

Uzupełnienie do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Cibinqo<sup>®</sup>  
(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.KDe.16

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

Kraków, listopad 2022

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

### Ad. I

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„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 dokumencie „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”, w ramach odpowiedzi na uwagę VI wskazano, iż „W załączeniu do niniejszego dokumentu znajduje się arkusz kalkulacyjny, w którym usunięto niewykorzystywane arkusze i funkcjonalności modelu korporacyjnego”, natomiast arkusz ten nie został dołączony.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Wnioskodawca dołączył arkusz kalkulacyjny, o którym mowa powyżej (Załącznik nr 2, 3 i 4 do pisma przewodniego).

#### **DODATKOWE PROŚBY AOTMiT:**

*„Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2022 r. upadacytynib i baricytynib zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”. W związku z powyższym zasadnym jest uwzględnienie ich jako komparatorów dodatkowych dla wnioskowanej technologii. Zwracam się więc z uprzejmą prośbą o uwzględnienie upadacytynibu i baricytynibu jako dodatkowych komparatorów we wszystkich analizach.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z § 2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku”. **Na dzień złożenia wniosku (wniosek został złożony 29.04.2022 r.) upadacytynib i baricytynib nie były refundowane [2], w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie.** Trwający proces refundacyjny nie oznaczał automatycznego uzyskania refundacji przez oceniane technologie medyczne, nie można było zatem zakładać, że będą one w przyszłości dostępne dla pacjentów w Polsce. Należy podkreślić **znaczną niepewność** związaną z długością procesu refundacyjnego dla technologii, które ostatecznie uzyskają finansowanie ze środków płatnika publicznego, jak również z finalną populacją docelową, w której będzie mieć miejsce refundacja (zawężenie populacji w programie lekowym nie tylko w stosunku do wskazania rejestracyjnego, lecz również w stosunku do pierwotnie wnioskowanego wskazania refundacyjnego).

Upadacytynib uzyskał refundację w populacji innej niż określona w ChPL oraz złożonym wniosku refundacyjnym, a baricytynib uzyskał refundację w populacji mocno zawężonej względem populacji rejestracyjnej (a szczegółowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego dostępne we wniosku refundacyjnym zostały utajnione), co potwierdza zasadność opisanego powyżej podejścia.

Poniżej ponownie przedstawiono argumenty potwierdzające zasadność wyboru komparatorów (dupilumab dla postaci ciężkiej AZS) uwzględnionych w raporcie Wnioskodawcy (szczegółowe dane uwzględnione zostały w APD):

### 1. Minimalne wymogi dotyczące wyboru komparatorów:

- „Porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, z inną technologią opcjonalną (...)” (§4.3 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [3];
- „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (...)” (§2 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [3].

### 2. Wytyczne HTA:

- „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka (...)” [1]

### 3. Stanowisko ekspertów:

- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w przypadku chorych z ciężką postacią AZS wprowadzenie refundacji abrocycynibu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia dupilumabem (częściowe zastąpienie dupilumabu), a zatem abrocycynib stosowany w populacji dorosłych z ciężkim AZS będzie stanowił opcję konkurencyjną dla dupilumabu.

### 4. Praktyka kliniczna:

- Dupilumab to jedyny lek biologiczny, który jest dostępny dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego. Rekomendowany wg wytycznych jako II linia leczenia systemowego u chorych z ciężkim AZS.

Podsumowując, **wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w kwietniu 2022 r. należy uznać za prawidłowy i zgodny z minimalnymi wymaganiami.**

Autorzy raportu **zgadzają się z opinią AOTMiT** wskazującą, że aktualizacja programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [4] **poszerzyła** spektrum oferowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

W związku z powyższym, ponieważ zarówno abrocycynib jak i upadacytynib oraz baricytynib wskazywane są przez najnowsze europejskie wytyczne *EuroGuiDerm* [8] jako opcje terapeutyczne rekomendowane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego (jakość dowodów wysoka), oraz fakt, iż zgodnie z uzyskanym wskazaniem refundacyjnym mogą być stosowane u pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS na prośbę Agencji **zdecydowano się zaprezentować zestawienie efektów zdrowotnych oraz wyników ekonomicznych** w oparciu o najnowsze zidentyfikowane przeglądy systematyczne oraz analizy ekonomiczne porównujące te terapie.

