of Clinical Dermatology (2021) 22:541–554*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku (podrozdział 2 w załączniku).

W ramach aktualizacji danych kosztowych z zakresu finansowania technologii medycznych wskazanych w niniejszych analizach autorzy analiz zweryfikowali również czy doszło do zmian w zakresie treści Obwieszczenia MZ porównując je z ostatnią aktualną wersją Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. W wyniku przeprowadzonego porównania zidentyfikowano niewielkie zmiany względem wskazanego powyżej Obwieszczenia, w żaden sposób nie wpływające na wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cibinqo®. Na prośbę AOTMiT przeprowadzono aktualizację dokumentów APD, AE, BIA uwzględniającą aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. W przypadku analizy racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie oszczędnościowe w nowej grupie limitowej, z uwagi na nieaktualność przedstawionego względem aktualnego Obwieszczenia MZ (w zaproponowanej uprzednio grupie limitowej pojawiły się generyki leku oryginalnego).

Ad. II

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zostały opracowane w taki sposób, aby w pierwszej kolejności zidentyfikować dane kliniczne dla populacji pacjentów określonych kryteriami kwalifikacji (włączenia) do proponowanego programu lekowego dla Cibinqo®. W przypadku niezidentyfikowania badań spełniających kryteria włączenia dla tak ściśle zdefiniowanej populacji, przyjęto a priori, iż 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**. W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne JADE COMPARE, w którym populację włączoną stanowili dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS (**BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 i wskaźnik nasilenia świądu NRS ≥ 4 w dniu wizyty początkowej**), 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. Analizując charakterystyki wyjściowe pacjentów zakwalifikowanych do badania JADE COMPARE wskazano, iż przed włączeniem do badania znaczna część chorych obok leczenia miejscowego otrzymywała uprzednio leki stosowane w ramach standardowego leczenia ogólnego. **Należy zatem uznać, iż populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się w populacji chorych włączonych do badania JADE COMPARE.**

W ramach przeprowadzonego porównania dla postaci ciężkiej AZS jako komparator został wybrany dupilumab. Należy jednak zauważyć, iż dupilumab jest finansowany w ramach programu lekowego B.124 w postaci ciężkiej AZS z ograniczeniem do pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie/nieskuteczność/nietolerancję leczenia cyklosporyną. Tym samym w analizie klinicznej pominięto podgrupę pacjentów z ciężką postacią AZS, która nie ma przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny. Ponadto w ramach proponowanego programu lekowego nie wskazano kryterium BSA, które jest obecne w programie B.124 (atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikami EASI ≥ 20 i BSA $\geq 10\%$ powierzchni skóry zmieniony chorobowo). Przedstawiona różnica może skutkować włączeniem do proponowanego programu pacjentów z ciężką postacią AZS z BSA < 10 . Pacjentów tych (z ciężką postacią AZS bez przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny lub z BSA $< 10\%$) nie uwzględniono w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, przez co nie są spełnione w całości wymagania § 5 i § 6 Rozporządzenia.”.

ODPOWIEDŹ INAR:

W przedstawionym przeglądzie systematycznym w przypadku ciężkiej postaci AZS jako komparator wybrano dupilumab. Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku dorosłych chorych z ciężką postacią choroby leczeniem z wyboru jest podanie finansowanej ze środków publicznych **cyklosporyny**. **Zgodnie z opinią ekspertów jest ona stosowana u zdecydowanej większości pacjentów, kwalifikujących się do leczenia systemowego**. Rozpatrując cyklosporynę jako potencjalny komparator należy wziąć pod uwagę kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla leku Cibinqo® (tj. dorośli chorzy 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**, ze wskaźnikiem EASI ≥ 16), które wskazują, że pacjenci są po konwencjonalnym leczeniu systemowym, a cyklosporyna zarezerwowana do leczenia systemowego w I linii nie stanowi dla abrocycyny odpowiedniego komparatora. Zatem biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego dla abrocycyny, budzi wątpliwości wskazywanie jakoby dla części populacji z ciężką postacią AZS, która nie ma przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, adekwatnym był inny niż wskazany w analizach komparator. Bowiem, w przypadku chorego z ciężką postacią AZS, u którego nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania cyklosporyny pacjent ten skorzysta w pierwszej kolejności z tego właśnie leczenia, a dopiero w przypadku braku odpowiedzi na cyklosporynę oraz przy spełnieniu pozostałych kryteriów zapisanych powyżej taki pacjent zostanie zakwalifikowany do programu lekowego dla abrocycyny lub dupilumabu.

Co więcej, powołując się na opinie eksperta klinicznego [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Podobną
opinię wyraził [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Kryterium BSA:

Biorąc pod uwagę poniższe:

- określanie wielkości BSA nie odzwierciedla w żaden sposób jednego z krytycznych aspektów choroby tj. stopnia nasilenia zmian skórnych,
- parametr ten pomimo, iż często wykorzystywany w badaniach klinicznych w momencie kwalifikacji chorych do badania nie stanowi miary postępu leczenia chorych;
- brak walidacji samej metody: BSA może przebiegać z użyciem różnych technik (np. reguła dziewiątek lub powierzchnia dłoni pacjenta), co może przekładać się na wystąpienie rozbieżności w pomiarze.
- wiarygodność samego oszacowania, która bywa utrudniona np. w przypadku, gdy część obserwowanych zmian (ang. *lesion borders*) przebiega bez wyraźnej granicy;¹

zdecydowano o braku uwzględnienia parametru BSA (jak i również np. IGA) jako jednego z czynników kwalifikacji do proponowanego programu. Decyzja ta została podjęta po spotkaniu grupy doradczej czołowych ekspertów (Advisory Board) zajmujących się leczeniem AZS. Warto również wskazać, iż nieuwzględnienie licznych często tożsamyh skal (IGA, SCORAD) stanowić ma pewne uproszczenie dla klinicystów i ma niewątpliwie wpływ na skrócenie czasu potrzebnego na etapie kwalifikacji chorych do programu lekowego.

¹ Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 Nov/Dec;22(1_suppl):10S-16S. doi: 10.1177/1203475418803628. PMID: 30439297.

Do obiektywnego pomiaru nasilenia zmian skórnych w AZS wykorzystuje się specjalnie skonstruowane skale. Skala EASI wykorzystana w kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego jest jedną z najczęściej wykorzystywanych skal oceniających nasilenie atopowego zapalenia skóry. Uwzględnia **rozległość i nasilenie zmian skórnych**, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Skala EASI jest wiarygodna, odtwarzalna oraz łatwa w użyciu.² Stanowi najbardziej odpowiednie narzędzie pomiarowe do kwalifikacji pacjentów w proponowanym programie lekowym.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Podobnie

wypowiedział się [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższe w proponowanym programie lekowym dla abrocytynibu nie zawarto w kryteriach kwalifikacji tego parametru.

Należy również podkreślić, iż wielkość populacji docelowej, tj. pacjentów, którzy będą się kwalifikować do leczenia z zastosowaniem abrocytynibu została określona na podstawie opinii czołowych ekspertów klinicznym z uwzględnieniem wymienionych powyżej kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Tym samym jest mało prawdopodobne, iż do programu będzie włączana większa grupa chorych.

