



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cibinqo (abrocytynib)
we wskazaniu:
„Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią
atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.39.2022

Data ukończenia: 23.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy) osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ABRO	abrocetynyb
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AD	atopowe zapalenie skóry
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZS	atopowe zapalenie skóry
BARI	baricytynyb
BSA	procentowa zmiana zajęcia ciała AZS (ang. Body-surface-area involvement)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLQI	skala oceniająca wpływ chorób skóry na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index)
DUPI	dupilimab
EASI	skala oceniająca rozległość i nasilenie zmian skórnych (ang. Eczema Area and Severity Index)
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. European Dermatology Forum)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IGA	skala ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. Investigators' Global Assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAD	International Society of Atopic Dermatitis
JAK	kinaza Janusowa
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mGSK	miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POEM	skala pomiaru nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. Patient-oriented Eczema Measure)
PP-NRS	skala odpowiedzi w zakresie świądu (ang. Peak Pruritus Numerical Rating Scale)
PSAAD	skala oceny objawów i symptomów AZS (ang. Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SCORAD	skala do samooceny objawów atopowego zapalenia skóry (ang. Scoring Atopic Dermatitis Index)

SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. standard of care)
SUCRA	powierzchnia pod kumulatywną krzywą rankingową (ang. Surface Under the Cumulative Ranking curve)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta	25
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	89
15.1.	Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 5.09.2022 r.
PLR.4500.1046.2022.13.RBO
PLR.4500.1047.2022.12.RBO
PLR.4500.1048.2022.13.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558,
 - Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565,
 - Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572.
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558
 - Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565
 - Cibinqo (abrocytynib), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.09.2022 r., znak PLR.4500.1046.2022.13.RBO, PLR.4500.1047.2022.12.RBO, PLR.4500.1048.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 5.09.2022 r), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558,
- Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565,
- Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.09.2022 r., znak OT.4231.39.2022.DPM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.10.2022 r. pismem znak 2092/19/10/2022/PPM/H&V z dnia 19.10.2022 r.

Przekazane analizy również nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, w związku z czym dnia 25.10.2022 r., wysłano ponownie pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych znak OT.4231.39.2022.KDe.16. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 7.11.2022 r. pismem znak 3002/07/11/2022/PPM/H&V z dnia 7.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego dla leku Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Cibinqo (abrocetynyb) 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; Kraków, październik 2022 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Cibinqo (abrocetynyb) 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; Kraków, listopad 2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558, Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565, Cibinqo (abrocetynyb), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572.
Kod ATC	D11AH08 (Inne produkty dermatologiczne, środki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów)
Substancja czynna	abrocetynyb
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)” (patrz: rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 200 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. Podczas leczenia dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć w zależności od tolerancji i skuteczności. Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. Maksymalna dawka dobową to 200 mg.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Abrocetynyb jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. signal transducers and activators of transcription), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT. W procesach komórkowych abrocetynyb preferencyjnie hamuje indukowaną cytokinami fosforylację STAT przez pary sygnałowe z udziałem JAK1, a oszczędza przekazywanie sygnałów przez pary JAK2/JAK2 lub JAK2/TYK2. Znaczenie selektywnego hamowania enzymatycznego określonych enzymów JAK, które miałyby wpływ na efekt kliniczny, nie jest obecnie znane.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne rodzaje opakowań (butelka szklana) i wielkości opakowań: (od 14 do 91 tabletek).

Źródło: ChPL Cibinqo, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9 grudnia 2021 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cibinqo jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Cibinqo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cibinqo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cibinqo (abrocycytnib), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558 [redacted] Cibinqo (abrocycytnib), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565 [redacted] Cibinqo (abrocycytnib), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572 [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”
Kryteria kwalifikacji	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 wskaźn kiem EASI ≥ 16 Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie abrocycytnibem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Kryteria wyłączenia z programu	Brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia abrocycytnibem rozumiane jako: a) niezyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźn ka oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI) oraz b) niezyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji; c) spełnienie któregokolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu; d) ciąża lub laktacja.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami określonymi w punkcie 3.

Ponowne włączenie do programu	Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania abrocytynibu i zastosowano go zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu. Do programu mogą zostać włączane, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjentki te w momencie ponownego włączania do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.
Dawkowanie	Dawkowanie abrocytynibu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	1) morfologia krwi; 2) stężenie kreatyniny w surowicy; 3) lipidogram; 4) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 5) obecność antygenu HBs; 6) przeciwciała anty-HCV; 7) DLQI; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) stężenie ASPAT; 10) stężenie ALAT; 11) RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza); 12) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 13) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.
Monitorowanie leczenia	2.1 Monitorowanie terapii – po 4 tygodniach od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: 1) morfologię krwi; 2) lipidogram; 3) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) ocenę nasilenia objawów choroby wg EASI; 5) ocenę jakości życia wg DLQI. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne należy powtarzać zgodnie z praktyką lekarską a ocenę skuteczności leczenia co 3 miesiące.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Cibinqo ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, [REDACTED]

W ramach proponowanego programu lekowego nie uwzględniono kryterium BSA oraz przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny u pacjentów z ciężką postacią AZS, które również nie zostały uwzględnione w analizach wnioskodawcy. Natomiast w programie lekowym B.124 w kryteriach włączenia do leczenia DUPI znajdują się wynik ≥ 10 BSA oraz przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny. Przedstawiona różnica, w tym odpowiedź wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.7 niniejszej AWA. Ponadto mając na uwadze włączenie do refundacji nowych leków po dacie złożenia wniosku odniesiono się do uwzględnienia produktów leczniczych Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib).

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: L20 – atopowe zapalenie skóry

Definicja

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego i/lub członków rodziny.

Źródła: Szczeklik 2021

Obraz kliniczny

Podstawowym objawem jest świąd skóry, zwykle nasilający się wieczorem i w nocy.

Faza wieku dorosłego rozpoczyna się w okresie dojrzewania i często się przeciąga do wieku dorosłego. W tym okresie zajęte są przede wszystkim fałdy zgięciowe, twarz i szyja, górne części ramion i pleców, grzbietowe powierzchnie rąk i stóp oraz palców rąk i stóp. Występujące zmiany skórne mają postać suchych, łuszczących się grudek i blaszek na rumieniowym podłożu; z powodu przewlekłego charakteru tych zmian dochodzi do tworzenia się rozległych zlichenizowanych blaszek.

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 15–25% dzieci (w polskiej populacji 4,7–9,2%) i 2–8% dorosłych. U 45% dzieci AZS zaczyna się w pierwszych 6 mies. życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9%. Tylko u niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania.

Źródła: Szczeklik 2021, PTD 2020

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza AZS nie zostały całkowicie wyjaśnione. Patofizjologia AZS jest wynikiem interakcji między genami odpowiedzialnymi za wrodzoną podatność, środowiskiem osobniczym, czynnikami zakaźnymi, zaburzeniami funkcjonowania bariery skórnej i odpowiedzią immunologiczną. Dla reakcji zapalnej skóry u chorych na AZS charakterystyczna jest aktywacja limfocytów T, komórek dendrytycznych, makrofagów, keratynocytów, mastocytów oraz eozynofiliów.

Czynniki genetyczne prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w patogenezie AZS, a dziedziczenie jest wielogenowe. Istnieje silny związek między atopią u rodziców (zwłaszcza AZS) a wystąpieniem i ciężkością wczesnego AZS u dzieci. W przypadku choroby atopowej u obojga rodziców ryzyko wystąpienia AZS u dziecka wynosi 80%, a kiedy choruje jedno z rodziców – ~40%. Zgodność wśród bliźniąt jednojajowych wynosi 80–85%, a dwujajowych – 22–30%.

Czynniki nasilające AZS:

- warunki klimatyczne, np. nagłe zmiany temperatury otoczenia, mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w zimie);
- pokarmy, np. mleko krowie, jaja kurze, orzeszki ziemne, ryby, soja, pieczywo pszenne, cytrusy;
- ekspozycja na alergeny wziewne, np. roztocza, pyłki roślin, alergeny zwierząt, zarodniki pleśni;
- kontakt z czynnikami drażniącymi, np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydłami i detergentami;
- alergia kontaktowa, np. na wełnę owczą, lanolinę, leki stosowane miejscowo;
- zakażenie skóry, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- stres emocjonalny;
- zanieczyszczenie chemiczne środowiska.

Źródło: Szczeklik 2021

Rokowanie

Przebiegu AZS nie można przewidzieć. U 40–60% dzieci objawy zanikają przed 5. r.ż., a u 60–90% do 15. r.ż. W wieku młodzieńczym objawy ustępują u ~20% chorych z wypryskiem, a u ~60% są znacznie łagodniejsze, chociaż u >50% chorych wyprysk może nawrócić (zwłaszcza wyprysk rąk u osób, których codzienne czynności lub zawód wymagają częstego ich moczenia). U ~50% dzieci z wypryskiem rozwija się później alergiczny nieżyt nosa lub astma.

Źródło: Szczeklik 2021

W ponad 60% przypadków występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się rozwinąć: alergia pokarmowa (15%), alergiczny nieżyt nosa (34%) i astma oskrzelowa (20–35%). Bardzo silny i uporczywy świąd, nadwrażliwość oraz widoczne zmiany zapalne na skórze i stygmatyzacja znacznie obniżają jakość życia i są często przyczyną niepokoju, zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy, izolacji społecznej, a także stanów depresyjnych, chorób psychicznych i myśli samobójczych.

Źródło: PTD 2020

Niekorzystne czynniki rokownicze:

- wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie;
- współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma;
- wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym;
- stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Powikłania:

- wyprysk rąk z podrażnienia
 - AZS na rękach często ulega zaostrzeniu w wyniku moczenia i mycia rąk, zwłaszcza detergentami, co bywa przyczyną niezdolności do wykonywania wielu czynności;
- zakażenia skóry
 - bakteryjne, zwłaszcza gronkowcem złocistym (np. w postaci zapalenia mieszków włosowych, liszajka zakaźnego, czyraczności);
 - wirusowe, zwłaszcza wirusem opryszczki zwykłej i półpaśca (VZV);
 - zapalenie złuszczone skóry (dermatitis exfoliativa) może się rozwinąć u chorych z rozległymi zmianami skórnymi, najczęściej w wyniku nadkażenia VZV lub gronkowcem złocistym; chociaż jest rzadkim powikłaniem AZS, to może stanowić zagrożenie życia;
 - grzybice powierzchni skóry wywołane przez *T. rubrum* lub *M. furfur*;
- choroby oczu
 - upośledzenie wzroku w wyniku przewlekłego zapalenia spojówek, rogówki i powiek;
 - atopowe zapalenie spojówek i rogówki;
 - stożek rogówki (keratoconus) – zniekształcenie rogówki w kształcie stożka pogarszające widzenie, powstające prawdopodobnie w wyniku stałego pocierania i drapania swędzących powiek;
 - zaćma – nie jest jasne, czy jest powikłaniem AZS, czy stosowania GKS ogólnoustrojowo lub miejscowo, zwłaszcza wokół oczu.

Źródło: Szczeklik 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: L20 (wraz z rozszerzeniami), w oparciu o dane NFZ.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów							
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20	195 162	227 692	205 242	186 583	172 728	167 184	137 690	139 789
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + L20.0 + L20.8 + L20.9	219 330	253 810	231 515	212 415	198 295	193 096	159 985	164 783
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + L20.0 + L20.8 + L20.9, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem	97 389	121 612	118 743	112 100	105 782	103 054	90 112	88 135

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 160 tys.”	„Okolo 160 tys.”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021 ¹ , rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	„Dane z NFZ”	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: ok 250 pacjentów (oszacowania własne); 0,02% II rok: 560 pacjentów (oszacowania własne); 0,05%”	„I rok: ok 255 pacjentów (szacunki własne) II rok: 565 pacjentów (szacunki własne)”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym	obecna liczba chorych w Polsce	„64% tj. 113 264 pacjentów z AZS leczonych przez specjalistów (pacjenci z zaostrzeniami AZS)”	„64% tj. 113 264 pacjentów z AZS leczonych przez specjalistów (pacjenci z zaostrzeniami choroby)”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	„Brak danych”	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: ok 150 pacjentów (oszacowania własne); tj. 0,01% ogólnej liczby pacjentów II rok: 350 pacjentów (oszacowania własne); 0,025%”	„I rok: ok 150 pacjentów (szacunki własne); 0,01% ogólnej liczby pacjentów II rok: 350 (szacunki własne)”	

¹ Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W.: Atopowe zapalenie skóry w Polsce — Raport, Marzec 2021, <https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf>

Ekspert		dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu ciężkim.	obecna liczba chorych w Polsce	„26% pacjentów z AZS leczonych przez specjalistów (pacjenci z zaostrzeniami); wstępne oszacowania 46 410 pacjentów”	„26% pacjentów z AZS leczonych przez specjalistów (pacjenci z zaostrzeniami); wstępne oszacowania 46 410 osób”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	„Dane z NFZ”	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: 110 pacjentów (oszacowanie własne) II rok: 220 pacjentów (oszacowanie własne)”	„I rok: 105 pacjentów (szacunki własne) II rok: 215 pacjentów (szacunki własne)”	I rok - 30 II rok – łącznie 80-100
Proszę oszacować liczbę lub odsetek pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, jednak nie występują u nich przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.		„Okolo 33,8% pacjentów ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne (Gałązka-Sobotka M., Samelska D., Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa, 2020). „W mojej opinii będzie to okolo 40% pacjentów”.	„Okolo 33,8% pacjentów ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne (Gałązka-Sobotka M., Samelska D., Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa, 2020).”	„Pacjenci z rozpoznaniem AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgodnie z rekomendacjami wymagają włączenia leczenia ogólnego cyklosporyną. Stosowana jest ona wyłącznie w ośrodkach referencyjnych, według mojej wiedzy głównie przez specjalistów dermatologów. Najczęstszą przyczyną odstawienia jest wystąpienie działań niepożądanych w wyniku leczenia cyklosporyną uniemożliwiające kontynuowanie terapii. Jeśli leczenie cyklosporyną byłoby włączone to musi być dokumentacja medyczna. Nie potrafię oszacować liczby zgodnie z prośbą, natomiast według mojej estymacji liczba pacjentów, którzy przestają reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego wynosi łącznie 30%. Leczenie cyklosporyną trwa zgodnie z Rekomendacjami 3-6 miesięcy i w przypadku ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry po odstawieniu cyklosporyny u ok. połowy pacjentów następuje zazwyczaj nawrót choroby w okresie kilku miesięcy”.
Proszę oszacować liczbę lub odsetek pacjentów, którzy będą stosowali abrocytynib w dawce 50 mg (zgodnie z zapisami w ChPL Cibinqo) w przypadku objęcia		„Zgodnie z ChPL Cibinqo 50 mg stosuje się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<30 ml/min) 1 raz na dobę. Wg mojego	„Cibinqo 50 mg zgodnie z ChPL stosuje się u pacjentów z ciężkimi (eGFR <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek raz na dobę. Szacuję,	„W pierwszym roku leczenia między 100 a 200 chorych”