Nie testowano wpływu refundacji upadacytynibu i baricytynibu na wyniki analizy wpływu na budżet, gdyż brak jest wiarygodnych danych, aby wyznaczyć udziały w rynku w scenariuszu nowym (szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do programu lekowego dostępne we wnioskach refundacyjnych dla upadacytynibu i baricytynibu zostały utajnione). Dodatkowo, bardzo krótki czas dostępności poszerzonego programu (aktualizacja programu zaczęła obowiązywać od kilku dni tj. od 1 listopada 2022 roku) powoduje, że biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować program lekowy B.124 dla nowych substancji), bardzo niewielka liczba pacjentów zostanie włączona na nowo dostępne opcje terapeutyczne w najbliższym czasie, zatem upadacytynib i baricytynib nie stanowią jeszcze powszechnej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanej populacji pacjentów.

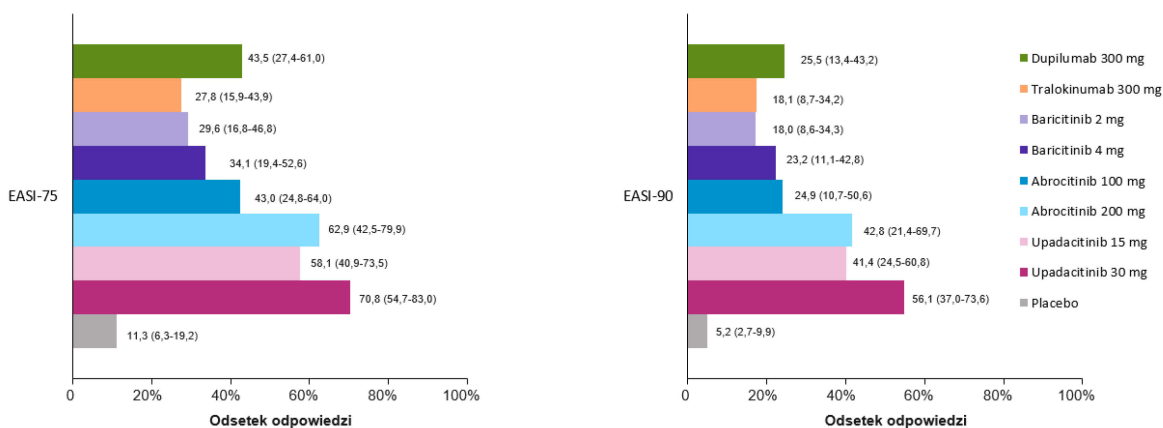
**Zestawienie efektów zdrowotnych oraz wyników ekonomicznych upadacytynibu i baricytynibu w porównaniu do abrocycynibu zostało zaprezentowane w załącznikach 1.1 oraz 1.2.**

## ZAŁĄCZNIK 1

### 1.1. Analiza kliniczna – zestawienie danych ABRO vs UPA, ABRO vs BARI

W związku z faktem, iż w ramach wyszukiwania dla abrocytynibu (ABRO) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ABRO z upadacytynibem (UPA), ani badań porównujących ABRO z baricytynibem (BARI) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie Medline (via Pubmed) pod kątem identyfikacji najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych, w których porównane zostały analizowane terapie. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy najbardziej aktualne przeglądy systematyczne *Drucker 2022* [6], *Silverberg 2022* [7] oraz *Wan 2022* [5] porównujące w sposób pośredni efektywność leczenia abrocytynibem względem barycytynibu oraz upadacytynibu w populacji chorych z AZS. Porównania pośredniego dokonano w oparciu o metodę metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*).

W oparciu o zestawienie danych z zakresu odpowiedzi EASI dla poszczególnych interwencji można wnioskować, iż zarówno ABRO w dawce 200 mg jak i UPA w dawce 15 oraz 30 mg stanowią najbardziej skuteczne opcje terapeutyczne w zakresie uzyskiwania odpowiedzi EASI-75 i EASI-90. Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź EASI-75 dla wspomnianych interwencji waha się w przedziale od 63% do 71%. Najmniej skuteczne pod względem uzyskiwania EASI-75 oraz EASI-90 wydają się być BARI w dawce 2 mg oraz 4 mg, tralokinumab (TRALO) w dawce 300 mg oraz placebo (PLC). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź EASI-75 dla wspomnianych interwencji nie przekracza 35% (Rysunek 1).