Ad. III

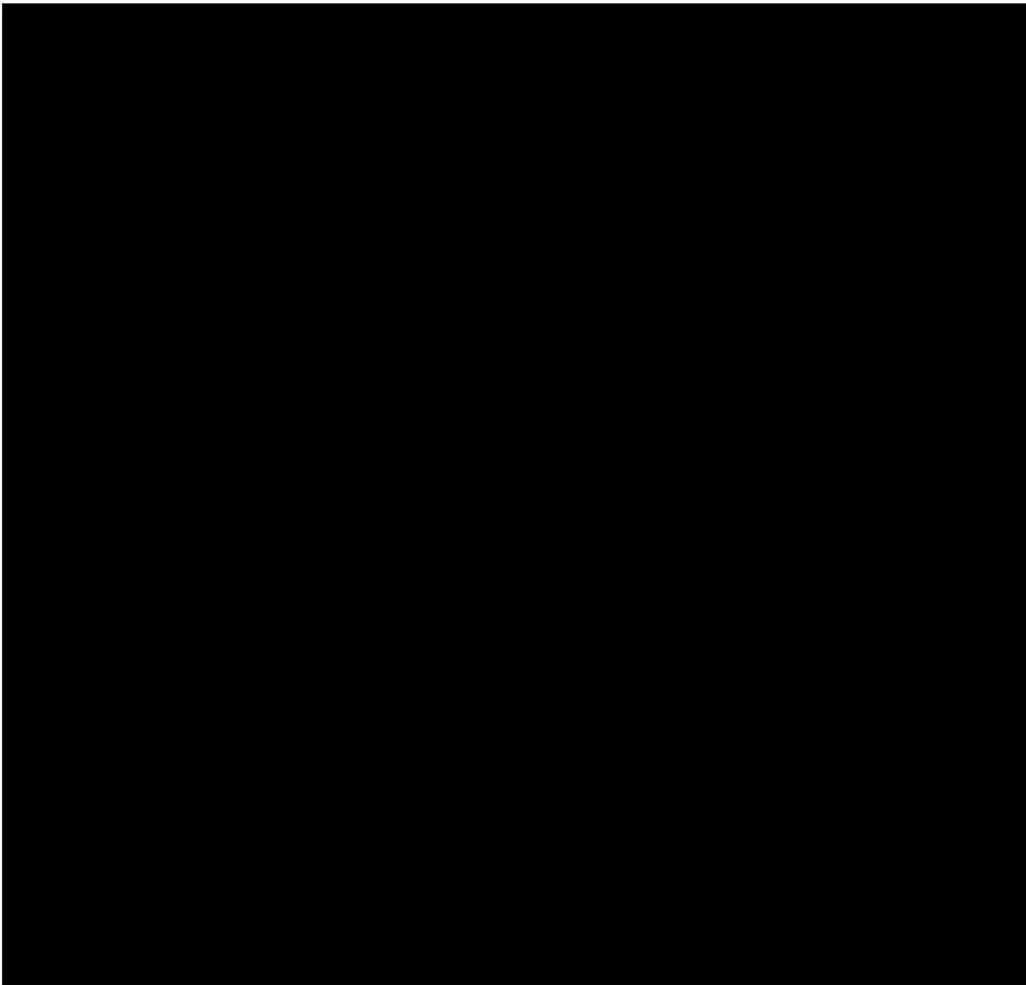
UWAGA AOTMiT:

„Przełgąd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera błąd w opisie kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazie Cochrane wykorzystano hasło „abrocitinibu”, co może prowadzić do zawężenia wyszukiwania.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazane przez analityków AOTMiT możliwe zawężenie wyników wyszukiwania dla hasła „abrocitinib” mające być wynikiem błędu w pisowni słowa „abrocitinib” w bazie Cochrane nie miało miejsca ze względu na fakt, iż literówka ta powstała dopiero w momencie implementacji strategii wyszukiwania do dokumentu Word. Poniżej przedstawiono *screen* z dokumentów wewnętrznych potwierdzający powyższe.

² Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2019; 6, 3: 69–80.



UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia wskazano, iż oceniane będą m.in. punkty końcowe: IGA 0 oraz IGA 0-1, natomiast w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla IGA 0-1.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Należy się zgodzić, iż przegląd systematyczny badań pierwotnych ujętych w ramach analizy głównej AKL zawiera rozbieżności w zakresie predefiniowanych/rzeczywiście ocenianych punktów końcowych w ramach AKL. W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie ocenianych punktów końcowych omyłkowo wskazano punkt końcowy IGA 0, podczas gdy nie był on przedmiotem oceny w analizie głównej AKL, a jedynie w analizie dodatkowej (badanie JADE DARE).

Ad. V

UWAGA AOTMiT:

„W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy niewłaściwie oszacowano cenę progową (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia). W AE przedstawiono cenę za miligram abrocytynibu, natomiast w ramach AE należy przedstawić cenę progową za każdą wnioskowaną prezentację leku.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaktualizowaną wersję analizy ekonomicznej uzupełniono o cenę progową za każdą wnioskowaną prezentację leku Cibinqo® (rozdział 1.9.3).

Ad. VI

UWAGA AOTMI:

„Analiza podstawowa AE zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W zakładce dotyczącej analizy wrażliwości (DSA), po naciśnięciu przycisku "Run DSA" pojawia się komunikat "Run-time error '13'."

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model korporacyjny, który zawiera m.in. DSA. Zaimplementowane w modelu korporacyjnym scenariusze nie znalazły zastosowania podczas adaptacji modelu do warunków polskich. Z uwagi na niewielką liczbę parametrów testowanych, deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono manualnie, wybierając alternatywną wartość zadanego parametru z listy rozwijalnej. W związku z czym, do przycisku *Run DSA* nie został przypisany zaktualizowany kod umożliwiający wygenerowanie wyników automatycznie dla wszystkich zadanych zmiennych. W załączeniu do niniejszego dokumentu znajduje się arkusz kalkulacyjny, w którym usunięto niewykorzystywane arkusze i funkcjonalności modelu korporacyjnego.

Poniższa tabela przedstawia odwołania do miejsc w arkuszu kalkulacyjnym, które należy zmodyfikować w celu przeprowadzenia DSA.

Wariant analizy (nazwy zgodne z AE rozdział 1.9.3.1)	Odwołanie w modelu		Testowana wartość
	Nazwa arkusza	Komórka	
Analiza z pers. wspólnej	Model_Settings	H11	Payer and patient
Brak dyskontowania	Model_Settings	H13	0%
		H14	0%
Horyzont czasowy: 52 tyg.	Model_Settings	H12	1 year
Horyzont czasowy: 5 lat	Model_Settings	H12	5 years
Horyzont czasowy: 10 lat	Model_Settings	H12	10 years
Abrocytynib 100 mg	Model_Settings	H38	Yes
Abrocytynib w monoterapii	Model_Settings	H34	Monotherapy (Non-Med. Emollient)
EASI 50	Clinical_Inputs	J5	EASI 50
EASI 75	Clinical_Inputs	J5	EASI 75
Zanikanie efektu – stała szybkość	Clinical_Inputs	J66	Assume Constant Annual Waning Rate
Zanikanie efektu – zależne od czasu	Clinical_Inputs	J66	Specify Time-Dependent Waning Rates
Użyteczność – JADE MONO	Utility_Inputs	G22	JADE MONO
		G27	JADE MONO
Użyteczność – JADE COMPARE	Utility_Inputs	G22	JADE COMPARE
		G27	JADE COMPARE
Brak korekty wieku	Utility_Inputs	G16	No