Ekspert	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
refundacją produktu leczniczego Cibinqo.	oszacowania maksymalnie kilkunastu pacjentów w programie lekowym będzie mogło skorzystać z tej dawki leku".	„Że od kilku do kilkunastu takich pacjentów będzie w programie lekowym”.	
Proszę oszacować liczbę lub odsetek pacjentów z ciężką postacią AZS, którzy spełniają kryterium EASI ≥ 20, lecz nie spełniają kryterium BSA $<10\%$.	„W mojej opinii w ocenie ciężkości i zaawansowania AZS należy się kierować jedynie kryterium EASI”	„Okolo 15%”	„Moim zdaniem chorzy, u których EASI ≥ 20 mają zajęte powyżej 10 % powierzchni ciała w związku z czym nie uważam, aby to pytanie było istotne”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) — <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) — <http://www.ptderm.pl/>;
- European Dermatology Forum (EDF) — <http://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) — <https://www.eadv.org/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) — <http://www.bad.org.uk/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) — <https://www.aad.org/>;
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) — <https://www.aaaai.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dnia 18.10.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry/ atopic dermatitis, atopic eczema. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów: wytyczne polskie PTD/PTA/PTP/PTMR z 2019 oraz 2020 (rekomendacje przedstawiono zbiorczo²), brytyjskie NICE 2021 niemieckie AWMF 2021, europejskie ETFAD/EADV 2020, EDF 2022, ISAD/OPENED 2021.

Ponadto, w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca załączył publikację NICE 2021, która obecnie nie jest dostępna na stronie <https://www.nice.org.uk/>.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020 (Polska)	<p><u>Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry</u></p> <p>Zalecana terapia AZS zależy od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie AZS [SCORAD > 50] <ul style="list-style-type: none"> ◦ hospitalizacja; cyklosporyna A (CyA); dupilumab; metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF); azatiopryna (AZA); doustne glikokortykosteroidy (maksymalnie przez 7 dni); • Umiarkowane AZS [SCORAD 25–50]

² PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019 Interdyscyplinarna rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne rekomendacje w AZS.

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2020 Rekomendacje dotyczące leczenia biologicznego w AZS.

Wytyczne przedstawiono zbiorczo ze względu na udział tych samych towarzystw oraz zbieżność informacji związanych z tą samą jednostką chorobową (AZS).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ mokre opatrunki; klimatoterapia; interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli); terapia proaktywna; • Łagodne AZS [SCORAD < 25] <ul style="list-style-type: none"> ○ antyseptyki; miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) – takrolimus i pimekrolimus; miejscowe GKS. <p>Terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa; • unikanie klinicznie istotnych alergenów; • edukacja. <p><u>Rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CyA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. • Dupilumab zaleca się pacjentom od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. • Doustne glikokortykosteroidy dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. • Metotreksat jest zalecany (<i>off-label</i>) w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. • Azatiopryna jest stosowana <i>off-label</i> w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj., jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (<i>off-label</i>) u dzieci. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. • Mykofenolan mofetylu może być stosowany (<i>off-label</i>) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. <p>W wytycznych wskazano, iż aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak: lebrikizumab, tralokinumab, nemolizumab, fezakinumab, etokimab, tezepelumab oraz agonistów i antagonistów małych cząsteczek, w tym abrocetynyb, baricytynib, upadacytyn b, tofacytynib, ruksolitynib, delgocytyn b, cerdulatynib i gusacytyn b.</p> <p>Według autorów wytycznych, przedstawione wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów.</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano.</u></p>
<p>NICE 2021 (Anglia)</p>	<p><u>Leczenie AZS u osób powyżej 12. r.ż.</u></p> <p>Terapie zalecane w leczeniu AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baricitynib w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, po nieskuteczności co najmniej jednej terapii immunosupresyjną (m.in. cyklosporyną, metotreksatem, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu) lub w przypadku przeciwwskazań ich zastosowania; • dupilumab w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, po nieskuteczności co najmniej jednej terapii immunosupresyjną (m.in. cyklosporyną, metotreksatem, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu) lub w przypadku przeciwwskazań ich zastosowania • miejscowo takrolimus w ramach II linii leczenia w przypadku umiarkowanego do ciężkiego wyprysku atopowego u dorosłych i dzieci od 2 r.ż., w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy i poważnego ryzyka działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym leczeniem kortykosteroidami (szczególnie nieodwracalną atrofią skóry); <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie podano</u></p>
<p>AWMF 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące systemowego leczenia atopowego zapalenia skóry</u></p> <p>W terapii AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub AZS, którego nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową, AWMF rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem <i>off-label</i>, w tym metotreksatem, alitretynoiną, azatiopryną i mykofenolanem mofetylu); • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. <p>Umiarkowane AZS:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy (TCS) o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wybrzuszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwsłonecznych i antyseptycznych. <p>Omalizumab, ustekinumab, rytuksymab, tocilizumab oraz apremilast nie są zalecane w leczeniu AZS (silny konsensus).</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u> Autorzy rekomendacji zastosowali gradację rekomendacji: Pozytywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest zalecany/rekomendowany* • Może być zalecany • Można rozważyć <p>Negatywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest zalecane <p>*Alternatywnie i w szczególnych przypadkach termin „musi” to stosowane do postanowień i środków uznanych za jednoznaczne i obowiązkowe. To był konsensus między wszystkimi współtwórcy.</p>
EDF 2022 (Europa)	<p>Wytuczne dotyczące atopowego zapalenia skóry</p> <p><u>Rekomendowane leki biologiczne dla pacjentów z AZS, którzy mają wskazania do leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab – rekomendacja silna; zgodność ekspertów: 16/17; jakość dowodów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krótkoterminowe (8-16 tygodni) w porównaniu z placebo (analiza główna NMA) ⊕⊕⊕⊕ Wysoka dla średniej różnicy/standaryzowana średnia różnica EASI, zmiana w objawach, POEM, DLQI; ⊕⊕⊕○ Umiarkowana dla działań niepożądanych ○ Efekty Krótkoterminowe (8-16 tygodni) vs. placebo (obecnie stosowane leki NMA) ⊕⊕⊕⊕ Wysoka dla standaryzowanej średniej różnicy zmiany w objawach, QoL, zmiana świądu; ○ Długoterminowa (52 tygodnie) vs. placebo RoB niskie dla zmiany EASI, POEM, DLQI i działań niepożądanych. • Tralokinumab – rekomendacja silna; zgodność ekspertów: 10/10; jakość dowodów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krótkoterminowe (8-16 tygodni) w porównaniu z placebo (analiza główna NMA) ⊕⊕⊕○ Umiarkowana dla średniej różnicy / standaryzowanej średniej różnicy EASI, DLQI; ⊕⊕○○ Niska dla działań niepożądanych. • Omalizumab – brak rekomendacji, zgodność ekspertów: 17/17. <p>W przypadku lebrizumabu, nemolizumabu, ze względu na brak rejestracji w jakimkolwiek wskazaniu wstrzymano się od formułowania rekomendacji.</p> <p><u>Rekomendowane inhibitory JAK dla pacjentów z AZS, którzy mają wskazania do leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Barycycynib – rekomendacja silna, zgodność ekspertów: 15/16; jakość dowodów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krótkoterminowe (8-16 tygodni) w porównaniu z placebo (analiza główna NMA) ⊕⊕⊕○ Umiarkowana dla różnicy średniej/standaryzowanej średniej różnicy EASI, DLQI; ⊕⊕⊕○ Umiarkowana - ⊕⊕○○ Niska dla działań niepożądanych. • Upadacytyn b – rekomendacja silna, zgodność ekspertów: 8/15; jakość dowodów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krótkoterminowe (8-16 tygodni) w porównaniu z placebo (analiza główna NMA) ⊕⊕○○ Niska dla średniej różnicy POEM; ⊕○○○ Bardzo niska dla działań niepożądanych. <p>Ze względu na rejestrację abrocycynibu w leczeniu AZS po ogłoszeniu konsensusu, w wytucznych nie przedstawiono rekomendacji dotyczących abrocycynibu.</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u> Jakość dowodów naukowych: Wysoka ⊕⊕⊕⊕: autorzy są bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu; Średnia ⊕⊕⊕○: autorzy są umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny. Niski ⊕⊕○○: pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niski ⊕○○○: bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się znacznie różnił od oszacowanego efektu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Sila rekomendacji: Silna rekomendacja – autorzy zakładają, że wszyscy lub prawie wszyscy odpowiednio poinformowane osoby zastosowałyby tę terapię; Słaba rekomendacja – autorzy zakładają, że większość odpowiednio poinformowanych osób zastosowałaby tę terapię; Brak rekomendacji – brak możliwości sformułowania rekomendacji (m.in / ze względu na sprzeczne wyniki, brak wiarygodnych danych); Słaba rekomendacja negatywna – autorzy zakładają, że większość dobrze poinformowanych osób nie wybrałaby tej terapii, Silna rekomendacja negatywna – autorzy zakładają, że wszystkie lub prawie wszystkie odpowiednio poinformowane osoby nie zastosowałyby tej terapii.</i></p> <p>Rekomendacje zostały opracowane na podstawie konsensusu. W wytycznych przedstawiono odsetek ekspertów popierających wskazaną rekomendację.</p>
<p>ETFAD/EADV 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia AZS u dorosłych i dzieci</p> <p>Rekomendacje opracowane na podstawie konsensusu w leczeniu dorosłych: AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; krótkie leczenie cyklosporyną A; dupilumab; krótkie leczenie doustnymi GKS; dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; PUVA; <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia. <p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów. <p><u>Rekomendacje dot. farmakoterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy (mGKS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. ETFAD zaleca stosowanie mGKS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta; • miejscowe inhibitory kalcyneuryny wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z mGKS, takich jak atrofia skóry. ETFAD zaleca stosowanie w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS do długotrwałego leczenia. • fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia; • ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS; • ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. • leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna A (CsA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CyA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego; • CsA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CyA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego; • MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX; • istnieją dowody na to, że Azatiopryna (AZA) jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. • ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego; • inhibitory JAK (w tym baricycynib, upadacycynib, abrocycynib) są obiecującymi, szybko działającymi i silnymi terapiami do leczenia AD dorosłych i młodzieży. Istotne będzie dostosowanie dawki w leczeniu przewlekłym i długoterminowym profilu bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko nowotworów, poważnych infekcji i zakrzepicy żyłnej. Bardziej selektywne Inhibitory JAK1 mogą mieć mniej niepożądanych działania leku niż mniej swoiste inhibitory JAK. ETFAD zaleca regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzących informacji na temat inhibitorów JAK, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo rejestracji w leczeniu pacjentów z AZS.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą zostać zarejestrowane w leczeniu pacjentów z AZS. <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
ISAD/OPENED 2021 (Europa)	<p>Leczenie świądu i bólu w atopowym zapaleniu skóry</p> <p>Leczenie AZS często wymaga podejścia multidyscyplinarnego. Leczenie swędzenia i bólu opiera się głównie na terapiach miejscowych (emolienty, mGKS, inhibitory kalcyneuryny, antybiotyki/antyspetyki, mokre opatrunki). Pozostałe opcje terapeutyczne, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki systemowe, fototerapię, balneoterapię, kontrolę czynników środowiskowych. <p>Leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklosporyna A – zalecana od 2 roku życia, może być stosowana w leczeniu świądu, jednak jak dotąd nie wykazano efektów w redukcji bólu. Rekomendowany czas leczenia wynosi od 6 do 12 miesięcy, terapia długotrwała nie jest zalecana ze względu na toksyczny wpływ na nerki. Leczenie dupilumabem znacznie zmniejsza świąd, brak danych dotyczących leczenia bólu. Leczenie DUPI jest dobrze tolerowane, jednak częstym powikłaniem jest niezakaźne zapalenie spojówek. Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo mają ograniczoną rolę terapeutyczną w leczeniu AZS, z ograniczonym korzystnym wpływem na świąd i ból. Podawanie kortykosteroidów powinno być ograniczone do szczególnych przypadków w ciężkiej postaci choroby (np. brak alternatywnych metod leczenia) bądź krótkoterminowe leczenie (do 1 tygodnia) przed rozpoczęciem innych terapii systemowych lub fototerapii. Metotreksat azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią 2. linię leczenia w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS. Wykazano korzystny wpływ mykofenolanu mofetylu na łagodzenie świądu, brak danych dla azatiopryny. Leki antyhistaminowe stanowią często wybraną opcję leczenia, nie wykazując istotnej różnicy w porównaniu do placebo. Inhibitory JAK/STAT również mogą być stosowane jako leczenie ogólnoustrojowe. Baricytyn b jest skuteczny w umiarkowanym do ciężkiego AZS, z łagodzeniem świądu (45% zmiana w skali NRS w 1. tygodniu) i utraty snu. Tofacitinib i upadacitinib były również oceniane pod kątem leczenia AZS. <p>Wśród terapii, dla których wykazano działanie przeciwświądowe wymieniono: gl kortykosteroidy (miejscowo i doustnie), cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, dupilumab, maść z takrolimusem, krem pimekrolimusowy i naltrekson. Autorzy wytycznych uznali, że istniały: niejednoznaczne wyn ki z lekami przeciwhistaminowymi (miejscowymi i ogólnoustrojowymi), azatiopryną, metotreksat, apremilast i interferonem gamma.</p> <p>Wskazano, że działanie przeciwświądowe wystąpiło tylko w przypadku immunoglobulin dożylnych, UV-A1–UV-B 311 nm/PUVA, antagonistów leukotrienów, kapsaicyny, infl ksymbu i omalizumabu. Gabapentynoidy i leki przeciwdepresyjne również są zalecane do stosowania w leczeniu bólu i świądu w AZS.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne / Polskie Towarzystwo Alergologiczne / Polskie Towarzystwo Pediatryczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, CyA – cyklosporyna A, MTX – metotreksat, MMF - mykofenolan mofetylu, AZA – azatiopryna, TCS (ang. topical corticosteroids) – miejscowe kortykosteroidy, TCI (ang. topical calcineurin inhibitors) - miejscowe inhibitory kalcyneuryny, AWMF – (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) - stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech, NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, ETFAD (ang. European Task Force on Atopic Dermatitis) – europejska grupa ekspertów ds. atopowego zapalenia skóry, EADV (ang. European Academy of Dermatology and Venereology) – europejska akademii dermatologii i wenerologii,

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom z AZS jako leczenie pierwszego rzutu rekomenduje się zastosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia systemowego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry); glikokortykosteroidy doustne; fototerapię; cyklosporynę A, inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz leczenie biologiczne (w tym dupilumab) i inhibitory JAK (baricytynib, upadacytynib).