Rysunek 1. Szacunkowe wskaźniki odpowiedzi EASI-75 oraz EASI-90 dla poszczególnych terapii

Ponadto, w oparciu o wyniki porównania pośredniego NMA można wnioskować, iż leczenie UPA w dawce 30 mg może być nieznacznie bardziej skuteczne niż leczenie ABRO w dawce 200 mg. Leczenie ABRO w dawce 200 mg wydaje się być bardziej skuteczne niż podanie BARI w dawce 2 mg jak również BARI w dawce 4 mg. Zbliżoną skuteczność leczenia obserwuje się dla interwencji ABRO w dawce 200 mg versus UPA w dawce 15 mg. Jednocześnie leczenie UPA (niezależnie od dawki) wydaje się być obciążone numerycznie większym ryzykiem TEAE w porównaniu do innych terapii, stąd czas leczenia może być krótszy niż w przypadku pozostałych terapii.

Należy jednak mieć na uwadze, iż wskazane powyżej wyniki pochodzą z porównania pośredniego przeprowadzonego z zastosowaniem metaanalizy sieciowej (NMA), gdyż aktualnie brak jest wiarygodnych badań H2H bezpośrednio porównujących ABRO vs. BARI lub UPA. Wyniki uzyskane w ramach NMA mogą zależeć m.in. od zakresu danych włączonych (ilości komparatorów) do NMA, spójności sieci, ryzyka wyjściowego na ramieniu BSC/PLC stąd wiarygodność metody jest ograniczona i a wnioskowanie w oparciu o taką metodę dotyczyć może wyłącznie sytuacji, gdy mamy do czynienia z brakiem badań H2H.

Ponadto, co istotne z punktu widzenia niniejszego procesu refundacyjnego wyniki w/w przeglądów systematycznych obejmują poza populacją dorosłych z AZS również chorych młodszych co wynika ze schematu badawczego (część badań dla inhibitorów JAK w AZS obejmuje chorych wieku co najmniej 12 lat). Dodatkowo dane kliniczne w większości przypadków dotyczą łącznie populacji obejmującej pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej AZS co nie do końca odpowiada populacji docelowej, dla której BARI oraz UPA uzyskały finansowanie, tj. chorych z ciężką postacią choroby. Co więcej biorąc pod uwagę, iż przedział czasowy objęty wyszukiwaniem dotyczy okresu do połowy 2021 roku, zidentyfikowane przeglądy systematyczne mogą nie uwzględniać wszystkich aktualnie dostępnych danych klinicznych. **Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, aby wiarygodnie, jednoznacznie wnioskować odnośnie do bezwzględnej efektywności ABRO względem wskazanych komparatorów konieczne jest przeprowadzenie badań H2H porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ABRO względem innych komparatorów.**

**Tabela 1. AKL: Charakterystyka najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych poświęconych porównawczej efektywności klinicznej inhibitorów JAK w leczeniu AZS**