W związku z powyższym, pomimo zidentyfikowanej nieaktywnej funkcji arkusza (przycisk *Run DSA*) model umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Ad. VII

UWAGA AOTMiT:

„Wyniki AE nie zostały przedstawione z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. (§ 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). W AE wyniki analizy podstawowej w perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Natomiast nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej. W dostarczonym modelu, perspektywa wspólna jest jednym z testowanych parametrów, tym samym nie ma możliwości testowania wyników z perspektywy wspólnej.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W modelu ekonomicznym w arkuszu „Model_Settings” w przypadku wyboru perspektywy wspólnej jest możliwość testowania wyników analizy wrażliwości. Model jest skonstruowany w taki sposób, że wybór jednego parametru nie ogranicza możliwości zmiany innych parametrów, które są testowane w ramach analizy wrażliwości. A zatem dostarczony model ekonomiczny pozwala również na testowanie wyników z perspektywy wspólnej. Zgodnie z uwagą Agencji zaktualizowaną wersję papierową analizy ekonomicznej uzupełniono o wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (rozdział 2.6).

Ad. VIII

UWAGA AOTMiT:

„W ramach analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy niewłaściwie oszacowano populację docelową (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia). Przedstawiona populacja docelowa jest tożsama z liczbą pacjentów leczonych abrocytynibem (w scenariuszu nowym) w pierwszym i drugim roku analizy. Populację docelową powinni stanowić wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego w „scenariuszu nowym”.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie populacji docelowej uwzględniającej wszystkich pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w „scenariuszu nowym” (rozdział 1.5.4).

Ad. IX

UWAGA AOTMiT:

„Analiza racjonalizacyjna (AR) wnioskodawcy nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaktualizowaną wersję analizy racjonalizacyjnej uzupełniono o tabelaryczne zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) (rozdział 2.3).

Ad. X

UWAGA AOTMIT:

„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). W bibliografii APD pozycja 14: „Eksperci: chorzy na atopowe zapalenie skóry potrzebują terapii biologicznej Eksperci: chorzy na atopowe zapalenie skóry potrzebują terapii biologicznej| Nauka w Polsce (pap.pl)” oraz 22 (w AE pozycja 39, w BIA pozycja 35): „Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cibinqo, luty-marzec 2022 (praca niepublikowana)” nie dają możliwości zidentyfikowania ww. dokumentów, tym samym nie ma możliwości weryfikacji zawartych w nich informacji. Ponadto, w AE (dane dotyczące skuteczności) wnioskodawca powołuje się na źródło: „Abrocitinib_CEM_polish.xlsxm” oraz „data on file” – pozycje 1 i 22, które nie zostały dołączone do opracowania.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Materiały nieopublikowane, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

Poniżej przedstawiono dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.

- Pozycja 14 w APD omyłkowo nie zawierała linka do cytowanego źródła danych: <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C88539%2CEksperci-chorzy-na-atopowe-zapalenie-skory-potrzebuj-terapii-biologicznej>.
- Pozycja 22 w bibliografii APD (w AE pozycja 39, w BIA pozycja 35) to „Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cibinqo®, luty-marzec 2022 (praca niepublikowana)”, który zawiera zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe). Z uwagi na poufny charakter tego dokumentu, proszę o jego nieupublicznianie.
- Źródło: „Abrocitinib_CEM_polish.xlsxm” to nazwa pliku dostarczonego modelu ekonomicznego, która w trakcie dołączania do SOLR została zmieniona na „Zał. 12.1_AE_Cibinqo_AZS_04.2022.xlsxm”.
- Pozycja 1 i 22 w AE dotyczy dokumentu Abrocitinib CEM Technical Report. Z uwagi na poufny charakter tego dokumentu, proszę o jego nieupublicznianie.

Ad. XI

UWAGA AOTMIT:

„Analizy wnioskodawcy nie zawierają, m.in. danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W APD, AE oraz w AWB wykorzystano Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznym (m. in. do wyboru komparatorów, szacowania liczebności populacji docelowej (odsetki pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby) i udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej), ale nie przedstawiono danych osobowych ekspertów, w nich uczestniczących.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Dane osobowe ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano w ramach APD, AE oraz w AWB:

[REDACTED]

Powyższe dane osobowe jak również „Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cibinqo®, luty-marzec 2022 (praca niepublikowana)” mają charakter poufny, proszę o ich nieupublicznianie.

UWAGA AOTMiT:

„Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację danych kosztowych, szczególnie w zakresie wyceny świadczeń oraz kosztów leków, które pojawiły się po dacie złożenia wniosku (obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji źródła danych kosztowych zostały zaktualizowane zgodnie z informacjami przedstawionymi w poniższej tabeli. W załączeniu do niniejszego dokumentu znajdują się analizy z zaimplementowanymi zmianami. Aktualizację przeprowadzono w dniu 5 października 2022 roku.

Parametr	Źródło danych		Komentarz
	Przedstawione pierwotnie analizy	Załączone analizy	
Koszty dupilumabu	Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2021 r.	Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Koszty standardowej terapii (SoC)	Określono w oparciu o szacunki Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych	Określono w oparciu o szacunki Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano koszty preparatów stosowanych w leczeniu standardowym AZS.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Koszty monitorowania poza programem lekowym	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem AZS			
Wizyta u lekarza rodzinnego	Zarządzenie Nr 5/2022/DSOZ z dnia 5 stycznia 2022 r.	Zarządzenie Nr 64/2022/DSOZ z dnia 10 maja 2022 r.	Nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Wizyta na oddziale ratunkowym	Zarządzenie Nr 20/2022/DSM z dnia 14 lutego 2022 r. Zarządzenie Nr 5/2022/DSOZ z dnia 5 stycznia 2022 r.	Zarządzenie Nr 125/2022/DSM z dnia 30 września 2022 r. Zarządzenie Nr 64/2022/DSOZ z dnia 10 maja 2022 r.	Nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 3 stycznia 2022 r.	Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ z dnia 30 września 2022 r.	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz. Zaktualizowano referencję.

UWAGA AOTMiT:

„Jednocześnie uprzejmie proszę o wyjaśnienie następujących wątpliwości:

- Przy określaniu scenariuszy skrajnych na str. 29 AWB, odniesiono się do Tabeli 13., która przedstawia: „Proces włączania pacjentów z ciężkim AZS do programu lekowego B.124 – stan aktualny”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przy określaniu scenariuszy skrajnych na str. 29 AWB, odniesiono się do Tabeli 13, a poprawne odniesienie to Tabela 11. Prawidłowe odwołanie do tabeli zostało zaimplementowane w zaktualizowanej wersji papierowej analizy wpływu na budżet.