ABRO nie został uwzględniony w rekomendacjach (wzmianki dotyczą badań z wykorzystaniem ABRO), co może być związane z rejestracją ABRO w leczeniu AZS po opublikowaniu powyższych wytycznych (lub publikacją w niewielkim odstępnie czasu po rejestracji).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz do organizacji pacjenckiej PTCA. Otrzymano 4 odpowiedzi, opinia PTCA nie została dopuszczona ze względu na zadeklarowany konflikt interesów. Pozostałe odpowiedzi, które otrzymano przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne		mGKS lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny, fototerapia + leki ogólne off-label, fototerapia, dupilumab	Emolienty, mGKS, fototerapia, cyklosporyna	ogólne sterydy, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, metotreksat
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	mGKS – 100% fototerapia i leki ogólne – 5% fototerapia – 1-2% dupilumab – 100%, czyli 89 pacjentów w programie lekowym (NFZ; 1 połowa 2022)	emolienty – 90% mGKS – 40% fototerapia – 10% cyklosporyna – 5%	ogólne sterydy – max. do 7 dni, nierekomendowane, ale terapia tania cyklosporyna – 60-80% mykofenolan mofetylu – 10% azatiopryna – 2% metotreksat – 1%
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	dupilumab : 50% inh bitory JAK: 50%	emolienty – 90% mGKS – 40% fototerapia – 10% cyklosporyna – 5%	ogólne sterydy – max. do 7 dni, nierekomendowane, ale terapia tania cyklosporyna – 20-50% mykofenolan mofetylu – 2-5% azatiopryna – 0% metotreksat – 0%
Technologia najtańsza		fototerapia	emolienty	cyklosporyna
Technologia najskuteczniejsza		dupilumab, fototerapia	cyklosporyna	cyklosporyna
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		„Według dostępnych wytycznych europejskich czas leczenia cyklosporyną u dorosłych nie powinien przekraczać 1 roku. Ryzyko działania nefrotoksycznego wzrasta, gdy dawka leku przekracza 5 mg/kg m.c./dobę, przy utrzymujących się podwyższonych wartościach kreatyniny. Monitorowanie poziomu cyklosporyny jest wymagane u pacjentów w trakcie terapii. Zatem cyklosporyna nie może być stosowana przewlekłe, a tylko w ośrodkach mających możliwość monitorowania jej stężenia we krwi chorego.	„Leczenie miejscowe (emolienty i mGKS) charakteryzuje się stosunkowo niską skutecznością i w przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS są terapią wspomagającą. Doustne GKS są stosowane krótkookresowo, głównie u chorych dorosłych w przypadku ciężkich ostrych zaostrzeń AZS. CsA może być stosowana krótkotrwale, gdyż może powodować poważne działania niepożądane. Wytyczne europejskie wskazują, że czas leczenia cyklosporyną u dorosłych nie powinien przekraczać 1 roku. Ryzyko działania nefrotoksycznego wzrasta, gdy dawka leku przekracza 5 mg/kg m.c./dobę, przy	„Cyklosporyna jest jedynym lekiem, który zgodnie z ChPL jest możliwy w zastosowaniu atopowego zapalenia skóry, inne terapie konwencjonalne są off label. Obecnie mamy już program B.124, ale leczenie dupilumabem również jest uzależnione od wcześniejszej terapii cyklosporyną” „W przypadku leczenia cyklosporyną stosunkowo często występują działania niepożądane. Ponadto zgodnie z rekomendacjami czas terapii jest krótki 3-6 miesięcy, maksymalnie w wyjątkowych sytuacjach do 2 lat”.

Ekspert	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii
		utrzymujących się podwyższonych wartościach kreatyniny. Kryteria programu lekowego dotyczące dorosłych poprzez wymóg stosowania CsA w sposób zbyt restrykcyjny ograniczają populację chorych kwalifikujących się do leczenia zarówno dupilumabem jak i abrocycynibem”.	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	„W mojej ocenie kluczowe byłoby usunięcie wymogu wcześniejszego niepowodzenia leczenia cyklosporyną stosowaną w czasie 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu a bo występowanie przeciwwskazań do jej stosowania lub wystąpienie działań niepożądanych. Pozycjonowanie innowacyjnych leków w schemacie terapeutycznym w przypadku nieskuteczności cyklosporyny, jej nietolerancji lub przeciwwskazania do jej stosowania nie znajduje uzasadnienia klinicznego. Sytuację poprawiłoby pozycjonowanie cyklosporyny, leków biologicznych i inhibitorów JAK na równym poziomie (jak w rekomendacjach europejskich) lub zniesienie wymogu leczenia cyklosporyną w pierwszej linii i możliwe zastosowanie zaawansowanych leków po niepowodzeniu innych leków immunosupresyjnych (przede wszystkim MTX)”.	„Objęcie refundacją cząsteczek iJAK, do których należy m.in. abrocycyn bu. Jest to obok dupilumabu terapia wysoce skuteczna w leczeniu AZS, która daje bardzo szybki efekt kliniczny widoczny u znacznego odsetka chorych w czasie pierwszych 2. tygodni leczenia. W przypadku tej jednostki chorobowej szybki efekt terapeutyczny jest niezwykle ważny z uwagi między innymi na uporczywy świąd. Jednocześnie postać farmaceutyczna leku – kapsułka – jest bardzo pożądana przez pacjentów. Usunięcie wymogu wcześniejszego niepowodzenia leczenia cyklosporyną stosowaną w czasie 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu albo występowanie przeciwwskazań do jej stosowania lub wystąpienie działań niepożądanych. Pozycjonowanie innowacyjnych leków w schemacie terapeutycznym w przypadku nieskuteczności cyklosporyny, jej nietolerancji lub przeciwwskazania do jej stosowania nie znajduje uzasadnienia klinicznego. Sytuację pacjentów z ciężkim AZS poprawiłoby pozycjonowanie cyklosporyny, leków biologicznych i inhibitorów JAK na równym poziomie (jak w rekomendacjach europejskich) lub zniesienie wymogu leczenia cyklosporyną w pierwszej linii i możliwe zastosowanie zaawansowanych leków po niepowodzeniu innych leków immunosupresyjnych (AZA, MTX). Konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia zarówno w populacji dorosłych jak i młodzieży”.	„Refundacja nowych leków”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Brak”	„Należy zwrócić uwagę na właściwe określenie ciężkości choroby i umiejętność postępowania się skalami ciężkości AZS (skala EASI, SCORAD, DLQI)	„W zasadzie brak. Przy włączeniu konieczne jest oznaczenie m.in. testu Quantiferon, który jest stosunkowo drogim badaniem i może sprawiać obawy o generowaniu kosztów.”

Ekspert	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Brak”	„Brak”	„Brak – jeśli leczenie będzie stosowane przez wybrane grupy specjalistów.”
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących SoC	w przypadku braku refundacji abrocycynibu	„100%”	„100%”
	w przypadku refundacji abrocycynibu	„Cibinqo można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii”.	„Produkt leczniczy Cibinqo można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii”.
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących dupilumab	w przypadku braku refundacji abrocycynibu	„100%”	„100% (spełniających kryteria wejścia do programu lekowego)”
	w przypadku refundacji abrocycynibu	„50%”	„75%”
			powinno być 60-70%, jednak liczba ta zależy od działania programu lekowego”
			„40-50%”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 111 z 2022 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: L20 są:

- w ramach programu lekowego (B.124): dupilumab, baricycynib, upadacycynib;
- SoC – w ramach leczenia miejscowego.

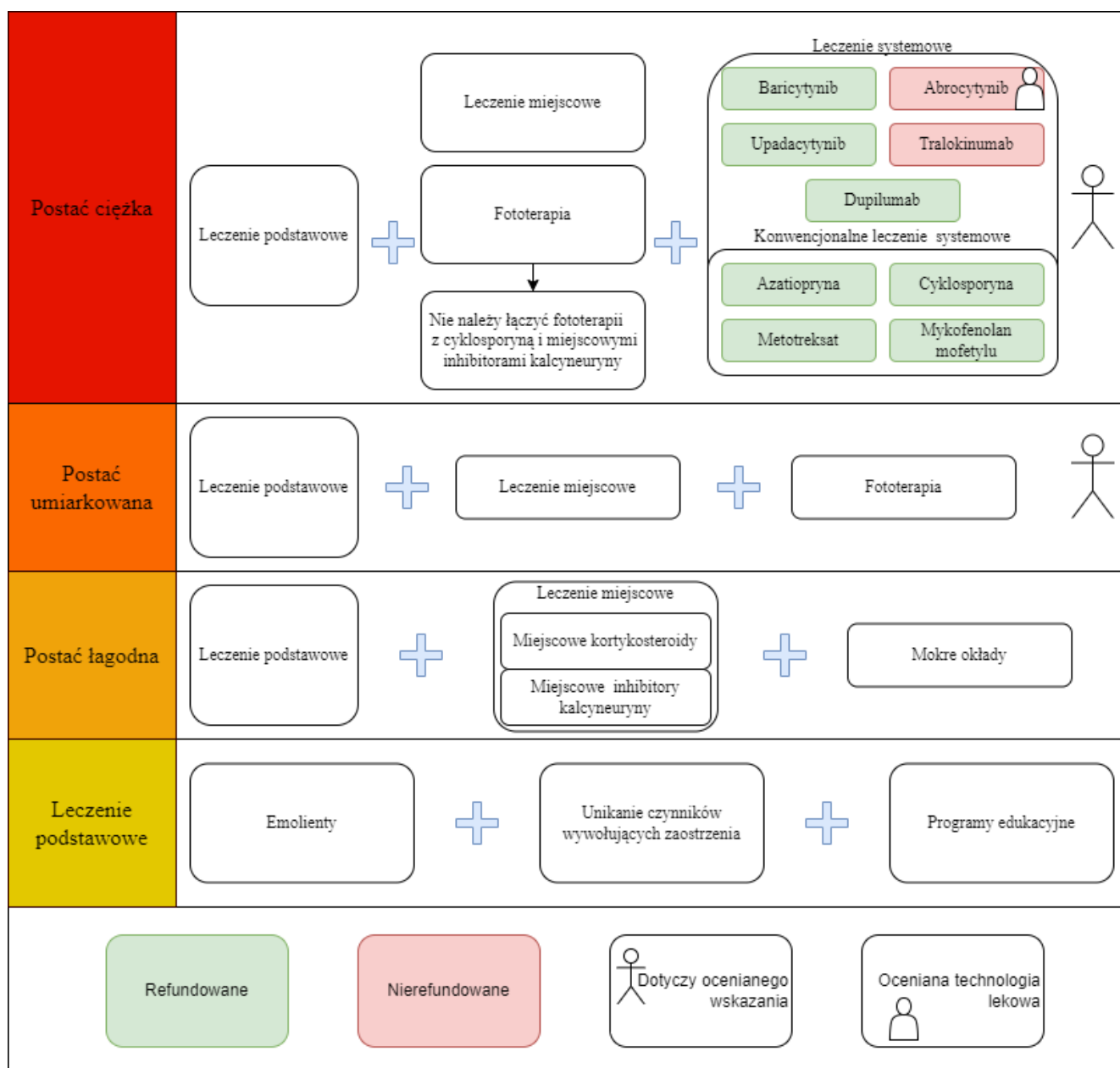
Tabela z produktami leczniczymi refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu została przedstawiona w rozdz. 15.1. niniejszej AWA.

3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się:

- leczenie miejscowe;
- fototerapię i fotochemioterapię (PUVA);
- leczenie ogólne;
- leczenie biologiczne;
- inhibitory JAK.

Na rycinie poniżej przedstawiono ścieżkę terapeutyczną chorych z atopowym zapaleniem skóry.