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																										
Wan 2022 [5]	<p><b>Cel:</b> Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa abrocytynibu, baricytynibu oraz upadacytynibu stosowanych jako <b>monoterapia</b> wśród pacjentów cierpiących na AZS</p> <p><b>Synteza wyników:</b> systematyczny przegląd wraz z metaanalizą siecią (NMA)</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 17 lipca 2021 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> umiarkowana lub ciężka postać AZS (młodzież oraz dorośli)</p> <p><b>Interwencja:</b> abrocytynib, baricytynib oraz upadacytynib stosowany jako monoterapia</p> <p><b>Komparatory:</b> Placebo jako monoterapia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> EASI-75, IGA 0-1, TEAE</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> łącznie zidentyfikowano 10 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 8 pracach spełniających kryteria włączenia do analizy: <i>Gooderham 2019, MONO-1, MONO-2, Bieber 2022, Simpson 2020, Simpson 2021, Guttman-Yassky 2020, Guttman-Yassky 2021</i>.)</p> <p><b>Wyniki</b> (patrz tabela poniżej)</p> <p><b>Wnioski:</b> Abrocytynib w dawce 200 mg cechuje się istotnie lepszą skutecznością niż ABRO w dawce 100 mg oraz BARI w dawce 2 oraz 4 mg. ABRO w dawce 200 mg wykazuje podobną skuteczność w porównaniu do UPA 15 mg. Dla porównania ABRO w dawce 200 mg versus UPA w dawce 30 mg wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść UPA, jednakże warto podkreślić, iż leczenie UPA zarówno w dawce 15 jak i 30 mg związane jest ze wzrostem liczby TEAE w porównaniu z pozostałymi inhibitorami JAK.</p>																										
	<p><b>Wyniki analizy pośredniej dla parametrów EASI-75, IGA (0-1) oraz TEAEs, wartość OR (95% CI) w oparciu o NMA</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja/porównanie</th> <th>ABRO 100 mg</th> <th>ABRO 200 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>IGA 0,1</b></td> </tr> <tr> <td>BARI 2 mg</td> <td>0,88 (0,45; 1,69)</td> <td><b>0,49 (0,25; 0,98)</b></td> </tr> <tr> <td>BARI 4 mg</td> <td>1,09 (0,53; 2,15)</td> <td>0,61 (0,31; 1,21)</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg</td> <td><b>2,85 (1,55; 5,11)</b></td> <td>1,64 (0,87; 2,90)</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg</td> <td><b>5.02 (2.75; 9.34)</b></td> <td><b>2.84 (1.58; 5.35)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>EASI-75</b></td> </tr> <tr> <td>BARI 2 mg</td> <td>0,75 (0,44; 1,34)</td> <td><b>0,39 (0,22; 0,68)</b></td> </tr> <tr> <td>BARI 4 mg</td> <td>0,86 (0,48; 1,57)</td> <td><b>0,45 (0,25; 0,79)</b></td> </tr> </tbody> </table>			Interwencja/porównanie	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg	<b>IGA 0,1</b>			BARI 2 mg	0,88 (0,45; 1,69)	<b>0,49 (0,25; 0,98)</b>	BARI 4 mg	1,09 (0,53; 2,15)	0,61 (0,31; 1,21)	UPA 15 mg	<b>2,85 (1,55; 5,11)</b>	1,64 (0,87; 2,90)	UPA 30 mg	<b>5.02 (2.75; 9.34)</b>	<b>2.84 (1.58; 5.35)</b>	<b>EASI-75</b>			BARI 2 mg	0,75 (0,44; 1,34)	<b>0,39 (0,22; 0,68)</b>	BARI 4 mg	0,86 (0,48; 1,57)
Interwencja/porównanie	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg																											
<b>IGA 0,1</b>																													
BARI 2 mg	0,88 (0,45; 1,69)	<b>0,49 (0,25; 0,98)</b>																											
BARI 4 mg	1,09 (0,53; 2,15)	0,61 (0,31; 1,21)																											
UPA 15 mg	<b>2,85 (1,55; 5,11)</b>	1,64 (0,87; 2,90)																											
UPA 30 mg	<b>5.02 (2.75; 9.34)</b>	<b>2.84 (1.58; 5.35)</b>																											
<b>EASI-75</b>																													
BARI 2 mg	0,75 (0,44; 1,34)	<b>0,39 (0,22; 0,68)</b>																											
BARI 4 mg	0,86 (0,48; 1,57)	<b>0,45 (0,25; 0,79)</b>																											

UPA 15 mg	<b>2,38 (1,51; 4,09)</b>	1,24 (0,76; 2,02)
UPA 30 mg	<b>4,21 (2,59; 6,99)</b>	<b>2,19 (1,32; 3,54)</b>
<b>TEAEs</b>		
BARI 2 mg	0,33 (0,04; 2,61)	0,34 (0,04; 2,73)
BARI 4 mg	0,31 (0,03; 3,09)	0,32 (0,03; 3,09)
UPA 15 mg	1,55 (0,17; 13,03)	1,56 (0,18; 13,53)
UPA 30 mg	1,96 (0,22; 16,17)	1,98 (0,24; 16,76)

Silverberg  
2022 [7]

**Cel:**  
Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowego leczenia stosowanego jako monoterapia wśród pacjentów cierpiących na AZS.  
**Synteza wyników:**  
systematyczny przegląd wraz z metaanalizą sieciową (NMA)  
**Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:** do 17 maja 2021 r.

**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS (młodzież i dorośli)  
**Interwencja:** abrocycynib, baricycynib, upadacycynib stosowany jako monoterapia  
**Komparatory:**  
Placebo jako monoterapia  
**Punkty końcowe:**  
EASI-75, EASI-90, IGA 0-1, PRO (NRS-pruritus)  
**Rodzaj badań:** RCT

**Włączone badania:** łącznie zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy (dotyczy badań dla ABRO, BARI i UPA): *MONO-1, MONO-2, Measure up-1, Measure up-2, BREEZE AD-1, BREEZE AD-2, BREEZE AD-5*  
**Wyniki:** patrz tabela poniżej

**Wnioski:** Abrocycynib 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 wyższym prawdopodobieństwem uzyskania wyższej skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie EASI-75 oraz EASI-90 jak również IGA 0-1 i NRS $\geq$ 4 pkt niż podawanie ABRO w dawce 100 mg, BARI w dawce 2 mg oraz BARI w dawce 4 mg w najdłuższym okresie obserwacji w badaniu. W przypadku porównania ABRO w dawce 200 mg versus UPA nieznacznie wyższe współczynniki SUCRA odnotowano dla UPA (niezależnie od dawki).