- *Przyjęte założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji. W AE bazowa użyteczność pacjentów z umiarkowaną postacią choroby jest taka sama jak pacjentów z ciężką postacią.*

ODPOWIEDŹ INAR:

W modelu ekonomicznym przyjęto, że wszyscy pacjenci wchodzi do modelu z takim samym wyjściowym poziomem użyteczności, niezależnie od rozważanego leczenia, odzwierciedlającym jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia odczuwaną przez pacjentów w wieku 18 lat i starszych z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy wymagają leczenia ogólnego (systemowego) i którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. W modelu CEM wykorzystane zostały wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [5], w której oceniano jakość życia pacjentów stosujących dupilumab (dane EQ-5D-3L zebrane w badaniach klinicznych SOLO 1 i SOLO 2). Cytowane badania kliniczne w publikacji *Simpson 2017* [5] uwzględniały pacjentów zarówno z postacią umiarkowaną AZS jak i ciężką. Przedstawione wartości użyteczności nie różnicują AZS pod względem ciężkości choroby, natomiast różnicują one aktywne leczenie i SoC oraz status odpowiedzi na leczenie. Biorąc pod uwagę powyższe w AE bazowa użyteczność pacjentów z umiarkowaną postacią choroby jest taka sama jak pacjentów z ciężką postacią AZS.

- *Proszę o wyjaśnienie przyczyn wykluczenia przeglądów systematycznych w ramach AKL ze względu na typ badania.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z rekomendacjami PRISMA *flow diagram*, stanowiący graficzne zobrazowanie procesu selekcji abstraktów zidentyfikowanych w bazach/innych źródłach powinien dotyczyć badań pierwotnych (ang. *studies*). Zatem zasadne jest postępowanie, w którym wszystkie zidentyfikowane przeglądy systematyczne odnoszące się do efektywności klinicznej abrocytynibu w populacji pacjentów z AZS, pomimo iż opisane w stosownym rozdziale („Opublikowane przeglądy systematyczne”) zostały wykluczone w ramach diagramu PRISMA ze względu na nieadekwatny typ badania. Wyjaśniając dalej proces selekcji abstraktów/badań do przeglądu systematycznego przeprowadzany jest w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań do przeglądu (patrz Rozdział 1.3, AKL), a ten wyraźnie traktuje, iż włączeniu podlegały **wyłącznie badania pierwotne** (spełniające pozostałe kryteria włączenia), stąd naturalnym jest wykluczenie innych opracowań niebędących badaniami pierwotnymi.

UWAGA AOTMI:

„Dodatkowo, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie w ramach AKL publikacji: Silverberg J. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes American Journal of Clinical Dermatology (2021) 22:541–554, opublikowanej po dacie złożenia wniosku.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaimplementowano w załączniku do niniejszej analizy (podrozdział 2).

ZAŁĄCZNIKI

1. Uzupełnienie dla rozdziału 2 AKL na podstawie *Silverberg et al. 2022* [1]

Tabela 1. AKL: Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych – uzupełnienie [1]

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
<p><i>Silverberg 2022</i> [1] <u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: AbbVie <u>Podtyp wg</u> <u>AOTMIT</u>: IA <u>Ocena w skali</u> <u>AMSTAR-2</u>: niska</p>	<p>Cel: Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowego leczenia stosowanego jako monoterapia wśród pacjentów cierpiących na AZS.</p> <p>Synteza wyników: systematyczny przegląd i metaanaliza RCT</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 17 maja 2021 r.</p>	<p>Populacja: umiarkowana lub ciężka postać AZS</p> <p>Interwencja: abrocycytnib stosowany jako monoterapia</p> <p>Komparatory: dupilumab, upadacytynib*, barycycytnib*, lebrizumab*, nemolizumab*, tralokinumab*, Placebo jako monoterapia</p> <p>Punkty końcowe: EASI-75, EASI-90, IGA 0-1, PRO (NRS-pruritus)</p> <p>Rodzaj badań: RCT</p> <p>Metodyka: <u>Bazy informacji medycznej:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE via Ovid Embase via Ovid, Pubmed - publications only, Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS), PsycINFO, INAHTA, DARE, CRD, rejestry badań klinicznych, strony agencji HTA i inne</p>	<p>Włączone badania: Łącznie zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy: <i>SOLO-1, SOLO-2, MONO-1, MONO-2, Measure up-1, Measure up-2, BREEZE AD-1, BREEZE AD-2, BREEZE AD-5, ECZTRA 1, ECZTRA-2</i>.</p> <p>Wyniki Wyniki przeprowadzonej NMA wskazują, iż abrocycytnib podawany w dawce 200 OD mg jest bardziej skuteczny niż dupilumab w dawce 300 mg Q2W w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych i okresów obserwacji (2 tygodnie, 12/16 tygodni).</p> <p>Wnioski: Abrocycytnib w dawce 200 mg stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych. Bazując na wartościach SUCRA można wnioskować, iż zastosowanie ABRO w dawce 200 mg OD cechuje się lepszą skutecznością w zakresie odpowiedzi na leczenie wg EASI-75 oraz EASI-90 jak również IGA 0-1 i NRS\geq4 pkt niż podawanie DUPI 300 md S.C. Q2W. W przypadku porównania ABRO w dawce 100 mg OD vs. DUPI 300 mg S.C. Q2W wykazano podobną skuteczność leczenia z wyjątkiem oceny odpowiedzi na leczenie EASI-90 gdzie skuteczność ta jest wyższa w przypadku DUPI. Podsumowując, zastosowanie ABRO w dawce 200 mg pozwala na uzyskanie lepszych wyników w porównaniu do podawania DUPI w dawce 300 mg Q2W.</p>		
<p>Wyniki analizy pośredniej dla parametrów OR/ NNT (55% CI) wraz ze współczynnikiem SUCRA w oparciu o NMA model fixed effect</p>					
Porównanie	N	OR (95% CI) NNT (95% CI) dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu**	SUCRA (%)	OR (95% CI) NNT (95% CI) dla 2 tygodni	SUCRA (%)
EASI-75					
ABRO 100 mg OD vs PLC	31 4	5,93 (3,49; 10,72) 3,2 (2,1; 5,9)	53,9	4,65 (1,76; 16,36) 10,6 (2,9; 54,9)	43,2
ABRO 200 mg OD vs PLC	30 9	13,27 (7,80; 24,05) 2,0 (1,6; 2,9)	85,8	13,02 (5,13;44,86) 3,9 (1,7; 11,8)	79,6
DUPI 300 mg Q2W vs PLC	45 7	6,05 (4,38; 8,44) 3,1 (2,3; 4,9)	55,6	3,54 (2,00; 6,64) 14,8 (5,6; 46,8)	33,0

EASI-90						
ABRO 100 mg OD vs PLC	31 4	5,98 (2,84; 14,92) 5,1 (2,3; 14,2)	46,3	-	-	
ABRO 200 mg OD vs PLC	30 9	13,49 (6,51; 33,31) 2,7 (1,6; 5,6)	82,5	-	-	
DUPI 300 mg Q2W vs PLC	45 7	6,20 (4,19; 9,41) 5,0 (2,9; 9,6)	50,2	-	-	
IGA 0-1						
ABRO 100 mg OD vs PLC	31 4	3,88 (2,14; 7,58) 6,4 (3,1; 17,0)	38,6	-	-	
ABRO 200 mg OD vs PLC	30 9	7,71 (4,30; 14,95) 3,4 (2,0; 6,8)	73,3	-	-	
DUPI 300 mg Q2W vs PLC	45 7	5,75 (4,01; 8,39) 4,3 (2,7; 7,8)	60,3	-	-	
ΔNRS≥4						
ABRO 100 mg OD vs PLC	31 4	4,59 (2,78; 7,95) 4,6 (2,6; 10,0)	47,0	18,34 (13,47; 25,3) 5,0 (1,9; 23,5)	56,9	
ABRO 200 mg OD vs PLC	30 9	8,30 (5,03; 14,38) 2,8 (1,9; 5,2)	82,3	44,43 (34,17; 59,58) 2,6 (1,4; 9,9)	87,8	
DUPI 300 mg Q2W vs PLC	45 7	5,16 (3,63; 7,44) 4,1 (2,7; 7,7)	54,7	7,18 (5,12; 9,79) 12,2 (3,2; 65,2)	28,4	