Ryc. 1. Ścieżka terapeutyczna pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry [PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, AWMF 2021, obwieszczenie MZ]

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dupilumab	<p><u>Postać ciężka AZS</u></p> <p>„Jedyny lek biologiczny, który jest dostępny dla pacjentów z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego. Rekomendowany wg wytycznych jako II linia leczenia systemowego u chorych z ciężkim AZS”.</p> <p>„W opinii ekspertów aktualna praktyka kliniczna dotycząca leczenia dorosłych pacjentów z ciężką postacią AZS w Polsce opiera się w zdecydowanej ilości przypadków na kontynuacji dotychczas stosowanego leczenia miejscowego połączonego z podaniem cyklosporyny. W przypadku braku jej nietolerancji lub braku skuteczności pacjenci kwalifikowani są do programu lekowego z udziałem dupilumabu. Eksperti wskazują również, iż przypadku chorych z ciężką postacią AZS wprowadzenie refundacji abrocycytnibu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia dupilumabem (częściowe zastąpienie dupilumabu), a zatem abrocycytn b stosowany w populacji dorosłych z ciężkim AZS będzie stanowił opcję konkurencyjną dla dupilumab”.</p>	Wybór zaakceptowano (patrz komentarz pod tabelą)
SoC	<p><u>Postać umiarkowana AZS</u></p> <p>„Aktualne wytyczne leczenia AZS wskazują, iż w przypadku dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią AZS leczeniem z wyboru jest zastosowanie terapii miejscowej – na którą składają się terapia emolientowa wraz z miejscowym leczeniem kortykosteroidami i/lub inhibitorami kalcyneuryny”.</p> <p>„Możliwe jest również zastosowanie leków przeciwhistaminowych, jednakże w opinii ankietowanych eksperta leczenie przeciwhistaminowe nie jest obecnie zalecane przez klinicystów, a powstające nowe wytyczne leczenia AZS nie będą rekomendowały takiego postępowania”.</p> <p>„W wyjątkowych przypadkach można również rozważyć zastosowanie fototerapii, jednakże leczenie to związane jest z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. Ponadto, zgodnie z opinią klinicystów aktualnie w Polsce jedynie nieliczne ośrodki prowadzą leczenie z udziałem UVA1”.</p> <p>„W przypadku braku tolerancji, występowania przeciwwskazań oraz nieskuteczności lub utraty skuteczności na leczenie miejscowe brak jest aktualnie innych skutecznych opcji terapeutycznych, stąd chorzy z umiarkowaną postacią AZS zmuszeni są do kontynuowania suboptymalnego sposobu leczenia miejscowego”.</p> <p>„Zapytani eksperci wskazali, iż aktualnie w Polsce chorzy z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry stosują głównie emolienty wraz z oraz terapią miejscową (mGKS i/lub nierefudnowane mIK), a także, w szczególnych przypadkach – krótkotrwałe podanie ogólne gl kortykosteroidów”.</p> <p>„Podsumowując, biorąc pod uwagę zapisy proponowanego Programu Lekowego dla Produktu Leczniczego Cibinqo do PL kwalifikują się 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, to właśnie kontynuacja suboptymalnego leczenia – zwana dalej standardową terapią (SoC) stanowi jedyny właściwy komparator dla abrocycytnibu w tej szczególnej, dotychczas niezaopiekowanej terapeutycznie podgrupie chorych”.</p>	Wybór zaakceptowano

Dupilumab, wskazany przez wnioskodawcę jako komparator, a także aktualnie objęte refundacją upadacytnib i baricytnib, są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.124, w leczeniu ciężkiej postaci AZS u pacjentów dorosłych, u których nie powiodło się leczenie cyklosporyną, wystąpiły przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpiły działania niepożądane, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną. W odniesieniu do ABRO, wnioskowany program lekowy nie zakłada analogicznego ograniczenia (tj. niepowodzenia lub niemożliwości zastosowania / kontynuowania terapii cyklosporyną). W związku z powyższym, wg analityków Agencji dla subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, a spełniają pozostałe kryteria programu lekowego, właściwym komparatorem jest SoC. Należy jednak zauważyć, iż pomimo określenia w kryteriach PICO dla pacjentów z postacią ciężką AZS jako komparatora wyłącznie DUPI, w przedstawionych analizach wnioskodawcy, ze względu na kryteria włączenia do badań, porównanie ABRO vs SoC dotyczyło pacjentów zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią AZS, co zmniejsza niepewność związaną z powyższymi ograniczeniami.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r. w ramach programu lekowego obecnie refundowane są także produkty lecznicze Olumiant (baricytnib) oraz Rinvoq (upadacytnib). W ramach programu

lekowego B.124 UPA oraz BARI dostępne są w leczeniu ciężkiej postaci AZS (odpowiednio od 12. r.ż. i 18. r.ż.). W ramach odpowiedzi na ponowne pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca załączył wyniki porównań pośrednich na podstawie przeglądów systematycznych dla ABRO vs UPA oraz ABRO vs BARI.

W ramach wnioskowanego programu lekowego w kryteriach włączenia znajduje się punkt dotyczący utraty odpowiedzi na konwencjonalne leczenie systemowe lub przeciwwskazania do jego stosowania/nietolerancji innych metod leczenia ogólnego. W związku z tym konwencjonalne terapie systemowe tj. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat oraz mykofenolan mofetylu nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo (abrocytynib) względem:

- terapii standardowej (SoC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry oraz
- względem dupilumabu (produkt leczniczy Dupixent) w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

AKL wnioskodawcy przeprowadzono łącznie dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku Cibinqo (50 mg, 100 mg i 200 mg).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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	Brak uwag.
Interwencja	Cibinqo (abrocytyn b) – w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego**	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag.
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 w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Wybór zaakceptowany, patrz rozdz. 3.7 niniejszej AWA.
Punkty końcowe³	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag.

³ Charakterystykę skal/kwestionariuszy stosowanych w celu oceny efektów/stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9.1. w tab. 20.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • 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; <p><u>Jakość życia oraz punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PRO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik < 2 w skali SCORAD i VAS. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Przerwanie leczenia ogółem/ z powodu AEs; • AEs prowadzące do przerwania terapii; • AEs ogółem; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Poważne zdarzenia niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne Inne badania kliniczne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Brak uwag.
Inne kryteria	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 odzwierciedlały populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla Cibinqo.		Brak uwag.

* wnioskodawca przyjął 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

** wnioskodawca wskazał, że

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 do AKL wnioskodawcy w rozdz. 13.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące źródła informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase i The Cochrane Library. „Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (jako datę ostatniego przeszukania wskazano 14 marca 2022 r.; następnie w ramach odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie uzupełniające, obejmujące przedział czasowy od 14 marca 2022 r. do 29 kwietnia 2022 r.):

Ponadto przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- EMA (European Medicine Agency);
- FDA (Food and Drug Administration);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);
- WHO Uppsala Monitoring Center”.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Natomiast zastrzeżenia może budzić wybór wyłącznie DUPI jako komparatora w populacji z ciężką postacią AZS. Mając na uwadze ograniczenia wskazane w rozdz. 3.7. niniejszej AWA, w populacji z ciężką postacią AZS w przypadku pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania

cyklosporyny, właściwym komparatorem byłoby również SoC. W AKL wnioskodawcy, ze względu na kryteria włączenia do przedstawionych badań, porównanie ABRO vs SoC dotyczyło pacjentów zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią AZS, co zmniejsza niepewność związaną z powyższymi ograniczeniami.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące (data wyszukiwania: 23.09.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Silverberg 2021⁴, opublikowaną po dacie złożenia wniosku. Niniejsza publikacja została uwzględniona przez wnioskodawcę w ramach przekazanych uzupełnień ws wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją:

- JADE COMPARE – badanie III fazy, porównujące efektywność kliniczną ABRO (w dawce 100 mg oraz 200 mg) z DUPI (w dawce 300 mg) oraz z PLC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS;
- Gooderham 2019 – badanie II fazy, oceniające efektywność kliniczną ABRO w dawkach 10, 30 oraz 100 i 200 mg dziennie w porównaniu do PLC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, kwalifikujących się leczenia ogólnego, z IGA \geq 3 lub EASI \geq 12 (wyniki badania Gooderham 2019 uwzględniono w ramach przeglądów: Silverberg 2021, Pereyra-Rodriguez 2021, Nusbaum et al. 2021, Meher 2021, Lee 2021, Fadlalmola 2021, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania wyników badania w niniejszej AWA),
- JADE MONO-1, JADE MONO-2 – analogiczne badania III fazy porównujące efektywność kliniczną monoterapii ABRO w dawkach 100 mg oraz 200 mg dziennie względem standardowej terapii (w badaniu PLC) w populacji dzieci od 12 roku życia oraz dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił dane z badań JADE REGIMEN, JADE EXTEND i JADE DARE jako uzupełnienie wyników dotyczących efektywności i skuteczności klinicznej abrocytynibu:

- JADE REGIMEN – badanie III fazy, oceniające utrzymanie odpowiedzi klinicznej po początkowej odpowiedzi na 12 tygodniowe open-label leczenie ABRO w dawce 200 mg, a także zdolność do ponownej odpowiedzi za pomocą ABRO 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 EXTEND – trwające, rozszerzone badanie III fazy oceniające skuteczność kliniczną ABRO w dawce 100 oraz 200 mg, w populacji dzieci od 12 roku życia i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry;
- JADE DARE – badanie III fazy porównujące efektywność kliniczną ABRO 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.

W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca załączył wyniki uzupełniającego wyszukiwania, w którym uwzględnił:

- przegląd systematyczny Silverberg 2022 poświęcony porównawczej ocenie efektywności celowanych terapii systemowych stosowanych w monoterapii w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry;
- publikację Shi 2022 (badanie JADE EXTEND) przedstawiającą wyniki analizy w podgrupie chorych uprzednio stosujących dupilumab;
- publikację Alexis 2022 (badanie JADE COMPARE) przedstawiającą wyniki z zakresu efektywności klinicznej abrocytynibu z uwzględnieniem umiejscowienia zmian.

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

W AKL wnioskodawcy w ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i zaprezentowano dziewięć przeglądów systematycznych opublikowanych w 2021/2022 roku:

- Drucker 2022;
- Fadlalmola 2021;
- Le 2021;
- Meher 2021;
- Mostafa 2021;
- Nusbaum 2021;
- Rodriguez 2021;
- Silverberg 2021;
- Silverberg 2022

w ramach, których przedstawiono podsumowanie dotychczas dostępnych danych literaturowych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Szczegóły przedstawiono w tabeli 3. w rodz. 2 AKL wnioskodawcy oraz załączniku do uzupełnienia do raportu HTA dla produktu leczniczego Cibinqo (abrocetynyb) 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.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
JADE COMPARE (NCT03720470) Bieber 2021,Thyssen 2022 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Pfizer	Badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, randomizowane, w układzie grup równoległych, międzynarodowe, wieloośrodkowe (18 ośrodków), - liczba ramion: 4; - typu hipotezy: superiority; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. dla kluczowych pierwszorzędowych punktów końcowych, • 16 tyg. dla kluczowych drugorzędowych pkt. końcowych <u>Stosowane interwencje:</u> Grupa A: ABRO 200 mg/d Grupa B: ABRO 100 mg/d Grupa C: DUPI 300 mg/d (po dawce nasycającej 600 mg) Grupa D: PLC Ponadto, w trakcie trwania badania pacjenci mieli możliwość stosowania leczenia dodatkowego: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie AZS od ≥ 1 roku i aktualny stan choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3, EASI ≥ 16, stopień nasilenia świądu NRS ≥ 4); • niedawna historia (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe (min 4 tyg. terapii) lub którzy wymagali leczenia ogólnoustrojowego w celu kontroli choroby; • przestrzeganie standardowej podstawowej terapii miejscowej, zgodnie z wytycznymi protokołu w całym badaniu; • Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą mieć zamiaru zajść w ciążę, być w ciąży lub karmić piersią; • W przypadku jednoczesnego przyjmowania leków z jakiegokolwiek innego powodu niż AZS, należy stosować stabilny schemat leczenia przed dniem 1 i przez cały czas trwania badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Inne ostre lub przewlekłe schorzenia, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub podawaniem badanego produktu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania oraz w ocenie badacza, sprawiłoby, że pacjent nie byłby 	<u>Pierwszorzędowe:-</u> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźn k odpowiedzi IGA (0,1) lub poprawa o ≥ 2 pkt; • wskaźn k odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźn k odpowiedzi EASI-75 w 16 tygodniu; • ocena świądu (skala PP-NRS) w 12 tygodniu; • wskaźn k odpowiedzi IGA w 16 tygodniu; • EASI-50, EASI-90, EAS-100; • czas do wystąpienia świądu; • procentowa zmiana zajęcia ciała jednostką chorobową; • wskaźn k POEM (Patient-Oriented Eczema Measure); • wskaźn k PSAAD (Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis), • wskaźn k jakości życia - DLQI (Dermatology Life Quality Index); • wyn k skali lęku i depresji szpitalnej; • wskaźn k nasilenia atopowego zapalenia skóry - SCORAD); • profil bezpieczeństwa (w tym zgony).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badania oraz przez cały okres jego trwania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy, stosowane miejscowo, o średniej sile działania. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, pimekrolimus) lub inh bitor PDE4 (np. crisaborol) mogły być stosowane zamiast kortykosteroidów w obszarach ciała o cienkiej skórze (np. twarz, szyja, narządy płciowe). 	<p>odpowiedni do włączenia do tego badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość, koagulopatia lub dysfunkcja płytek krwi, nieprawidłowości odstępu załamka Q, obecne lub przebyte niektóre zakażenia, nowotwory, zaburzenia limfoproliferacyjne i inne schorzenia według uznania badacza; • niechęć do przerwania obecnego leczenia AZS przed badaniem lub konieczność stosowania niedozwolonego leczenia w trakcie trwania badania; • inne aktywne choroby zapalne skóry niezwiązane z AZS lub stany wpływające na skórę; • wcześniejsze leczenie inh bitorami JAK; • wcześniejsze leczenie dupilumabem. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 838 Grupa A: 226 Grupa B: 238 Grupa C: 243 Grupa D: 131</p>	
<p>JADE MONO-1 (NCT03349060) Simpson 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Badanie III fazy, podwójnie zaślepione, randomizowane, w układzie grup równoległych, międzynarodowe, wieloośrodkowe (69 ośrodków),</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ramion: 3; - typu hipotezy: superiority; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. dla faza podstawowa; • następnie 4 tyg. follow-up <p><u>Stosowane interwencje:</u> Grupa A: ABRO 200 mg/d Grupa B: ABRO 100 mg/d Grupa C: PLC</p> <p>Ponadto, pacjenci mogli stosować doustne leki przeciwhistaminowe oraz emolienty nie będące produktami leczniczymi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 10\%$, 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; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Ciąża, karmienie piersią <p><u>Liczba pacjentów:</u> 387 Grupa A: 154</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik PP-NRS; • wskaźnik PSAAD; • wskaźnik EASI; • wskaźnik DLQI; • wskaźnik CDLQI; • wskaźnik POEM; • wskaźnik IGA; • wskaźnik BSA; • wskaźnik SCORAD; <p>Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Additional Patient-reported Outcomes - PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźniki: PP-NRS, NRS, PSAAD, DLQI, CDLQI, HADS, PtGA; • jakość życia: wskaźnik EQ-5D-5L/ EQ-5D-Y; • wskaźnik FACIT-F / Peds-FACIT-F; • wskaźnik SF-36v2; • profil bezpieczeństwa (w tym zgony).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>JADE MONO-2 (NCT03575871) Silverberg 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Badanie III fazy, podwójnie zaślepione, randomizowane, w układzie grup równoległych, międzynarodowe, wieloośrodkowe (115 ośrodków),</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ramion: 3; - typu hipotezy: superiority; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. dla faza podstawowa; • następnie 4 tyg. follow-up <p><u>Stosowane interwencje:</u> Grupa A: ABRO 200 mg/d Grupa B: ABRO 100 mg/d Grupa C: PLC</p> <p>Ponadto, pacjenci mogli stosować doustne leki przeciwhistaminowe oraz emolienty nie będące produktami leczniczymi.</p>	<p>Grupa B: 156 Grupa C: 77</p> <p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 10\%$, 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; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Ciąża, karmienie piersią <p><u>Liczba pacjentów:</u> 391 Grupa A: 155 Grupa B: 158 Grupa C: 78</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; • wskaźnik odpowiedzi EASI-75 w 12 tygodniu; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik PP-NRS; • wskaźnik PSAAD; • wskaźnik EASI; • wskaźnik DLQI; • wskaźnik CDLQI; • wskaźnik POEM; • wskaźnik IGA; • wskaźnik BSA; • wskaźnik SCORAD; • profil bezpieczeństwa (w tym zgony)..
<p>Gooderham 2019 NCT02780167</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Badanie II fazy, podwójnie zaślepione, randomizowane, w układzie grup równoległych, międzynarodowe, wieloośrodkowe (58 ośrodków),</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba ramion: 5; - typu hipotezy: nie podano; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. dla faza podstawowa; • następnie 4 tyg. follow-up <p><u>Stosowane interwencje:</u> Grupa A: ABRO 200 mg/d, Grupa B: ABRO 100 mg/d, Grupa C: ABRO 30 mg/d, Grupa D: ABRO 10 mg/d, Grupa E: PLC,</p> <p>Ponadto, pacjenci mogli stosować doustne leki przeciwhistaminowe oraz emolienty nie będące produktami leczniczymi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci, w wieku 18-75 roku życia; • Spełniający wszystkie kryteria umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 $\geq 10\%$, IGA ≥ 3, EASI ≥ 12, rozpoznana co najmniej rok przed włączeniem do badania). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 269 Grupa A: 55 Grupa B: 56 Grupa C: 51 Grupa D: 49</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik odpowiedzi IGA (0,1) w 12 tygodniu; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana EASI w stosunku do wartości wyjściowych w 12 tygodniu; • 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa E: 56	<p>we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; <p>Dodatkowe wyniki zgłaszane przez pacjentów (Patient-reported Outcomes - PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku świadczenia NRS we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; • odsetek pacjentów z PtGA (zdefiniowaną jako wynik 0 lub 1, z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej), we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wszystkich zaplanowanych punktach czasowych w skalach: DLQI, POEM, PSAAD, HADS; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • utrata pacjentów; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • częstość występowania specyficznych nieprawidłowości laboratoryjnych.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 13.3. AKL wnioskodawcy oraz w Uzupełnieniu do raportu HTA wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości włączonych RCT, na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a. Wyniki oceny wybranych badań przez wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 13.9.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	JADE COMPARE	JADE MONO 1	JADE MONO 2	GooDerham 2019
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie

Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie


Wg wnioskodawcy badanie JADE COMPARE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej domenie, z wyjątkiem zaślepienia oceny efektów, które oceniono na nieznane, ze względu na brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia błędu. Ryzyko w pozostałych badaniach (JADE MONO-1, JADE MONO-2; Gooderham 2019) wnioskodawca ocenił jako niskie.

Wyniki weryfikacji jakości badań przeprowadzonej przez analityków Agencji są zgodne z przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „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”;
- „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 grupy chorych przyjmujących leki zaliczane do grupy inhibitorów CYP2C19 i/lub chorych ze znaczącym upośledzeniem funkcji nerek”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dane dotyczące skuteczności w zakresie 

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „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”;

- „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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach charakterystyki włączonych badań w AKL wnioskodawcy nieprecyzyjnie przedstawiono zakres porównań m.in. w badaniu JADE COMPARE nie wskazano, iż ABRO porównywano także z SoC (PLC), co może powodować trudności w odnalezieniu wyników w AKL wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Ponadto należy mieć na uwadze, iż w analizie wnioskodawcy „Nie przedstawiono danych dla efektywności klinicznej abrocetynybu w dawce 50 mg raz dziennie, z uwagi na ich brak.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Cibinqo „Produkt leczniczy Cibinqo można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii”. Wyniki dotyczące skuteczności ABRO w monoterapii z badań JADE MONO-1 oraz JADE MONO-2 przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rodz. 13.4. oraz 13.5.

Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednie ABRO vs DUPI (JADE COMPARE)

W ramach oceny pierwszorzędowych punktów końcowych stosowanie ABRO w dawce 200 mg w porównaniu z DUPI wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą osiągnięcia odpowiedzi EASI-75 w 12. tyg. obserwacji (OR = 1,71; 95% CI: 1,16; 2,52), w przypadku 16 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami. W przypadku dawki ABRO 100 mg zarówno w okresie obserwacji 12 jak i 16 tyg. nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem DUPI.

Analogicznie, w przypadku odpowiedzi w skali IGA istotne statystycznie różnice na korzyść ABRO odnotowano wyłącznie dla dawki 200 mg w 12 tyg. okresie obserwacji (OR = 1,63 (95% CI: 1,12; 2,37)). Szczegółowe wyniki porównania ABRO vs DUPI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: ABRO vs DUPI, badanie JADE COMPARE

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		DUPI		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź EASI-75	200 mg	12 tyg.	219	154 (70,3)	241	140 (58,1)	1,71 (1,16; 2,52)	9 (5; 30)
	100 mg		235	138 (58,7)		1,03 (0,71; 1,48)	-	
	200 mg	16 tyg.	221**	157 (71,0)	232	152 (65,5)	1,29 (0,87; 1,92)	-
	100 mg		229	138 (60,3)		0,80 (0,55; 1,17)	-	
Odpowiedź IGA (0,1)*	200 mg	12 tyg.	219	106 (48,4)	241	88 (36,5)	1,63 (1,12; 2,37)	9 (5; 36)
	100 mg		235	86 (36,6)		1,00 (0,69; 1,46)	-	

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		DUPI		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	
			N	n (%)	N	n (%)			
	200 mg	16 tyg.	221	105 (47,5)	232	90 (38,8)	1,43 (0,98; 2,07)		
	100 mg		230	80 (34,8)			0,84 (0,58; 1,23)	-	
Odpowiedź w zakresie świądu PP-NRS4	200 mg	2 tyg.	226	111 (49,1)	239	63 (26,4)	2,70 (1,83; 3,98)	5 (4; 8)	
	100 mg		236	75 (31,8)	239		1,30 (0,87; 1,94)	-	
	200 mg	12 tyg.	217	137 (63,1)	224	122 (54,5)	1,43 (0,98; 2,10)	-	
	100 mg		221	105 (47,5)	224		0,76 (0,52; 1,10)	-	
Odpowiedź EASI-50	200 mg	12 tyg.	219	189 (86,3)	241	195 (80,9)	1,49 (0,90; 2,45)	-	
	100 mg		235	177 (75,3)	241		0,72 (0,46; 1,11)	-	
Odpowiedź EASI-90	200 mg		219	101 (46,1)	241	84 (34,9)	1,60 (1,10; 2,33)	9 (5; 44)	
	100 mg		235	86 (36,6)	241		1,08 (0,74; 1,57)	-	
Odpowiedź EASI-100	200 mg		219	27 (12,3)	241	16 (6,6)	1,98 (1,03; 3,78)	18 (9; 310)	
	100 mg		235	19 (8,1)	241		1,24 (0,62; 2,47)	-	
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM < 3 pkt	200 mg		222	55 (24,8)	240	24 (10)	2,96 (1,76; 4,99)	7 (5; 13)	
	100 mg		232	28 (12,1)	240		1,24 (0,69; 2,20)	-	
	200 mg		16 tyg.	221	47 (21,3)	234	29 (12,4)	1,91 (1,15; 3,16)	12 (7; 50)
	100 mg			231	27 (11,7)	234		0,94 (0,54; 1,64)	-
% pacjentów, u którzy osiągnęli ≥ 2 w skali PtGA #	200 mg		226 ^	71*(31,5)	242 ^	51*(21,0)	1,72 (1,13; 2,60)	10 (6; 43)	
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 1 PSAAD #	200 mg		220	182 (82,7)	237	190 (80,2)	1,18 (0,74; 1,90)	-	
	100 mg	224	170 (75,9)	237	0,78 (0,50; 1,21)		-		
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 4 w skali NTIS #	200 mg	226 ^	145 (64,3)	242 ^	131 (54,0)	1,52 (1,05; 2,20)	10 (6; 90)		

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

** wg clinicaltrials N=219 [oszacowany OR: dla EASI-75: 1,25 (95% CI: 0,84; 1,85); brak zmiany wnioskowania]

przedstawiono wyłącznie wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji

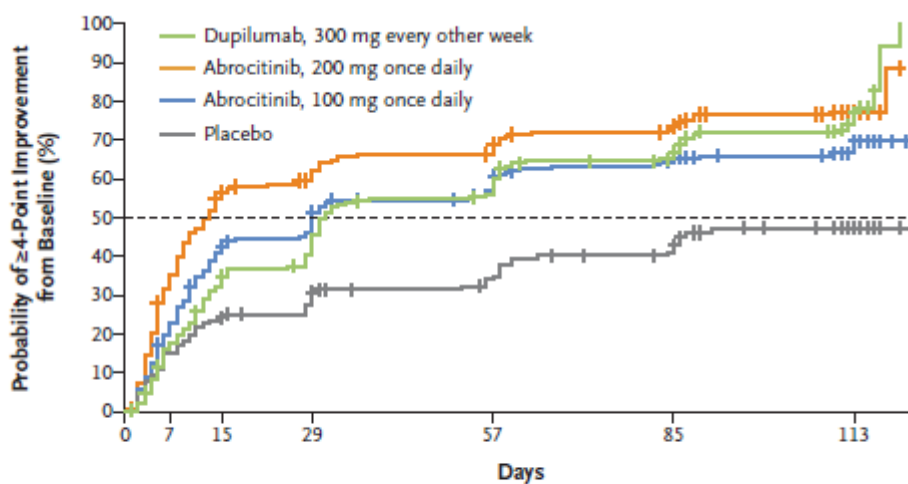
^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

W zakresie zmiany liczby punktów w skalach SCORAD oraz POEM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ABRO a DUPI niezależnie od stosowanej dawki ABRO.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: ABRO vs DUPI, badanie JADE COMPARE c.d.

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		DUPI		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD	200 mg	12 tyg.	226	-44,9 (bd)	241	-39,7 (bd)	-
	100 mg		238	-36,6 (bd)	242	-39,7 (bd)	-
Zmiana liczby punktów w skali POEM	200 mg		226	-12,6 (bd)	241	-10,8 (bd)	-
	100 mg		238	-9,6 (bd)	242	-10,8 (bd)	-



No. at Risk

Dupilumab, 300 mg every other week	240	199	160	137	99	73	42
Abrocitinib, 200 mg once daily	226	153	100	86	70	53	24
Abrocitinib, 100 mg once daily	236	187	137	122	93	74	44
Placebo	130	110	99	89	76	65	29

Ryc. 2. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi w zakresie świądu (poprawa o ≥ 4 pkt w skali PP-NRS względem początku badania) [Bieber 2021]

W publikacji Bieber 2021 przedstawiono także wyniki dotyczące mediany czasu do uzyskania odpowiedzi w zakresie świądu, rozumianej jako ≥ 4 punktowa poprawa w skali PP-NRS (Komentarz analityka Agencji: ze względu na brak w publikacji Bieber 2021 wartości SD dla przedstawionych wyników, nie było możliwości oszacowania MD dla tego punktu końcowego) względem początku badania. Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiły odpowiednio:

- ABRO 200 mg: 13 dni (95% CI: 10,0; 16,0);
- ABRO 100 mg: 29 dni (95% CI: 16,0; 56,0);
- DUPI: 31 dni (95% CI: 29,0; 57,0).

Jakość życia i punkty końcowe zorientowane na pacjentów (PRO)

Oceny jakości życia w badaniu JADE COMPARE dokonano przy wykorzystaniu skali DLQI. Zgodnie z danymi dotyczącymi najdłuższego okresu obserwacji (16 tyg.), zarówno w przypadku stosowania ABRO (200 mg), jak i DUPI ponad 80% pacjentów osiągnęło spadek wyniku w skali DLQI o ≥ 4 pkt. W przypadku obniżonej dawki ABRO (100 mg) dla najdłuższego okresu obserwacji odnotowano istotną statystycznie przewagę DUPI. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		DUPI		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt	200 mg	2 tyg.	221	175 (79,2)	232	157 (67,7)	1,82 (1,19; 2,78)	9 (6; 30)
	100 mg		227	153 (67,4)			0,99 (0,67; 1,46)	
	200 mg	12 tyg.	220	190 (86,4)	236	193 (81,8)	1,41 (0,85; 2,34)	-
	100 mg		229	171 (74,7)			0,66 (0,42; 1,02)	
	200 mg	16 tyg.	220	187 (85)	229	191 (83,4)	1,13 (0,68; 1,87)	-
	100 mg		227	169 (74,5)			0,58 (0,37; 0,92)	-12 (-69; -7)

W ramach oceny w skali HADS w domenach dotyczących lęku i depresji stosowanie zarówno ABRO, jak i DUPI wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem wyniku względem wartości początkowej, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących lęku i depresji w stosunku do wartości początkowej, okres obserwacji: 12 tyg.

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		DUPI		MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
Lęk (pkt)	200 mg	226	-1,6 (-2,0; -1,2)	241	-1,3 (-1,6; -0,9)	-0,2 (-0,8; 0,3)
	100 mg	238	-1,3 (-1,6; -0,9)			0,0 (-0,5; 0,5)
Depresja (pkt)	200 mg	226	-1,6 (-1,9; -1,2)	241	-1,4 (-1,7; -1,0)	0,3 (-0,8; 0,2)
	100 mg	238	-1,2 (-1,5; -0,8)			0,2 (-0,3; 0,7)

Ocenę zaburzeń snu w badaniu JADE COMPARE dokonano w oparciu o skale SCORAD i VAS. Obliczone przez autorów badania różnice średnich zmian między porównywanymi interwencjami były nieistotne statystycznie niezależnie od stosowanej dawki ABRO.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana wyniku w skali SCORAD, VAS – zaburzenia snu w stosunku do wartości początkowej okres obserwacji: 12 tyg.