Wyniki analizy pośredniej dla parametrów OR (95% CI) wraz ze współczynnikiem SUCRA w oparciu o NMA model fixed effect

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 (%)
<b>EASI-75</b>					
ABRO 100 mg OD vs PLC	314	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	309	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
BARI 2 mg OD vs PLC	392	3,31 (2,27; 4,87) 5,5 (3,4; 10,6)	23,2	4,32 (2,52; 7,68) 11,5 (4,8; 32,3)	39,4
BARI 4 mg OD vs PLC	248	4,07 (2,64; 6,31) 4,4 (2,8; 8,4)	36,4	7,37 (4,08; 13,76) 6,5 (3,0; 16,7)	61,1
UPA 15 mg OD vs PLC	557	10,89 (8,16; 14,71) 2,1 (1,8; 2,9)	77,9	15,18 (9,59; 25,47) 3,5 (2,0; 7,2)	81,6

UPA 30 mg OD vs PLC	567	19,08 (14,14; 26,02) 1,7 (1,5; 2,1)	98,3	23,20 (14,72; 38,84) 2,6 (1,7; 4,9)	97,6
<b>EASI-90</b>					
ABRO 100 mg OD vs PLC	314	5,98 (2,84; 14,92) 5,1 (2,3; 14,2)	46,3	-	-
ABRO 200 mg OD vs PLC	309	13,49 (6,51; 33,31) 2,7 (1,6; 5,6)	82,5	-	-
BARI 2 mg OD vs PLC	392	3,98 (2,40; 6,79) 7,9 (3,9; 19,0)	23,9	-	-
BARI 4 mg OD vs PLC	248	5,50 (3,11; 9,94) 5,6 (2,9; 13,0)	44,0	-	-
UPA 15 mg OD vs PLC	557	12,84 (8,93; 18,85) 2,8 (1,9-4,6)	79,8	-	-
UPA 30 mg OD vs PLC	567	23,17 (16,07; 34,06) 2,0 (1,5; 2,9)	96,4	-	-
<b>IGA 0-1</b>					
ABRO 100 mg OD vs PLC	314	3,88 (2,14; 7,58) 6,4 (3,1; 17,0)	38,6	-	-
ABRO 200 mg OD vs PLC	309	7,71 (4,30; 14,95) 3,4 (2,0; 6,8)	73,3	-	-
BARI 2 mg OD vs PLC	392	3,39 (2,16; 5,41) 7,5 (3,9; 17,3)	30,6	-	-
BARI 4 mg OD vs PLC	248	4,38 (2,58; 7,47) 5,6 (3,0; 12,8)	43,8	-	-
UPA 15 mg OD vs PLC	557	11,12 (7,77; 16,40) 2,6 (1,9; 4,1)	85,3	-	-
UPA 30 mg OD vs PLC	567	19,47 (13,57; 28,75) 1,9 (1,5; 2,7)	99,7	-	-
<b>ΔNRS≥4</b>					
ABRO 100 mg OD vs PLC	314	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	309	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
BARI 2 mg OD vs PLC	392	3,17 (2,03; 5,04) 7,0 (3,7; 16,4)	25,1	5,85 (3,53; 9,01) 15,5 (3,7; 89,1)	18,2
BARI 4 mg OD vs PLC	248	4,49 (2,71; 7,50) 4,7 (2,7; 10,3)	47,1	9,15 (5,28; 15,49) 9,6 (2,6; 53,1)	39,5
UPA 15 mg OD vs PLC	577	7,56 (5,53; 10,53) 3,0 (2,2; 5,0)	77,7	30,09 (24,72; 36,90) 3,4 (1,6; 14,2)	71,5
UPA 30 mg OD vs PLC	567	12,88 (9,42; 17,94) 2,2 (1,7; 3,2)	98,7	52,15 (43,52; 63,29) 2,4 (1,4; 8,5)	97,8

Drucker  
2022 [6]

**Cel:**  
Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowego leczenia immunomodulującego pacjentów cierpiących na AZS.