* nie uwzględniono z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu; ** dla porównania DUPI 300 mg Q2W vs PLC okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

2. Uzupelnienie dla rozdziałów 13.4-13.7 AKL na podstawie *Silverberg et al. 2022(1)* [3]

Tabela 2. AKL: Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC – uzupełnienie [3]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Abrocytynib 200 mg OD		SoC		Różnica średnich końcowych (95% CI)
		N	Średnia końcowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	
Skala PP-NRS	12 tydzień	363	2,9 (2,6)	216	5,4 (2,6)	2,5 (-2,06; -2,94)
Skala NTIS*	12 tydzień	bd	2,2 (2,3)	bd	4,8 (3,0)	-
Skala PSAAD	12 tydzień	363	2,0 (2,1)	216	4,3 (2,4)	-2,3 (-1,91; -2,69)
Skala POEM	12 tydzień	363	8,9 (7,5)	216	16,4 (7,1)	-7,5 (-1,91; -8,72)
HADS (depresja)	12 tydzień	363	2,4 (3,0)	216	4,0 (3,9)	-1,6 (-1,00; -2,21)
HADS (lęk)	12 tydzień	363	3,8 (3,7)	216	4,9 (4,0)	-1,1 (-0,45; -1,76)
FACIT-F**	12 tydzień	bd	41,9 (8,9)	bd	37,4 (12,1)	-
DLQI	12 tydzień	363	4,9 (5,6)	216	10,3 (7,9)	-5,4 (-4,2; -6,6)

* dla badania MONO-2, ** dla badań MONO-1 oraz MONO-2

Tabela 3. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 200 mg OD vs SoC - uzupełnienie [3]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Abrocytynib 200 mg OD		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź PP-NRS≥4pkt	12 tydzień	363	45 (12,3)	216	36 (16,5)	0,71 (0,44; 1,14)	-
Odpowiedź PP-NRS≥0/1	12 tydzień	363	133 (36,6)	216	12 (5,3)	9,83 (5,29; 18,28)	4 (3; 5)
Odpowiedź NTIS≥4pkt	12 tydzień	bd	(35,5)	bd	(5,9)	44,6 (33,0; 56,1)*** p<0,0001	-
Odpowiedź PtGA≥2pkt	12 tydzień	363	273 (75,2)	216	73 (33,5)	5,94 (4,11; 8,60)	3 (3; 3)

* dla badania MONO-2, ** dla badań MONO-1 oraz MONO-2; *** % różnica vs. PLC

Tabela 4. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC - uzupełnienie [3]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Abrocycynib 100 mg OD		SoC		Różnica średnich końcowych (95% CI)
		N	Średnia końcowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	
Skala PP-NRS	12 tydzień	369	3,9 (2,7)	216	5,4 (2,6)	-1,5 (-1,05; -1,94)
Skala NTIS*	12 tydzień	bd	3,2 (2,8)	bd	4,8 (3,0)	-
Skala PSAAD	12 tydzień	369	2,8 (2,1)	216	4,3 (2,4)	-1,1 (-0,67; -1,53)
Skala POEM	12 tydzień	369	12 (7,8)	216	16,4 (7,1)	-4,4 (-3,16; -5,64)
HADS (depresja)	12 tydzień	369	2,7 (3,2)	216	4,0 (3,9)	-1,3 (-0,69; -1,91)
HADS (lęk)	12 tydzień	369	4,1 (3,7)	216	4,9 (4,0)	-0,8 (-0,15; -1,45)
FACIT-F FACIT-F**	12 tydzień	bd	40,6 (10,4)	bd	37,4 (12,1)	-
DLQI	12 tydzień	369	6,9 (6,2)	216	10,3 (7,9)	-3,4 (-2,17; -4,63)

* dla badania MONO-2, ** dla badań MONO-1 oraz MONO-2

Tabela 5. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla porównania ABRO 100 mg OD vs SoC - uzupełnienie [3]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Abrocycynib 100 mg OD		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź PP-NRS \geq 4pkt	12 tydzień	369	53 (14,3)	216	36 (16,5)	0,84 (0,53; 1,33)	-
Odpowiedź PP-NRS \geq 0/1	12 tydzień	369	87 (23,4)	216	12 (5,3)	5,25 (2,79; 9,85)	6 (5; 9)
Odpowiedź NTIS \geq 4pkt	12 tydzień	bd	(19,8)	bd	(5,9)	29,8 (18,3; 41,4)*** p<0,0001	-
Odpowiedź PtGA \geq 2pkt	12 tydzień	369	241 (65,1)	216	73 (33,5)	3,69 (2,59; 5,26)	4 (3; 5)

* dla badania MONO-2, ** dla badań MONO-1 oraz MONO-2; *** % różnica vs. PLC

3. Uzupełnienie dla rozdziału 7.2.1. AKL na podstawie *Shi et al. 2022* [1]

W ramach badania *JADE EXTEND* przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abrocycynibu w podgrupie chorych uprzednio stosujących dupilumab w ramach próby klinicznej *JADE COMPARE*. Do analizy włączono 203 chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Pacjenci przyjmowali zarówno ABRO w dawce 100 mg OD (n=130) jak również ABRO w dawce 200 mg OD (n=73) przez okres 12 tygodni. W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: EASI, IGA, PP-NRS. W zakresie bezpieczeństwa oceniano spontaniczne AE w 12 tygodniu trwania leczenia. Oceny odpowiedzi na leczenie abrocycynibem dokonano w dwóch subpopulacjach określonych względem wcześniejszej odpowiedzi na dupilumab jako *responders* oraz *non-responders*. Grupę *responders* zdefiniowano jako pacjentów, którzy uzyskali co najmniej jedną z odpowiedzi: IGA 0-1, EASI-75, EASI-90, PP-NRS4 i PP-NRS 0-1 w 16 tygodniu badania *JADE COMPARE*.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej ABRO w dawce 100 mg OD oraz 200 mg OD w analizowanych podgrupach.

Wśród pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiadali na dupilumab IGA 0/1 (n = 107), 47,2% (17 z 36) pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 200 mg i 35,2% (25 z 71) pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 100 mg osiągnęło IGA 0/1 w 12 tygodniu trwania badania *JADE EXTEND*. Wśród pacjentów, którzy w trakcie leczenia dupilumabem nie uzyskali odpowiedzi PP-NRS4 (n = 67), 77,3% (17 z 22) pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 200 mg i 37,8% (17 z 45) pacjentów leczonych abrocycynibem w dawce 100 mg osiągnęło odpowiedzi PP-NRS4 w 12 tygodniu trwania badania *JADE EXTEND*. Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli żadnej z odpowiedzi dotyczących skuteczności (IGA 0/1, EASI-75 lub PP-NRS4) po zastosowaniu dupilumabu w ramach próby klinicznej *JADE COMPARE* (n = 29), 45,5% (5 z 11) pacjentów leczonych

abrocytynibem 200 mg i 16,7% (3 z 18) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg osiągnęło wszystkie 3 rodzaje odpowiedzi w 12 tygodniu trwania badania *JADE EXTEND*.