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		DUPI		MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	200 mg	226	-72,2 (-81,7; -62,6)	241	-67,7 (-77,1; -58,3)	-4,4 (-17,8; 9,0)
	100 mg	238	-57,2 (-66,6; -47,8)			10,5 (-2,8; 23,8)

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli < 2 pkt w skali SCORAD i VAS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg: 68,4%, dla ramienia ABRO 100 mg: 52,8%, natomiast dla ramienia DUPI: 58,5%. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie jedynie dla dawki ABRO 200 mg (na granicy istotności), iloraz szans wynosił 1,54 (95% CI: 1,01; 2,32).

Tabela 18. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO vs DUPI

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		DUPI		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	200 mg	16 tyg.	196	134 (68,4)	195	114 (58,5)	1,54 (1,01; 2,32)	11 (6; 278)
	100 mg		199	105 (52,8)			0,79 (0,53; 1,18)	-

Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednie ABRO vs SoC (JADE COMPARE)

W ramach wszystkich przedstawionych w poniższej tabeli punktów końcowych obserwowano istotną statystycznie przewagę ABRO nad SoC, szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: ABRO vs SoC, badanie JADE COMPARE

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź EASI-75	200 mg	12 tyg.	219	154 (70,3)	129	35 (27,1)	6,36 (3,92; 10,33)	3 (2; 4)
	100 mg		235	138 (58,7)			3,82 (2,40; 6,10)	4 (3; 5)
	200 mg	16 tyg.	221**	157 (71,0)	124	38 (30,6)	5,55 (3,44; 8,97)	3 (3; 4)
	100 mg		229	138 (60,3)			3,43 (2,16; 5,46)	4 (3; 6)
Odpowiedź IGA (0,1)*	200 mg	12 tyg.	219	106 (48,4)	129	18 (14,0)	5,78 (3,29; 10,17)	3 (3; 5)
	100 mg		235	86 (36,6)			3,56 (2,02; 6,26)	5 (4; 8)
	200 mg	16 tyg.	221**	105 (47,5)	124	16 (12,9)	6,11 (3,39; 11,00)	3 (3; 4)
	100 mg		230	80 (34,8)			3,60 (1,99; 6,50)	5 (4; 8)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odpowiedź w zakresie świądu PP-NRS4	200 mg	2 tyg.	226	111 (49,1)	130	18 (13,8)	6,01 (3,42; 10,53)	3 (3; 4)
	100 mg		236	75 (31,8)			2,90 (1,64; 5,12)	6 (4; 12)
	200 mg	12 tyg.	217	137 (63,1)	121	35 (28,9)	4,21 (2,60; 6,80)	3 (3; 5)
	100 mg		221	105 (47,5)			2,22 (1,39; 3,57)	6 (4; 13)
Odpowiedź EASI-50	200 mg	12 tyg.	219	189 (86,3)	129	68 (52,7)	5,65 (3,37; 9,48)	3 (3; 5)
	100 mg		235	177 (75,3)			2,74 (1,74; 4,32)	5 (4; 9)
Odpowiedź EASI-90	200 mg	12 tyg.	219	101 (46,1)	129	13 (10,1)	7,64 (4,06; 14,37)	3 (3; 4)
	100 mg		235	86 (36,6)			5,15 (2,74; 9,69)	4 (3; 6)
Odpowiedź EASI-100	200 mg	12 tyg.	219	27 (12,3)	129	2 (1,6)	8,93 (2,09; 38,21)	10 (7; 19)
	100 mg		235	19 (8,1)			5,59 (1,28; 24,38)	16 (10; 60)
% pacjentów, u których	200 mg	12 tyg.	222	55 (24,8)	129	3 (2,3)	13,83 (4,23; 45,23)	5 (4; 7)

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM < 3 pkt	100 mg	16 tyg.	232	28 (12,1)	124	6 (4,8)	5,76 (1,72; 19,36)	11 (7; 25)
	200 mg		221	47 (21,3)			5,31 (2,20; 12,82)	7 (5; 11)
	100 mg		231	27 (11,7)			2,60 (1,04; 6,49)	15 (9; 214)
% pacjentów, u których osiągnęli ≥ 2 w skali PtGA #	200 mg		226 ^	71*(31,5)	131^	10*(7,3)	5,54 (2,74; 11,20)	5 (4; 7)
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 1 PSAAD #	200 mg		220	182 (82,7)	123	68 (55,3)	4,03 (2,42; 6,71)	4 (3; 6)
	100 mg		224	170 (75,9)			2,55 (1,59; 4,07)	5 (4; 10)
% pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 4 w skali NTIS #	200 mg	226 ^	145 (64,3)	131^	45 (34,4)	3,42 (2,18; 5,37)	4 (3; 6)	

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

** wg clinicaltrials N=219 [oszacowany OR: dla EASI-75: 1,25 (95% CI: 0,84; 1,85); dla IGA (0-1) , brak zmiany wnioskowania]

przedstawiono wyłącznie wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji

^ Populacja FAS – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: ABRO vs SoC, badanie JADE COMPARE c.d.

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	
Zmiana liczby punktów w skali SCORAD	200 mg	12 tyg.	226	-44,9 (bd)	241	-23,0 (bd)	-
	100 mg		238	-36,6 (bd)	131	-23,0 (bd)	-
Zmiana liczby punktów w skali POEM	200 mg		226	-12,6 (bd)	241	-5,1 (bd)	-
	100 mg		238	-9,6 (bd)	241	-5,1 (bd)	-

W publikacji Bieber 2021 przedstawiono także wyniki dotyczące mediany czasu do uzyskania odpowiedzi w zakresie świądu, rozumianej jako ≥ 4 punktowa poprawa w skali PP-NRS (Komentarz analityka Agencji: ze względu na brak w publikacji Bieber 2021 wartości SD dla przedstawionych wyników, nie było możliwości oszacowania MD dla tego punktu końcowego) względem początku badania (wyniki przedstawiono na ryc. 2. na str. 39. niniejszej AWA). Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiły odpowiednio:

- ABRO 200 mg: 13 dni (95% CI: 10,0; 16,0);
- ABRO 100 mg: 29 dni (95% CI: 16,0; 56,0);
- PLC: nie osiągnięto.

Jakość życia i punkty końcowe zorientowane na pacjentów (PRO)

Oceny jakości życia w badaniu JADE COMPARE dokonano przy wykorzystaniu skali DLQI. Niezależnie od dawki zarówno w 2., 12., jak i 16. tyg. obserwacji odnotowano istotną statystycznie przewagę ABRO nad SoC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
% pacjentów, u których odnotowano spadek liczby	200 mg	2 tyg.	221	175 (79,2)	123	61 (49,6)	3,87 (2,39; 6,25)	4 (3; 6)
	100 mg		227	153 (67,4)			2,10 (1,34; 3,29)	6 (4; 15)

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
punktów w skali DLQI \geq 4 pkt	200 mg	12 tyg.	220	190 (86,4)	124	70 (56,5)	4,89 (2,89; 8,25)	4 (3; 5)
	100 mg		229	171 (74,7)			2,27 (1,43; 3,61)	6 (4; 13)
	200 mg	16 tyg.	220	187 (85)	119	71 (59,7)	3,83 (2,28; 6,45)	4 (3; 7)
	100 mg		227	169 (74,5)			1,97 (1,23; 3,16)	7 (4; 23)

W ramach oceny w skali HADS w domenach dotyczących lęku i depresji stosowanie ABRO zarówno w dawce 200 mg, jak i 100 mg wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem wyniku względem wartości początkowej w porównaniu do SoC.

Ocenę zaburzeń snu w badaniu JADE COMPARE dokonano w oparciu o skale SCORAD i VAS. Obliczone przez autorów badania różnice średnich zmian wskazywało na istotną statystycznie przewagę ABRO nad SoC (niezależnie od stosowanej dawki ABRO).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zmiana wyniku w skalach: HADS, SCORAD, VAS, w stosunku do wartości początkowej, okres obserwacji: 12 tyg.

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		SoC		MD (95% CI)	
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)		
Skala HADS	Lęk (pkt)	200 mg	226	-1,6 (-2,0; -1,2)	131	-0,4 (-0,9; 0,1)	-1,2 (-1,8; 0,5)
		100 mg	238	-1,3 (-1,6; -0,9)			-0,7 (-1,4; -0,1)
	Depresja (pkt)	200 mg	226	-1,6 (-1,9; -1,2)	131	-0,3 (-0,7; 0,2)	-1,2 (-1,8; 0,5)
		100 mg	238	-1,2 (-1,5; -0,8)			-1,0 (-1,6; -0,4)
Zaburzenia snu (SCORAD, VAS)	200 mg	226	-72,2 (-81,7; -62,6)	131	-9,8 (-22,6; 2,9)	-62,3 (-78,3; -46,3)	
	100 mg	238	-57,2 (-66,6; -47,8)			-47,4 (-63,2; -31,5)	

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <2 pkt w skali SCORAD i VAS w 16 tygodniu trwania badania, wynosił dla ramienia ABRO 200 mg: 68,4%, dla ramienia ABRO 100 mg: 52,8%, natomiast dla ramienia SoC: 32,0%. Uzyskana różnica w wielkości efektu były istotne statystycznie na korzyść ABRO.

Tabela 23. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik <2 w skali SCORAD i VAS: ABRO vs SoC

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Okres obserwacji	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
% pacjentów, którzy osiągnęli <2 w SCORAD i VAS	200 mg	16 tyg.	196	134 (68,4)	97	31 (32,0)	4,60 (2,73; 7,76)	3 (3; 5)
	100 mg		199	105 (52,8)			2,38 (1,43; 3,96)	5 (4; 12)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie ABRO vs DUPI (JADE COMPARE)

Stosowanie ABRO w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z DUPI w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W badaniu JADE COMPARE nie odnotowano zgonów w żadnym z porównywanych ramion. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.8.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ABRO vs DUPI, badanie JADE COMPARE (okres obserwacji: 16 tyg.)

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		DUPI		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgon	200 mg	226	0 (0)	242	0 (0)	-	-
	100 mg	238	0			-	-
Przerwanie leczenia ogółem	200 mg	226	18 (8,0)	242	13 (10,1)	1,02 (0,52; 1,99)	-
	100 mg	238	21 (8,8)			1,14 (0,59; 2,17)	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs	200 mg	226	8 (3,5)	242	6 (2,5)	1,44 (0,49; 4,23)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			0,84 (0,25; 2,80)	-
Ciężkie AEs (SAE)	200 mg	226	2 (0,9)	242	2 (0,8)	1,07 (0,15; 7,67)	-
	100 mg	238	6 (2,5)			3,10 (0,62; 15,53)	-
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	226	4 (1,8)	242	2 (0,8)	2,16 (0,39; 11,92)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			2,58 (0,49; 13,40)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	200 mg	226	10 (4,4)	242	8 (3,3)	1,35 (0,52; 3,49)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			0,84 (0,25; 2,80)	-
AEs ogółem	200 mg	226	140 (61,9)	242	121 (50,0)	1,63 (1,13; 2,35)	9 (5; 34)
	100 mg	238	121 (50,8)			1,03 (0,72; 1,48)	-

Porównanie bezpośrednie ABRO vs SoC (JADE COMPARE)

Stosowanie ABRO w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z SoC w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W badaniu JADE COMPARE nie odnotowano zgonów w żadnym z porównywanych ramion. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.8.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ABRO vs SoC, badanie JADE COMPARE (okres obserwacji: 16 tyg.)

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgon	200 mg	226	0 (0)	131	0 (0)	-	-
	100 mg	238	0 (0)			-	-
Przerwanie leczenia ogółem	200 mg	226	18 (8,0)	131	14 (10,7)	0,72 (0,35; 1,51)	-
	100 mg	238	21 (8,8)			0,81 (0,40; 1,65)	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs	200 mg	226	8 (3,5)	131	5 (3,8)	0,92 (0,30; 2,89)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			0,54 (0,15; 1,90)	-
Ciężkie AEs (SAE)	200 mg	226	2 (0,9)	131	5 (3,8)	0,23 (0,04; 1,18)	-
	100 mg	238	6 (2,5)			0,65 (0,20; 2,18)	-

Punkt końcowy	Dawka ABRO	ABRO		SoC		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	226	4 (1,8)	131	3 (2,3)	0,77 (0,17; 3,49)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			0,92 (0,22; 3,89)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	200 mg	226	10 (4,4)	131	5 (3,8)	1,17 (0,39; 3,49)	-
	100 mg	238	5 (2,1)			0,54 (0,15; 1,90)	-
AEs ogółem	200 mg	226	140 (61,9)	131	70 (53,4)	1,42 (0,92; 2,19)	9 (5; 34)
	100 mg	238	121 (50,8)			0,90 (0,59; 1,38)	-

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji

Do badania JADE EXTEND włączano pacjentów, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach klinicznych dla abrocycynibu tj.: JADE COMPARE, JADE MONO-1 i JADE MONO-2. Kryteriami włączenia były umiarkowana do ciężkiej postać AZS (BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16), z udokumentowaną niedawną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne terapią miejscową lub konieczność zastosowania leczenia ogólnego. Łącznie w badaniu wzięło udział 1 116 pacjentów. Odpowiednio 521 oraz 595 pacjentów zostało przydzielonych do terapii ABRO w dawce 200 mg oraz 100 mg.

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 12, 16, 24, 36 i 48 tygodniu trwania badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.2.