**Synteza wyników:**  
systematyczny przegląd wraz z metaanalizą sieciową (NMA)  
**Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:** do VI.2021

**Populacja:** umiarkowana lub ciężka postać AZS, (młodzież i dorośli)  
**Interwencja:** abrocytynib, baricytynib, upadacytynib, inne\*  
czas trwania leczenia min. 8 tygodni (min. 2 dawki leku)

**Komparatory**  
Placebo – czas leczenia co najmniej 8 tygodni  
**Punkty końcowe:**  
EASI, POEM, DLQI, PP-NRS, utrata z badania z powodu AE, ciężkie AE.

**Rodzaj badań:** RCT

**Włączone badania:** łącznie zidentyfikowano 60 (w tym 21 pochodzących z aktualizacji wyników wyszukiwania) randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy.  
**Wyniki:** patrz tabela poniżej

**Wnioski:** ABRO w dawce 200 mg stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, iż zastosowanie ABRO w dawce 200 mg cechuje się lepszą skutecznością w zakresie redukcji objawów choroby w EASI w 16 tygodniu trwania badania niż podanie BARI

w dawce 2 mg lub 4 mg. Podobnie lepszą skuteczność ABRO w dawce 200 mg versus BARI w dawce 2 mg oraz 4 mg wykazano w zakresie redukcji liczby punktów w skali POEM oraz DLQI. Ryzyko wystąpienia utraty z badania z powodu AE jak również ciężkich AE wydaje się być porównywalne pomiędzy ocenianymi lekami.

**Wyniki analizy pośredniej dla parametrów EASI, POEM, DLQI, wartość MD (95% CI), utrata z badania z powodu AE, ciężkie AE, wartość OR (95% CI) w oparciu o NMA**

Interwencja/porównanie	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg
<b>EASI zmiana 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	-3,1 (-5,6; - 0,5)	-7,4 (-9,9; - 4,8)
BARI 4 mg	-1,1 (-3,7; 1,6)	-5,4 (-8; -2,7)
UPA 15 mg	<b>2,3 (0,1; 4,7)**</b>	-2,0 (-4,3; 0,3)
UPA 30 mg	<b>4,9 (2,6; 7,2) **</b>	0,6 (-1,7; 2,9)
<b>POEM, zmiana 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	-1,2 (-2,7; 0,4)	-4,4 (-5,9; - 2,9)
BARI 4 mg	0,5 (-1,1; 2,1)	-2,7 (-4,3; -1,2)
UPA 15 mg	2,0 (-2,2; 6,3)	-1,2 (-5,4; 3)
UPA 30 mg	<b>5,6 (1,5; 10) **</b>	2,4 (-1,7; 6,7)
<b>DLQI, zmiana 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	-1.1 (-2.4; 0.1)	<b>-3.2 (-4.5; -2)</b>
BARI 4 mg	0.1 (-1.2; 1.4)	<b>-1.9 (-3.3; -0.6)</b>
<b>PP-NRS, zmiana 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	-0,3 (-0,9; 0,4)	<b>-1,1 (-1,8; - 0,4)</b>
BARI 4 mg	0,1 (-0,6; 0,9)	-0,7 (-1,4; 0)
UPA 15 mg	<b>0,8 (0,2; 1,5)**</b>	0 (-0,7; 0,7)
UPA 30 mg	<b>1,8 (1,1; 2,5)**</b>	1 (0,3; 1,7)**
<b>Utrata z badania z powodu AE, 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	0,9 (0,3; 2,5)	0,9 (0,3; 2,4)
BARI 4 mg	0,5 (0,2; 1,3)	0,5 (0,2; 1,3)
UPA 15 mg	1,3 (0,6; 3,0)	1,2 (0,5; 2,9)
UPA 30 mg	1 (0,5; 2,3)	1,0 (0,4; 2,2)
<b>Ciężkie AE, 16 tydz</b>		
BARI 2 mg	2,7 (0,9; 8,3)	1,4 (0,5; 4,6)
BARI 4 mg	1,7 (0,6; 5,1)	0,9 (0,3; 2,9)
UPA 15 mg	1,8 (0,7; 4,8)	0,9 (0,3; 2,7)
UPA 30 mg	1,8 (0,7; 5,0)	1 (0,3; 2,8)

\* nie będące przedmiotem analizy; \*\* wynik istotny statystycznie na korzyść UPA



## 1.2. Analiza ekonomiczna – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych ABRO vs UPA, ABRO vs BARI

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano raport ICER (Institute for Clinical and Economic Review) z 2021 roku [9], w którym przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej porównującej opłacalność zastosowania inhibitorów kinazy janusowej, JAK (abrocycytnib, baricycynib, upadacycynib) oraz przeciwciał monoklonalnych (tralokinumab) w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry względem miejscowych emolientów (SoC, terapii standardowej) oraz dupilumabu, w pięcioletnim horyzoncie czasowym.