Tabela 6. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla ABRO 100 mg OD oraz ABRO 200 mg OD, wśród chorych uprzednio nieodpowiadających na leczenie dupilumabem [2]

Punkt końcowy	Abrocytynib 100 mg OD		Abrocytynib 200 mg OD	
	N	n (% [95% CI])	N	n (% [95% CI])
Odpowiedź IGA 0-1	71	25 (35,2% [24,1; 46,3])	36	17 (47,2% [30,9; 63,5])
Odpowiedź EASI-75	31	21 ((67,7% [51,3-84,2])	20	16 (80% [62,5; 97,5])
Odpowiedź EASI-90	68	27 (39,7% [28,1-51,3])	37	22 (59,5% [43,6;75,3])
Odpowiedź PP-NRS4	45	17 (37,8% [23,6-51,9])	22	17 (77,3% [59,8-94,8])
Odpowiedź PP-NRS 0/1	89	23 (77,3% [59,8-94,8])	42	18 (42,9% [27,9-57,8])

W podgrupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź IGA 0/1 (n=82) na wcześniejsze podanie dupilumabu, 83,3% (25 z 30) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg i 76,9% (40 z 52) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg osiągnęło odpowiedź IGA 0/1 w 12 tygodniu trwania badania *JADE EXTEND*. Wśród osób, które uzyskały odpowiedź PP-NRS4 (n = 115) na dupilumab, 89,7% (35 z 39) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 200 mg i 81,6% (62 z 76) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg osiągnęło odpowiedź PP-NRS4 w 12 tygodniu trwania leczenia. Wśród pacjentów, którzy w wyniku zastosowanego leczenia dupilumabem osiągnęli odpowiedzi IGA 0/1, EASI-75 lub PP-NRS4) (n = 29), 45,5% (5 z 11) pacjentów leczonych abrocytynibem 200 mg i 16,7% (3 z 18) pacjentów leczonych abrocytynibem w dawce 100 mg osiągnęło wszystkie 3 rodzaje odpowiedzi w 12 tygodniu trwania badania *JADE EXTEND*.

Tabela 7. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla ABRO 100 mg OD oraz ABRO 200 mg OD, wśród chorych uprzednio odpowiadających na leczenie dupilumabem [2]

Punkt końcowy	Abrocytynib 100 mg OD		Abrocytynib 200 mg OD	
	N	n (% [95% CI])	N	n (% [95% CI])
Odpowiedź IGA 0/1	52	40 (76,9% [65,5; 88,4])	30	25 (83,3% [70,0; 96,7])
Odpowiedź EASI; 75	92	83 (90,2% [84,1; 96,3])	46	43 (93,5% [86,3; 100,0])
Odpowiedź EASI; 90	55	43 (78,2% [67,3; 89,1])	29	24 (82,8% [69,0; 96,5])
Odpowiedź PP; NRS4	76	62 (81,6% [72,9; 90,3])	39	35 (89,7% [80,2; 99,3])
Odpowiedź PP; NRS 0/1	32	17 (53,1% [35,8; 70,4])	19	14 (73,7% [53,9; 93,5])

Zdarzenia niepożądane nasilające się lub pojawiające w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły odpowiednio u 50,7% (37 z 73) i 41,5% (54 z 130) pacjentów, którzy otrzymywali ABRO w dawce 200 mg i 100 mg. Poważne TEAE zgłoszono u 2,7% (n = 2) i 2,3% (n = 3), a ciężkie TEAE zgłoszono u 1,4% (n = 1) i 2,3% (n = 3) pacjentów, którzy otrzymywali ABRO w dawce 200 mg i 100 mg, odpowiednio. Wystąpienie TEAE skutkowało przerwaniem badania u 1 pacjenta w każdej grupie ABRO, były to odpowiednio trombocytopenia 2. stopnia (bezbobjawowa) u 1 pacjenta w grupie 200 mg (dzień 66) i wyprysk opryszczkowy u 1 pacjenta w grupie 100 mg (dzień 54); oba zdarzenia zostały uznane za związane z leczeniem. Najczęstszymi TEAE były zapalenie nosogardzieli, nudności, trądzik i ból głowy.

Tabela 8. Wyniki oceny bezpieczeństwa dla ABRO 100 mg OD oraz ABRO 200 mg OD po 12 tygodniach trwania badania JADE EXTEND [2]

Punkt końcowy	Abrocycynib 100 mg OD	Abrocycynib 200 mg OD
	N=130	N=73
TEAE, n (%)	54 (41,5)	37 (50,7)
Ciężkie AE, n (%)*	3 (2,3)	1 (1,4)
Poważne AE, n (%)**	3 (2,3)	2 (2,7)
AE prowadzące do przerwania badania, n (%)***	1 (0,8)	1 (1,4)
TEAE występujące u co najmniej 4 pacjentów w jakiegokolwiek z grup, n (%)		
Zapalenie noso-gardzieli	9 (6,9)	8 (11,0)
Nudności	0 (0,0)	6 (8,2)
Trądzik	3 (2,3)	5 (6,8)
Ból głowy	1 (0,8)	5 (6,8)
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (4,6)	2 (2,7)
Infekcje dróg moczowych	4 (3,1)	1 (1,4)

* u 1 pacjenta, który otrzymał 200 mg ABRO, było zakażenie pachwiny w dniu 18, które uznano za niezwiązane z leczeniem. Poważne TEAE u 3 pacjentów, którzy otrzymywali ABRO w dawce 100 mg, obejmowały zawroty głowy (n = 1) w 85. dniu, zapalenie trzustki (n = 1) w 26. dniu i wyprysk opryszczkowy (n = 1) w 54. dniu. Tylko wyprysk opryszczkowy uznano za związany z leczeniem; ** Ciężkie TEAE u 2 pacjentów, którzy otrzymali 200 mg ABRO, obejmowały zakażenie pachwiny (n = 1) i zapalenie noso-gardzieli (n = 1). Ciężkie TEAE u 3 pacjentów, którzy otrzymali ABRO w dawce 100 mg, to zawroty głowy (n = 1), obrzęk naczynioruchowy (n = 1) i wyprysk opryszczkowy (n = 1); *** TEAE prowadzące do przerwania badania to trombocytopenia u 1 pacjenta w grupie ABRO 200 mg (dzień 66) i wyprysk opryszczkowy u 1 pacjenta w grupie ABRO 100 mg (dzień 54); oba zostały uznane za związane z leczeniem

4. Uzupełnienie dla rozdziałów 4 oraz 5. AKL odnoszących się do oceny punktów końcowych EASI oraz SCORAD na postawie Alexis et al. 2022 [2]

W ramach niniejszej pracy przedstawiono wyniki analizy *post hoc* z badania JADE COMPARE oceniającej prawdopodobieństwo, szybkość oraz głębokość odpowiedzi w skali EASI-75, EASI-90 oraz SCORAD u pacjentów leczonych abrocycynibem, dupilumabem oraz placebo w poszczególnych obszarach ciała.