Tabela 26. Wyniki przedłużonej analizy skuteczności: ABRO, 48. tyg. obserwacji, badanie JADE EXTEND

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Sposób oceny wyników	N	n(%)
IGA (0-1)	200 mg	NRI	332	131 (39,5)
		Wartość rzeczywista	250	131 (52,4)
	100 mg	NRI	388	113 (29,1)
		Wartość rzeczywista	287	113 (39,4)
EASI-75	200 mg	NRI	334	206 (61,7)
		Wartość rzeczywista	252	206 (81,7)
	100 mg	NRI	390	193 (49,5)
		Wartość rzeczywista	289	193 (66,8)
EASI-90	200 mg	NRI	334	136 (40,7)
		Wartość rzeczywista	252	136 (54)
	100 mg	NRI	390	114 (29,2)
		Wartość rzeczywista	289	114 (39,4)

PP-NRS-4	200 mg	NRI	328	167 (50,9)
		Wartość rzeczywista	246	167 (67,9)
	100 mg	NRI	380	143 (37,6)
		Wartość rzeczywista	280	143 (51,1)

W celu oceny punktów końcowych w postaci danych dychotomicznych w przypadku utraty pacjenta z okresu leczenia założono finalnie, iż pacjent nie odpowiedział na leczenie (ang. non-responder imputation – NRI).

Ponad połowa pacjentów leczonych abrocytynibem, którzy osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12. tygodniu, utrzymała tę odpowiedź długoterminowo, do 48 tygodnia niezależnie od dawki ABRO.

Tabela 27. Wyniki przedłużonej analizy skuteczności dla 48. tyg. obserwacji u pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności w 12 tygodniu, badanie JADE EXTEND

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Sposób oceny wyników	N	n(%)
IGA (0-1)	200 mg	NRI	136	78 (57,4)
		Wartość rzeczywista	112	78 (69,6)*
	100 mg	NRI	92	49 (53,3)
		Wartość rzeczywista	82	49 (59,8)*
EASI-75	200 mg	NRI	208	147 (70,7)
		Wartość rzeczywista	169	147 (87)*
	100 mg	NRI	153	106 (69,3)
		Wartość rzeczywista	134	106 (79,1)*
PP-NRS-4	200 mg	NRI	168	116 (69)
		Wartość rzeczywista	140	116 (82,9)*
	100 mg	NRI	122	63 (51,6)
		Wartość rzeczywista	101	63 (62,4)*

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy nie osiągnęli punktów końcowych dotyczących skuteczności w 12 tygodniu leczenia.

Tabela 28. Wyniki przedłużonej analizy skuteczności dla 48. tyg. obserwacji u pacjentów, którzy nie osiągnęli punktów końcowych dotyczących skuteczności w 12 tygodniu, badanie JADE EXTEND

Punkt końcowy	Dawka ABRO	Sposób oceny wyników	N	n(%)
IGA (0-1)	200 mg	NRI	172	47 (27,3)
		Wartość rzeczywista	124	47 (37,9)*
	100 mg	NRI	224	49 (21,9)
		Wartość rzeczywista	161	49 (30,4)*
EASI-75	200 mg	NRI	101	48 (47,5)
		Wartość rzeczywista	68	48 (70,6)*
	100 mg	NRI	165	58 (35,2)
		Wartość rzeczywista	111	58 (52,3)*
PP-NRS-4	200 mg	NRI	101	31 (30,7)
		Wartość rzeczywista	70	31 (44,3)*
	100 mg	NRI	142	38 (26,8)
		Wartość rzeczywista	99	38 (38,4)*

Skuteczność ABRO vs UPA oraz ABRO vs BARI

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ABRO z UPA oraz ABRO z BARI, wnioskodawca przedstawił wyniki 3 przeglądów systematycznych z 2022 roku, w których dokonano pośredniego porównania ww. porównań (Drucker 2022, Silverberg 2022, Wan 2022).

Drucker 2022

Celem przeglądu systematycznego Drucker 2022 było dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowego leczenia immunomodulującego pacjentów z AZS. W ramach syntezy wyników przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA). Do badania włączano pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią AZS (młodzież oraz dorośli). Do przeglądu włączano badania RCT, w których interwencja została zdefiniowana jako ABRO, BARI, UPA lub inne (nie będące przedmiotem analizy), komparatorem było PLC. Minimalny czas leczenia został określony jako 8 tyg, (min 2 dawki leku). Łącznie zidentyfikowano 60 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

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. W przypadku ABRO w dawce 100 mg nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami z wyjątkiem porównania z BARI w dawce 2 mg w zakresie zmiany w skali EASI, gdzie odnotowaną istotną statystycznie przewagę ABRO.

W przypadku porównania z UPA, dla dawki ABRO 200 mg nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami, natomiast w przypadku dawki 100 mg obserwowano istotną statystycznie przewagę UPA w ocenie w skalach EASI, POEM oraz PP-NRS.

W przypadku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami.

Tabela 29 Wyniki analizy pośredniej, w oparciu o NMA (Drucker 2022)

Interwencja/porównanie	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg
EASI zmiana 16 tyg, wartość MD (95% CI)		
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	2,3 (0,1; 4,7)**	-2,0 (-4,3; 0,3)
UPA 30 mg	4,9 (2,6; 7,2) **	0,6 (-1,7; 2,9)
POEM, zmiana 16 tyg., wartość MD (95% CI)		
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	5,6 (1,5; 10) **	2,4 (-1,7; 6,7)
DLQI, zmiana 16 tyg., wartość MD (95% CI)		
BARI 2 mg	-1,1 (-2,4; 0,1)	-3,2 (-4,5; -2)
BARI 4 mg	0,1 (-1,2; 1,4)	-1,9 (-3,3; -0,6)
PP-NRS, zmiana 16 tyg., wartość OR (95% CI)		
BARI 2 mg	-0,3 (-0,9; 0,4)	-1,1 (-1,8; -0,4)
BARI 4 mg	0,1 (-0,6; 0,9)	-0,7 (-1,4; 0)
UPA 15 mg	0,8 (0,2; 1,5)**	0 (-0,7; 0,7)
UPA 30 mg	1,8 (1,1; 2,5)**	1 (0,3; 1,7)**
Utrata z badania z powodu AEs, 16 tyg., wartość OR (95% CI)		

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)
Ciężkie AEs, 16 tyg., wartość OR (95% CI)		
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)

Silverberg 2022

Celem przeglądu systematycznego Silverberg 2022 było dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ABRO, BARI oraz UPA stosowanych w monoterapii u pacjentów z AZS. W ramach syntezy wyników przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA). Do badania włączano pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią AZS (młodzież oraz dorośli). Do przeglądu włączano badania RCT, w których interwencja została zdefiniowana jako ABRO, BARI albo UPA w monoterapii, komparatorem było PLC w monoterapii. 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.

W przypadku porównania ABRO w dawce 200 mg vs UPA wyższe współczynniki SUCRA odnotowano dla UPA (niezależnie od dawki) dla wszystkich punktów końcowych (najwyższe prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności UPA, w porównaniu do pozostałych komparatów).

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.

Tabela 30 Wyniki analizy pośredniej dla parametrów OR (95% CI) wraz ze współczynnikiem SUCRA w oparciu o NMA model fixed effect [Silverberg 2022]

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	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
EASI-90					
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	-	-
IGA 0-1					
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	-	-
ΔNRS≥4					
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

Wan 2022

Celem przeglądu systematycznego Wan 2022 było dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ABRO, BARI oraz UPA stosowanych w monoterapii u pacjentów z AZS. W ramach syntezy wyników przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA). Do badania włączano pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią AZS (młodzież oraz dorośli). Do przeglądu włączano badania RCT, w których interwencja została zdefiniowana jako ABRO, BARI albo UPA w monoterapii, komparatorem było PLC w monoterapii. Łącznie zidentyfikowano 10 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 8 pracach spełniających kryteria włączenia do analizy: Gooderham 2019, MONO-1, MONO-2, Bieber 2022, Simpson 2020, Simpson 2021, Guttman-Yassky 2020, Guttman-Yassky 2021).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, iż zastosowanie ABRO w dawce 200 mg cechuje się lepszą skutecznością w zakresie IGA oraz EASI niż BARI. Dla porównania ABRO w dawce 100 mg vs BARI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W przypadku porównania ABRO z UPA, wykazano istotną statystycznie przewagę UPA z wyjątkiem porównań ABRO w dawce 200 mg vs UPA w dawce 15 mg.

W przypadku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31 Wyniki analizy pośredniej dla parametrów EASI-75, IGA (0-1) oraz TEAEs, wartość OR (95% CI) w oparciu o NMA [Wan 2022]

Interwencja/porównanie	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg
IGA 0,1		
BARI 2 mg	0,88 (0,45; 1,69)	0,49 (0,25; 0,98)
BARI 4 mg	1,09 (0,53; 2,15)	0,61 (0,31; 1,21)
UPA 15 mg	2,85 (1,55; 5,11)	1,64 (0,87; 2,90)
UPA 30 mg	5,02 (2,75; 9,34)	2,84 (1,58; 5,35)
EASI-75		
BARI 2 mg	0,75 (0,44; 1,34)	0,39 (0,22; 0,68)
BARI 4 mg	0,86 (0,48; 1,57)	0,45 (0,25; 0,79)
UPA 15 mg	2,38 (1,51; 4,09)	1,24 (0,76; 2,02)
UPA 30 mg	4,21 (2,59; 6,99)	2,19 (1,32; 3,54)
TEAEs		
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)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL (ostatnia aktualizacja 11.10.2022 r.)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cibinqo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ABRO należy ból głowy.

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%).

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA / WHO / UMC

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach FDA, EMA, WHO UMC i URPL, w wyniku którego nie odnalazł żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ABRO. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikująco-aktualizujące dnia 2 listopada 2022 r. w ramach którego nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Bezpieczeństwo na podstawie wybranych analiz zbiorczych (Simpson 2021)

„Zidentyfikowano jedną dodatkową pracę (Simpson 2021) 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 2 856 pacjentów leczonych abrocytynibem (1 971 – dawką 200 mg i 885 – dawką 100 mg) oraz 1 540 osób z grupy kontrolnej (590, 608 i 342 pacjentów odpowiednio w grupach 200 mg, 100 mg

i placebo). Spośród 2 856 pacjentów w kohorcie leczonej abrocytynibem, 1 248 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)".

Tabela 32. Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa (Simpson 2021)

Punkt końcowy	Abrocytynib 200 mg N = 590	Abrocytynib 100 mg N=608	Placebo N=342
	n (%)	n (%)	n (%)
Liczba zdarzeń niepożądanych	921	816	360
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	403 (68,3)	371 (61)	188 (55)
Pacjenci z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi	11 (1,9)	19 (3,1)	11 (3,2)
Pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi	19 (3,2)	29 (4,8)	20 (5,8)
Zgon	2 (0,3)	1 (0,2)	0

Szczegółowe wyniki zbiorczej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz.9.5.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL przeprowadzono porównanie ABRO vs DUPI oraz vs PLC na podstawie wyników badań bezpośrednich (badanie główne: JADE COMPARE). Dla ABRO w dawce 200 mg nie wykazano istotnej statystycznie przewagi nad DUPI w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych (przewaga była istotna jedynie dla 12 tyg obserwacji). W przypadku porównania z SoC nad pierwszorzędowymi i większością drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Należy mieć na uwadze, iż wyniki porównania ABRO w dawce 100 mg vs DUPI wskazywały na brak istotnych różnic w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oraz większości drugorzędowych punktów końcowych, natomiast należy zwrócić uwagę, iż w przypadku odsetka pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali DLQI ≥ 4 pkt odnotowaną istotną statystycznie przewagę DUPI nad ABRO.

Stosowanie ABRO w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z DUPI w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Wyniki przedstawionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych z metaanalizami są zbieżne z wynikami RCT przedstawionych w niniejszej AWA. Autorzy przeglądów systematycznych wskazują na wysoką skuteczność ABRO w dawce 200 mg. Wykazywano istotną przewagę nad SoC, a w przypadku porównań z DUPI na istotną statystycznie korzyść w części punktów końcowych lub brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Wyniki przedstawionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych dotyczących porównania ABRO vs BARI oraz ABRO vs UPA wskazywały na istotną statystycznie przewagę UPA. Natomiast w przypadku porównania z BARI dla ABRO w dawce 200 mg obserwowano istotną przewagę ABRO nad BARI, w przypadku dawki ABRO wynoszącej 100 mg dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną (AE) wnioskodawcy przeprowadzono w celu „oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii abrocycynibem:

- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 50 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 100 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 200 mg, 28 tabl.

w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorami dla abrocycynibu jest dupilumab w ciężkiej postaci AZS oraz SoC⁵ (terapia standardowa, ang. standard of care) w umiarkowanej postaci AZS.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Przyjęto dożywni horyzont czasowy, wynoszący 62 lata. „W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy równy okresowi obserwacji w badaniach (tj. 1 roku, przy założeniu, że 48 tygodni obserwacji w badaniu odpowiada 52 tygodniom).” Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis, CCA).

AE przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 365. Wykorzystano model hybrydowy, który składa się z drzewa decyzyjnego określającego wyniki krótkoterminowe (do 52 tygodnia), po którym następuje kohortowy model Markowa określający wyniki długoterminowe (powyżej 52 tygodnia). Model został dostosowany do warunków polskich w zakresie danych kosztowych.

„Pacjenci wchodzą do modelu poprzez drzewo decyzyjne, gdzie otrzymują abrocycynib lub jeden z komparatorów (SoC, dupilumab). Odpowiedź na leczenie jest następnie oceniana po 16 tygodniach, zgodnie z definicją adekwatnej odpowiedzi (tj. uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem EASI oraz uzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych). (...) Jeśli u pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie i nie przerwał on leczenia, kontynuuje on otrzymywanie tej samej interwencji do 52. tygodnia, kiedy to ponownie oceniana jest odpowiedź na leczenie. (...) Po 52 tygodniach pacjenci wchodzą do modelu Markowa, który składa się z trzech stanów:

- utrzymanie aktywnej terapii (abrocycynib, dupilumab),
- kolejne leczenie (SoC),
- zgon – stan terminalny”.

Na początku modelu Markowa pacjent znajduje się w danym stanie w zależności od odpowiedzi na aktywne leczenie w ciągu poprzednich 52 tyg. „Jeśli pacjent odpowiedział na leczenie w 16. tygodniu i utrzymał odpowiedź do 52. tygodnia, jest klasyfikowany jako osoba odpowiadająca na leczenie (responders) i otrzymuje interwencję w każdym kolejnym cyklu, aż do utraty odpowiedzi, przerwania leczenia lub zgonu. Natomiast:

- Jeżeli w 16. tygodniu nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, pacjent jest klasyfikowany jako nieodpowiadający na leczenie (non-responders) i przechodzi do kolejnego leczenia (SoC).