W populacji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, wszystkie cztery interwencje poprawiły stan zmian skórnych w porównaniu z placebo, a także śwędzenie, jakość snu oraz jakość życia.

Ilościowe porównania pośrednie pomiędzy nowymi lekami i dupilumabem, jak również porównania *head-to-head* pomiędzy dwoma lekami (upadacycynib i abrocycytnib) i dupilumabem sugerują, że wyższe dawki upadacycynibu (30 mg) i abrocycytnibu (200 mg) są nieco bardziej skuteczne niż dupilumab, natomiast baricycynib i tralokinumab są prawdopodobnie nieco mniej skuteczniejsze niż dupilumab; istnieje jednak znaczna niepewność co do tych porównań.

W tabeli poniżej (Table 4.9, Table E2.1., Table ES1) przedstawiono otrzymane wyniki dla uwzględnionych terapii w porównaniu ze standardową opieką i dupilumabem, mierzone za pomocą QALY.

**Table 4.9. Discounted Results for the Base Case for each Treatment and Standard of Care**

Treatment	Drug Cost	Total Cost	QALYs (same as evLYGs)	Life Years	PP-NRS†	POEM (sleep)†	SCORAD (sleep)†	ADerm-IS (sleep)†	HADS (depression and anxiety)†
Abrocitinib*	\$113,200	\$178,400	3.59	4.85	NA	NA	NA	NA	NA
Baricitinib	\$26,900	\$105,300	3.23	4.85	NA	NA	NA	NA	NA
Tralokinumab*	\$51,700	\$127,700	3.29	4.85	-1.11	-0.52	-1.23	NA	-1.23
Upadacitinib	\$151,300	\$219,700	3.51	4.85	-1.65	NA	NA	-5.75	NA
Dupilumab	\$72,400	\$141,900	3.47	4.85	NA	NA	NA		NA
Standard of Care (Topicals)	\$-	\$87,800	2.98	4.85	-0.15	-0.08	-0.19	-0.55	-0.19

ADerm-IS: Atopic Dermatitis Impact Scale, NA: not available, PP-NRS: Peak Pruritis Numeric Rating Scale, POEM:

Patient-Oriented Eczema Measure, QALY: quality-adjusted life-year, evLYG: equal-value life-year gained, SCORAD:

Scoring Atopic Dermatitis; HADS: hospital anxiety and depression scale;

\*Using a placeholder price

†Average change in PRO score from pooled baseline over model time horizon

**Table E2.1. Incremental Cost-Consequence Results for the Base Case**

Treatment	Comparator	Incremental Cost	Incremental QALYs gained (same as evLYG)	Incremental Gain in Average PP-NRS†	Incremental Gain in Average POEM (Sleep)†	Incremental Gain in Average SCORAD (Sleep)†	Incremental Gain in Average ADerm-IS (Sleep)†	Incremental Gain in Average HADS (Anxiety and Depression) †
Abrocitinib*	SoC	\$90,600	0.61	NA	NA	NA	NA	NA
Baricitinib	SoC	\$17,500	0.26	NA	NA	NA	NA	NA
Tralokinumab*	SoC	\$39,900	0.32	-0.96	-0.44	-1.04	NA	-1.04
Upadacitinib	SoC	\$131,800	0.53	-1.50	NA	NA	-5.21	NA
Dupilumab	SoC	\$54,000	0.50	NA	NA	NA	NA	NA
Abrocitinib*	Dupilumab	\$36,500	0.12	NA	NA	NA	NA	NA
Baricitinib	Dupilumab	Less Costly	Less Effective	NA	NA	NA	NA	NA
Tralokinumab*	Dupilumab	Less Costly	Less Effective	NA	NA	NA	NA	NA
Upadacitinib	Dupilumab	\$77,800	0.03	NA	NA	NA	NA	NA

ADerm-IS: Atopic Dermatitis Impact Scale, NA: not available, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure, QALY: quality-adjusted life year, evLYG: equal-value life-year gained, PP-NRS: Peak Pruritis Numeric Rating Scale, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; HADS, hospital anxiety and depression scale;