Czas do uzyskania odpowiedzi EASI-75 oraz EASI-90: ocena dla poszczególnych obszarów ciała

W przypadku abrocycynibu 200 mg odpowiedź EASI-75 osiągnięto w medianie 29 dni w różnych obszarach ciała, w tym w okolicy głowy i szyi. W przypadku abrocycynibu w dawce 100 mg mediana odpowiedzi EASI-75 wyniosła 30–32 dni dla tułowia i kończyn dolnych, 57 dni dla okolicy głowy i szyi oraz 56 dni dla kończyn górnych. W przypadku dupilumabu, mediana odpowiedzi EASI-75 wyniosła 57 dni dla okolicy głowy i szyi, kończyn górnych i dolnych oraz 43 dni dla tułowia.

W przypadku abrocycynibu 200 mg odpowiedź EASI-90 osiągnięto przy medianie 57-58 dni we wszystkich ocenianych regionach ciała. W przypadku abrocycynibu w dawce 100 mg mediana odpowiedzi EASI-90 wyniosła 83–85 dni dla tułowia i kończyn dolnych oraz 110–113 dni dla obszaru głowy i szyi oraz kończyn górnych. W przypadku dupilumabu, mediana odpowiedzi EASI-90 wyniosła 112–114 dni dla okolicy głowy i szyi, kończyn górnych i dolnych oraz 85 dni dla tułowia.

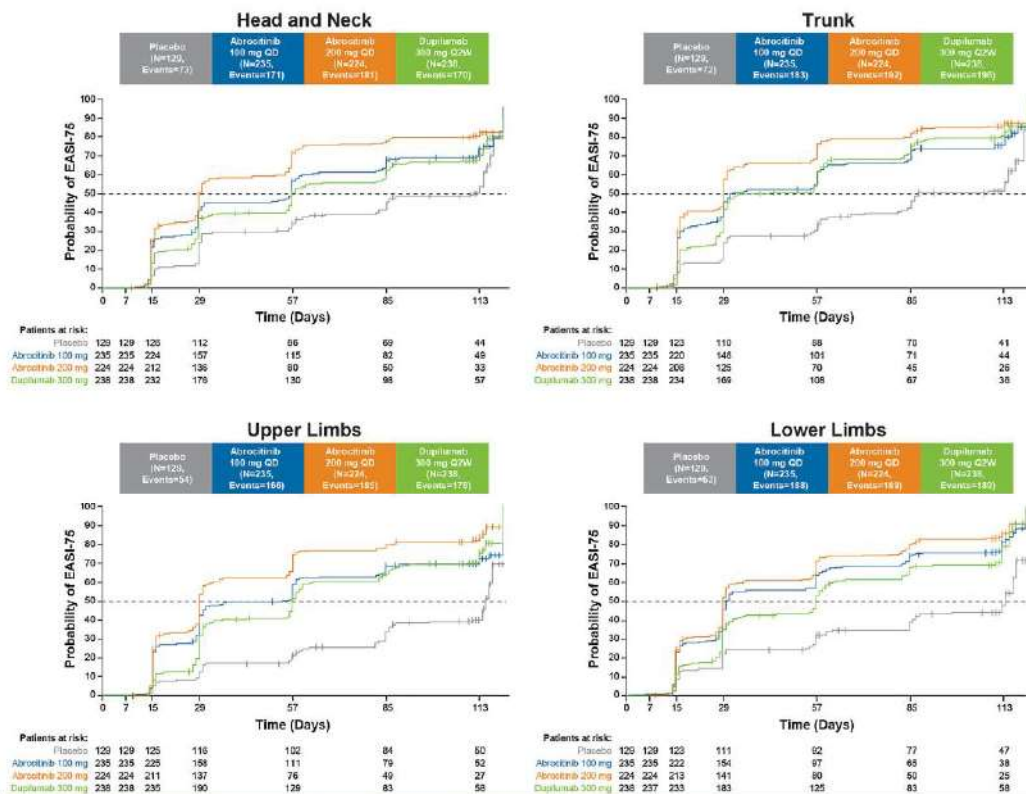
Tabela 9. Czas do uzyskania odpowiedzi EASI-75 oraz EASI-90: ocena dla poszczególnych obszarów ciała [2]

Punkt końcowy	Abrocycynib 100 mg OD	Abrocycynib 200 mg OD	Dupilumab 300 mg Q2W	PLC
Czas do wystąpienia odpowiedzi EASI-75 (95% CI)				
Głowa i szyja	57 (31-58) dni**	29 (29-32) dni*	57 (56-83) dni	111 (83-114) dni
Tułów	32 (29-57) dni**	29 (NE-NE) dni**	43 (30-57) dni	87 (84-114) dni
Kończyny górne	56 (30-57) dni	29 (29-30) dni	57 (56-59) dni**	115 (114-NE) dni
Kończyny dolne	57 (55-59) dni	29 (29-30) dni**	30 (29-54) dni**	114 (87-117) dni
Czas do wystąpienia odpowiedzi EASI-90 (95% CI)				

Punkt końcowy	Abrocycynib 100 mg OD	Abrocycynib 200 mg OD	Dupilumab 300 mg Q2W	PLC
Głowa i szyja	110 (85–114)***	57 (57–84) dni**	112 (85–114) dni	NE (113-NE) dni
Tułów	85 (66–112) dni**	57 (32–58) dni**	85 (63–112) dni	NE (114-NE) dni
Kończyny górne	113 (85-NE) dni**	58 (57–85) dni**	114 (112–115) dni	117 (117-NE) dni
Kończyny dolne	83 (58–88) dni**	57 (57–60) dni**	113 (86–115) dni	NE (NE-NE) dni

5. * $p < 0,0002$ dla porównania ABRO 100 mg vs PLC; ** $p < 0,0001$ dla porównania ABRO 200 mg vs PLC; *** $p = 0,0056$ dla porównania z PLC NE nie oceniono ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń

Rysunek 1. Krzywa K-M obrazująca czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi EASI-75 dla poszczególnych obszarów ciała [3]

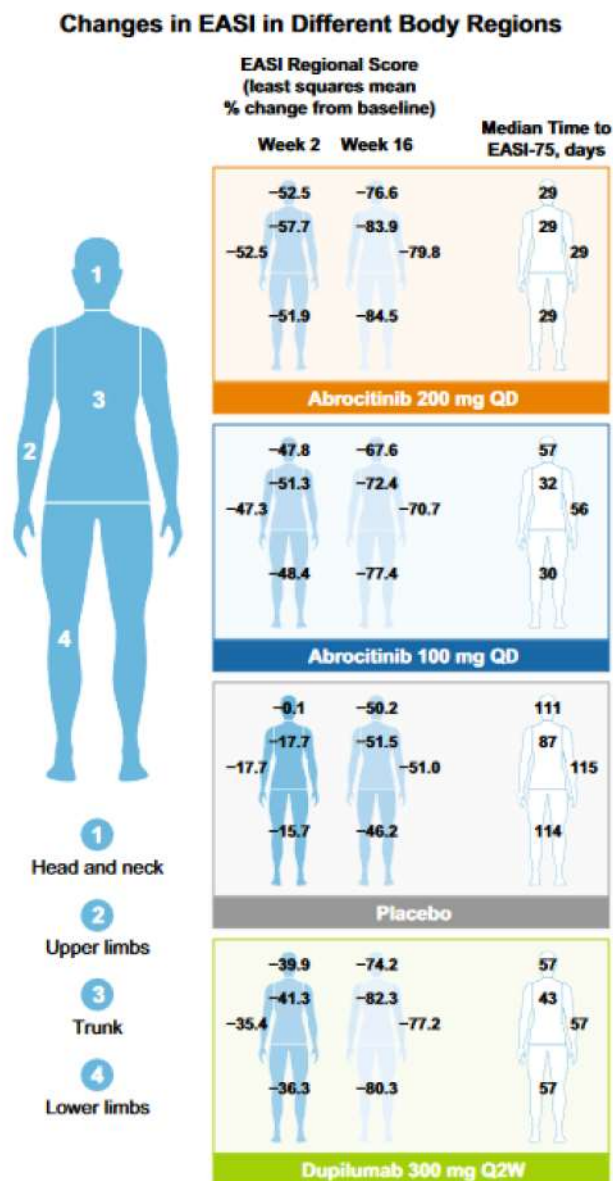


6.

Redukcja liczby punktów w skali EASI w stosunku do baseline: ocena dla poszczególnych obszarów ciała

W wyniku zastosowanego leczenia znaczącą poprawę (redukcję) w liczbie punktów w skali EASI w poszczególnych obszarach ciała odnotowano dla abrocycynibu w dawce 200 mg i 100 mg w porównaniu z placebo począwszy od 2 tygodnia leczenia ($p < 0,0001$ dla wszystkich porównań). Efekt ten utrzymywał się we wszystkich kolejnych momentach czasowych pomiaru ($p \leq 0,0002$ dla wszystkich porównań). W 2 tygodniu procentowa zmiana (obliczona metodą LSM) liczby punktów w stosunku do wartości wyjściowych w skali EASI wahała się od -51,9% do -57,7% dla abrocycynibu 200 mg, -47,3% do -51,3% dla abrocycynibu 100 mg, -35,4% do -41,3% dla dupilumabu, oraz od -0,1% do -17,7% dla placebo. W 16. tygodniu procentowa zmiana (obliczona metodą LSM) liczby punktów w skali EASI w stosunku do wartości wyjściowych wahała się od -76,6% do -84,5% dla abrocycynibu 200 mg, -67,6% do -77,4% dla abrocycynibu 100 mg, -74,2% do -82,3% dla dupilumabu, i -46,2% do -51,5% dla placebo.

Rysunek 2. Zmiana w skali EASI w 2 oraz 16 tygodniu trwania badania oraz mediana czasu do uzyskania EASI-75, w podziale na poszczególne obszary ciała [3].



Redukcja liczby punktów w skali SCORAD w 2. tygodniu trwania badania

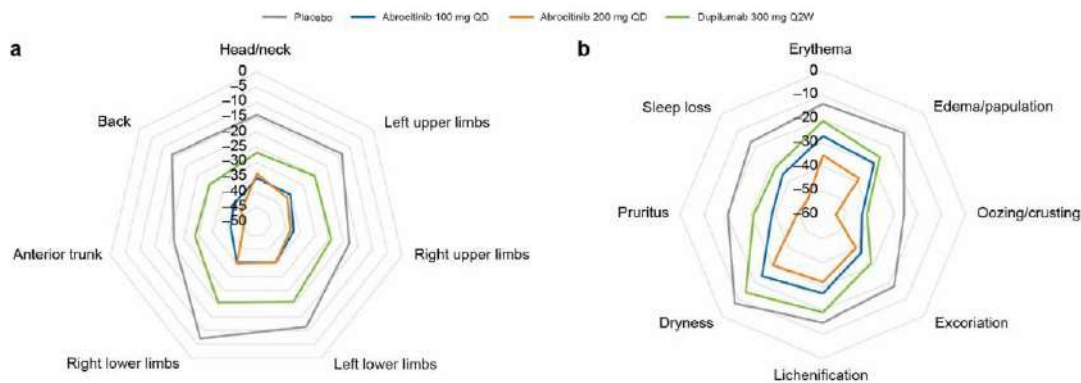
W 2. tygodniu trwania badania procentowa zmiana (obliczona metodą LSM) w skali SCORAD dla komponenty określającej rozległość zmian względem wartości wyjściowych (z wyłączeniem obszaru narządów płciowych, który miał niski stan początkowy) wahała się od - 34,0% do - 46,0% dla abrocycynibu 200 mg, - 35,0% do - 41,3% dla abrocycynibu 100 mg, - 20,4% do - 30,0% dla dupilumabu i - 7,0% do - 21,8% dla placebo. Zastosowanie abrocycynibu w dawce 200 mg i 100 mg cechowało się znacznie większą poprawą w porównaniu do placebo, szczególnie w okolicy głowy i szyi. Największą poprawę w zakresie SCORAD w 2. tygodniu zaobserwowano w przednim tułowie i plecach.

W 2. tygodniu procentowa zmiana liczby punktów w komponentce SCORAD obrazującej intensywność zmian wypryskowych względem wartości początkowej wahała się od - 30,1% do - 54,3% dla abrocycynibu 200 mg, - 23,5% do - 43,4% dla abrocycynibu 100 mg, - 14,1% do - 41,6% dla dupilumabu i - 7,8% do - 25,7% dla placebo.

Zastosowanie abrocetynybu w dawce 200 mg i 100 mg cechowało się znacznie większą poprawą w porównaniu do placebo we wszystkich analizowanych symptomach, w tym również w zakresie suchości. Największą poprawę w 2. tygodniu we wszystkich ramionach leczenia zaobserwowano w przypadku sączenia/strupu, a następnie przeczosów.

W 2. tygodniu procentowa zmiana liczby punktów w komponencie SCORAD mierzącej świąd wyniosła – 49,2% dla abrocetynybu 200 mg, – 38,7% dla abrocetynybu 100 mg, – 30,8% dla dupilumabu i – 20,0% dla placebo ($p < 0,0001$ dla obu grup abrocetynybu vs. placebo). W 2. tygodniu procentowa zmiana liczby punktów w skali SCORAD dotyczącej zaburzeń snu w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła – 51,1% dla abrocetynybu 200 mg, – 36,4% dla abrocetynybu 100 mg, – 32,0% dla dupilumabu i – 17,0% dla placebo ($p < 0,0001$ dla abrocetynybu 200 mg w porównaniu z placebo i $p = 0,0008$ dla abrocetynybu 100 mg w porównaniu z placebo).

Rysunek 3. Procentowa zmiana w stosunku do *baseline* w skali SCORAD dla komponenty a) rozległość zmian oraz (b) intensywność zmian w 2 tygodniu trwania badania



Q2W every 2 weeks, QD once daily, SCORAD SCORing Atopic Dermatitis

Tabela 10. Ocena jakości przeglądu systematycznego Silverberg 2022 w oparciu o skalę AMSTAR-2

Ocena jakości badań wtórnych/Domena	Silverberg 2022
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE
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
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
Podsumowanie oceny	KRYTYCZNIE NISKA

REFERENCJE

1. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, Collins EB, Crowell MM, Johnson SJ, Armstrong AW. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 May;12(5):1181-1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1.
2. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, Zhang F, Chan GL, Cameron MC, Yin NC. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug;87(2):351-358. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.009.
3. Alexis A, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Soong W, Barbarot S, Ionita I, Zhang F, Valdez H, Clibborn C, Yin N. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Mar;12(3):771-785. doi: 10.1007/s13555-022-00694-1. Epub 2022 Mar 17.
4. Silverberg J. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes *American Journal of Clinical Dermatology* (2021) 22:541–554.
5. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(2):243-248.