\*Using a placeholder price

†Difference in average change in score from pooled baseline

**Table ES1. Incremental Cost-Effectiveness Ratios for the Base Case**

Treatment	Comparator	Cost per QALY Gained	Cost per Life Year Gained	Cost per evLYG
Abrocitinib*	SoC	\$148,300	NA	\$148,300
Baricitinib	SoC	\$71,600	NA	\$71,600
Tralokinumab*	SoC	\$129,400	NA	\$129,400
Upadacitinib	SoC	\$248,400	NA	\$248,400
Dupilumab	SoC	\$110,300	NA	\$110,300
Abrocitinib*	Dupilumab	\$303,400	NA	\$303,400
Baricitinib	Dupilumab	Less Costly, Less Effective	NA	Less Costly, Less Effective
Tralokinumab*	Dupilumab	Less Costly, Less Effective	NA	Less Costly, Less Effective
Upadacitinib	Dupilumab	\$1,912,200	NA	\$1,912,200

evLYG: equal-value life-year gained, QALY: quality-adjusted life-year, SOC: Standard of Care

\*Using a placeholder price

Note: The cost per QALY and cost per evLYG ratios were the same given that the treatments have not been shown to lengthen life.

Z powyższych danych wynika, że abrocytynib **jest technologią o najwyższym współczynniku QALY (3,59 QALY w ciągu 5 lat)** w porównaniu do upadacytynibu (3,51) i baricytynibu (3,23 QALY).

W celu identyfikacji dodatkowych wyników ekonomicznych porównujących abrocytynib z upadacytynibem oraz baricytynibem dokonano analizy rekomendacji refundacyjnych dla tych trzech substancji czynnych stosowanych w leczeniu AZS. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne NICE z 2022 roku oceniające abrocytynib, tralokinumab i upadacytynib w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS [10]. Komitet rozważył leczenie drugiego rzutu u osób, których choroba nie zareagowała na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny lub gdy ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne nie są odpowiednie. Abrocytynib, upadacytynib i tralokinumab były bezpośrednio lub pośrednio porównywane z dupilumabem i baricytynibem u chorych, u których stosowano uprzednio ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, ale wyniki tych porównań są niepewne. W przypadku leczenia drugiego rzutu inkrementalne współczynniki efektywności kosztów (ICER) obliczono dla abrocytynibu, tralokinumabu i upadacytynibu stosowanych wraz z miejscowymi kortykosteroidami w porównaniu z dupilumabem lub baricytynibem. Z uwagi na poufność danych współczynniki ICER nie zostały podane do wiadomości publicznej, Komitet **wskazuje jednak na ich podstawie, że abrocytynib, tralokinumab i upadacytynib są kosztowo efektywne w porównaniu z dupilumabem lub baricytynibem** [10]. Pomimo zidentyfikowanych niepewności najbardziej prawdopodobne oszacowania efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalne. Dlatego abrocytynib, upadacytynib lub tralokinumab są zalecane jako opcje leczenia atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób, które nie odpowiedziały na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny.

W szwedzkiej rekomendacji dla abrocytynibu [11] przedstawiono dwie analizy ekonomiczne. Jedna analiza dotyczyła pacjentów z umiarkowaną AZS, gdzie komparatorem był upadacytynib (Rinvoq), a druga analiza dotyczyła pacjentów z ciężką postacią AZS, gdzie komparatorem był baricytynib (Olumiant). Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) pokazują, że koszt za QALY uzyskany dla abrocytynibu jest niższy niż dla upadacytynibu. W przypadku porównania abrocytynibu z baricytynibem przedstawiono jedynie porównanie kosztów. W wariacie uwzględniającym RSS koszty abrocytynibu są niższe niż koszty baricytynibu.

## REFERENCJE

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
3. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
5. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636.
6. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg 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 May 1;158(5):523-532. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455.
7. Silverberg, J.I., Hong, H.Ch., Thyssen, J.P. et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 12, 1181–1196 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00721-1>
8. Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA, Version 2.0, October 2022, European Dermatology Forum
9. ICER, Institute for Clinical and Economic Review, 2021: JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis. Effectiveness and Value. Final Evidence Report: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/12/Atopic-Dermatitis\\_Final-Evidence-Report\\_12-Month-Check-Up\\_10142022.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/12/Atopic-Dermatitis_Final-Evidence-Report_12-Month-Check-Up_10142022.pdf)
10. NICE 2022: Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>
11. TLV: [https://www.tlv.se/download/18.6edad0af18383cd01449a139/1665148839586/bes220922\\_cibinqo\\_1603-2022\\_underlag.pdf](https://www.tlv.se/download/18.6edad0af18383cd01449a139/1665148839586/bes220922_cibinqo_1603-2022_underlag.pdf)