⁵ „Terapia standardowa obejmuje zastosowanie leczenia miejscowego, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nier refundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny”

- Jeżeli u pacjenta wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu, ale przerwał on leczenie przed upływem 52 tygodni (...) pacjent otrzymuje leczenie standardowe (SoC) przez pozostały czas w modelu. Dla uproszczenia przyjmuje się, że przerwanie leczenia następuje w połowie odstępu między 16 a 52 tygodniem (tj. w tygodniu 32).
- Jeżeli odpowiedź uzyskano w tygodniu 16., ale utracono ją przed tygodniem 52 (...) pacjenci są klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie i otrzymują leczenie standardowe. Podobnie jak w przypadku przerwania leczenia, przyjmuje się, że utrata odpowiedzi na leczenie występuje średnio w połowie odstępu między punktami czasowymi (tj. w tygodniu 32).

Pacjenci, którym nadal podaje się abrocycynib lub technologię alternatywną (dupilumab, SoC) po pierwszych 52 tygodniach leczenia, są leczeni tym produktem w sposób ciągły, aż do utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia. Kiedy to nastąpi, pacjenci przechodzą na leczenie standardowe, które otrzymują aż do śmierci.”

Długość jednego cyklu w modelu Markova wnioskodawcy wynosi 6 miesięcy. W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu. Współczynnik compliance przyjęto na poziomie 100%.

Dodatkowo, w związku z objęciem refundacją w Polsce (po dacie złożenia wniosku) upadacytynibu oraz baricytynibu w leczeniu chorych z AZS, w ramach przekazanych uzupełnień, na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił „zestawienie efektów zdrowotnych oraz wyników ekonomicznych w oparciu o najnowsze zidentyfikowane przeglądy systematyczne oraz analizy ekonomiczne” dla porównania wnioskowanej technologii z upadacytynibem i baricytynibem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa ABRO vs DUPI i SoC w analizie podstawowej CUA zaczerpnięto z badania JADE COMPARE (Bieber 2021) uwzględnionego w AKL wnioskodawcy oraz z danych uzyskanych od Podmiotu Odpowiedzialnego (Pfizer, data on file). Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności wykorzystane w modelu obejmują czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu i 52 tygodniu (drzewo decyzyjne), roczną utratę odpowiedzi na leczenie (model Markowa) oraz przerwanie leczenia zarówno w roku rozpoczęcia leczenia, jak i w każdym kolejnym roku (drzewo decyzyjne i model Markowa).

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt ABRO,
- koszt DUPI,
- koszt SoC: uwzględniono stosowanie emolientów, dermokosmetyków, miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS w postaci maści lub lotionu, aerozolu czy kremu) oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) – takrolimusu na podstawie raportu Jahnz-Różyk 2021,
- koszt podania/wydania leku w ramach programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego,
- koszt monitorowania poza programem lekowym,
- pozostałe koszty (wizyta u lekarza rodzinnego, wizyta na oddziale ratunkowym, hospitalizacja).

Wnioskodawca zaznaczył, że „Biorąc pod uwagę trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (tj. koszty transportu chorego, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ) nie przedstawiono kosztów pośrednich. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.”

Ponadto, wnioskodawca nie uwzględnił dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych ze względu na dobry ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz zaznaczył, że „Ponieważ pacjenci zarówno w ramieniu abrocytynibu jak i komparatorów (DUPI, SoC) stosują leczenie skojarzone z SoC w analizie przyjęto, że z SoC nie wiąże się żaden koszt z perspektywy płatnika, co odzwierciedla założenie, że takie wydatki są podobne niezależnie od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące).”

W AE wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazał, iż „W katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe nie ma dostępnego świadczenia dotyczącego kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności w przypadku programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy zastosowano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Simpson 2017, dla dupilumabu, oparte na danych EQ-5D-3L zebranych z badań klinicznych SOLO 1 i SOLO 2. Wnioskodawca zaznaczył, że nie wykorzystano „(...) danych EQ-5D zebranych w ramach programu badań JADE ze względu na zastosowanie rygorystycznych kryteriów wykluczenia dotyczących wyjściowych stanów zdrowia psychicznego (np. depresji klinicznej), które nie zostały w podobny sposób zastosowane w badaniach z udziałem dupilumabu.” Alternatywne zmiany wartości użyteczności w zależności od leczenia i odpowiedzi na leczenie, na podstawie badania JADE zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 33. Wybrane założenia i koszty w analizie podstawowej wnioskodawcy – podsumowanie

Parametr	Wartość	Źródło / założenie
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	38 lat	JADE COMPARE (Bieber 2021)
Odsetek mężczyzn	50 %	
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	ABRO i SoC: 8 tyg. DUPI: 16 tyg.	JADE COMPARE (Bieber 2021)

Parametr	Wartość	Źródło / założenie
Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI \geq 4) w 16 tyg.	ABRO (100 mg): █████ ABRO (200 mg): █████ DUPI (300 mg): █████ SoC: █████	JADE COMPARE (NMA przeprowadzona przez Podmiot Odpowiedzialny) dla DUPI: JADE COMPARE, LIBERTY AD CHRONOS/CAFÉ (NMA przeprowadzona przez Podmiot Odpowiedzialny)
Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI \geq 4) po 52 tyg. (wśród pacjentów z odpowiedzią w 16 tyg.)	ABRO (100 mg): █████ ABRO (200 mg): █████ DUPI (300 mg): █████ SoC: █████	dla ABRO: JADE EXTEND ad-hoc analysis dla DUPI i SoC: LIBERTY AD CHRONOS
Zanikanie odpowiedzi na leczenie	Linijowe	Założenie wnioskodawcy
Odsetek przerwania leczenia 16-52 tygodni	ABRO, DUPI: 6,9% SoC: 0%	JADE EXTEND
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	ABRO, DUPI: 6,3% SoC: 0%	LIBERTY AD SOLO
Użyteczności stanów zdrowia		
Wartość początkowa użyteczności EQ-5D 3L	0,6156	Obliczona przez wnioskodawcę (średnia ważona dla PLC (N=460), DUPI 300 mg QW (N=462) i dupilumabu 300 mg Q2W (N=457), która wynosiła odpowiednio 0,611, 0,607 i 0,629) na podstawie Simpson 2017
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po leczeniu SoC u osób odpowiadających na leczenie	0,8620	Obliczona przez wnioskodawcę (w oparciu o wartość wyjściową (0,611) + LSM 0,251 z ramienia PLC) na podstawie Simpson 2017
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po leczeniu SoC u osób nie odpowiadających na leczenie	0,6084	Obliczona przez wnioskodawcę (średnia ważona dla pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie DUPI w dawce 300 mg QW (N=232) (0,8690) i DUPI w dawce 300 mg Q2W (N=218) (0,8860)) na podstawie Simpson 2017
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po leczeniu aktywnym. U osób odpowiadających na leczenie	0,8772	Obliczona przez wnioskodawcę (w oparciu o wartość wyjściową (0,611) + LSM 0,251 z ramienia PLC) na podstawie Simpson 2017
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po leczeniu aktywnym. U osób nie odpowiadających na leczenie	0,7777	Obliczona przez wnioskodawcę (średnia ważona dla pacjentów niereagujących na leczenie DUPI w dawce 300 mg QW (N=230) (0,7585) i DUPI w dawce 300 mg Q2W (N=239) (0,7961)) na podstawie Simpson 2017
Parametry kosztowe		
Koszt ABRO, CZN za opakowanie	50 mg á 28 tabl.: █████ (█████) 100 mg á 28, tabl.: █████ (█████) 200 mg á 28, tabl.: █████ (█████)	Dane wnioskodawcy
Koszt DUPI, CZN za opakowanie	300 mg; 2 amp.-strzyk.: 4 523,08 PLN	Obwieszczenie MZ z 22.08.2022 r.)
Roczny koszt SoC**	2 029,44 PLN (postać umiarkowana), 2 744,70 PLN (ciężka postać)	Obwieszczenie MZ z 22.08.2022 r., portal Medycyna Praktyczna, dane z apteki internetowej, publikacja Atopia Jesień 2021
Koszty kwalifikacji do PL	0 PLN	Założenie wnioskodawcy na podstawie: Zarządzenia Prezesa NFZ. Nr 119/2022/DGL

Parametr	Wartość	Źródło / założenie
Koszt podania/wydania leku w ramach PL	108,16 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2022/DG; świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe
Roczny koszt podania/wydania leku w ramach PL*	432,64 PLN dla ABRO 1 297,92 PLN dla DUPI	
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL	358 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DG; świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” (5.08.08.0000164) z Katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych)
Koszt monitorowania poza PL***	44 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 61/2022/DSOZ W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011); opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę
Pozostałe koszty (wizyta u lekarza rodzinnego, wizyta na oddziale ratunkowym, hospitalizacja)^	1 949 PLN (średnie zużycie: 0,25 dla pacjentów odpowiadających na leczenie; 0,75 dla nieodpowiadających na leczenie)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ Grupa J39 Duże choroby dermatologiczne (kod produktu 5.51.01.0009039), Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 125/2022/DSM, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 64/2022/DSOZ, opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę

* koszty podania/wydania ABRO (podanie doustne): założono, że pacjent będzie przyjmował lek samodzielnie, a lek będzie wydawany podczas wizyt kontrolnych, koszty podania/wydania DUPI (podanie podskórne): założono, że „pacjenci zakwalifikowani przez lekarzy specjalistów, będą zgłaszać się do placówek wykonujących zastrzyki 1 raz w miesiącu (12 razy w roku), a pozostałe podania zostaną przeprowadzone samodzielnie w domu”;

** w AE wnioskodawca w ramach SoC uwzględnił poszczególne grupy preparatów: emolienty (Dermedic Linum Emolient, Avene XeraCalm A.D), dermokosmetyki wg rankingu PTCA (Bioderma AtodermIntensive Baume, Dexeryl krem, Avene XeraCalm A.D, Mediderm Krem, La Roche Posay Lipikar AP+M, Aderma Exomega Control), takrolimus (Dermipic maść, Protopic maść), mGKS (Cutivate, maść, Hydrocortisonum AFP krem, Elitasone, maść, Momecutan, maść, Momecutan Fettcreme krem). Uwzględnione ceny poszczególnych preparatów wskazano w tabeli nr 16 w AE wnioskodawcy.

*** dotyczy pacjentów przyjmujących SoC: chorzy wyłączeni z programu z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie ABRO lub DUPI oraz pacjenci oczekujący na włączenie do PL

^ Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów za wizytę u lekarza rodzinnego, tłumacząc, że „Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane”. Zaznaczył także, że „Ze względu na zasadę rozliczania świadczeń w SOR w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty na oddziale ratunkowym, jako kosztów nieistotnych.”

W celu przeprowadzenia porównania ABRO względem UPA oraz względem BARI, przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. W jego wyniku odnaleziono raport ICER 2021, „w którym przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej porównującej opłacalność zastosowania inhibitorów kinazy janusowej, JAK (abrocytynib, baricytynib, upadacytynib) 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”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej CUA: ABRO vs SoC w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji z umiarkowaną postacią AZS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABRO	SoC	ABRO	SoC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABRO	SoC	ABRO	SoC
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN /QALY]				

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej CUA: ABRO vs DUPI w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji z ciężką postacią AZS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABRO	DUPI	ABRO	DUPI
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN /QALY]				

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji, opisane w rozdz. 1.8. AE wnioskodawcy.

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych ABRO vs UPA i ABRO vs BARI (na podstawie ICER 2021)

Wnioskodawca, w ramach przekazanych uzupełnień, w tabelach poniżej przedstawił „otrzymane wyniki dla uwzględnionych terapii w porównaniu ze standardową opieką i dupilumabem, mierzone za pomocą QALY.

⁶ 175 926 zł / 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)†
Abrocicynib*	\$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	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)†
Abrocicynib*	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
Abrocicynib*	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
Abrocicynib*	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
Abrocicynib*	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 abrocicynib jest technologią o najwyższym współczynniku QALY (3,59 QALY w ciągu 5 lat) w porównaniu do upadacynibu (3,51) i baricycynibu (3,23 QALY)".

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca zaznaczył, iż

Jednak wartości progowe dla opakowań 50 i 100 mg zostały policzone w trakcie obowiązywania progu opłacalności równego 165 758 PLN. Załączony model wnioskodawcy nie umożliwia obliczenia ceny progowej dla opakowań 50 i 100 mg dla aktualnego progu opłacalności.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższość ABRO nad technologią dotychczas refundowaną (DUPI) dla części wnioskowanej populacji (tj. subpopulacji pacjentów z AZS o ciężkim nasileniu). Dla subpopulacji z AZS o umiarkowanym nasileniu aktualnie nie ma refundowanego żadnego aktywnego leczenia, a jedynym komparatorem dla tej grupy pacjentów jest SoC. W związku z czym, dla porównania ABRO vs SoC w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji (ponadto dla porównania ABRO vs SoC wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w badaniu RCT).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i według wnioskodawcy mają potencjalnie największy wpływ na wyniki oszacowań.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	Perspektywa wspólna ICUR [PLN/QALY]
Postać umiarkowana		
Analiza podstawowa		
Brak dyskontowania		
Horyzont czasowy: 52 tyg.		
Horyzont czasowy: 5 lat		
Horyzont czasowy: 10 lat		
Abrocycynib 100 mg		
Abrocycynib w monoterapii		
EASI 50		
EASI 75		
Zanikanie efektu – stała szybkość		
Zanikanie efektu – zależne od czasu		
Użyteczność – JADE MONO		
Użyteczność – JADE COMPARE		
Brak korekty wieku		

Postać ciężka		
Analiza podstawowa		
Brak dyskontowania		
Horyzont czasowy: 52 tyg.		
Horyzont czasowy: 5 lat		
Horyzont czasowy: 10 lat		
Abrocytynib 100 mg		
Abrocytynib w monoterapii		
EASI 50		
EASI 75		
Zanikanie efektu – stała szybkość		
Zanikanie efektu – zależne od czasu		
Użyteczność – JADE MONO		
Użyteczność – JADE COMPARE		
Brak korekty wieku		

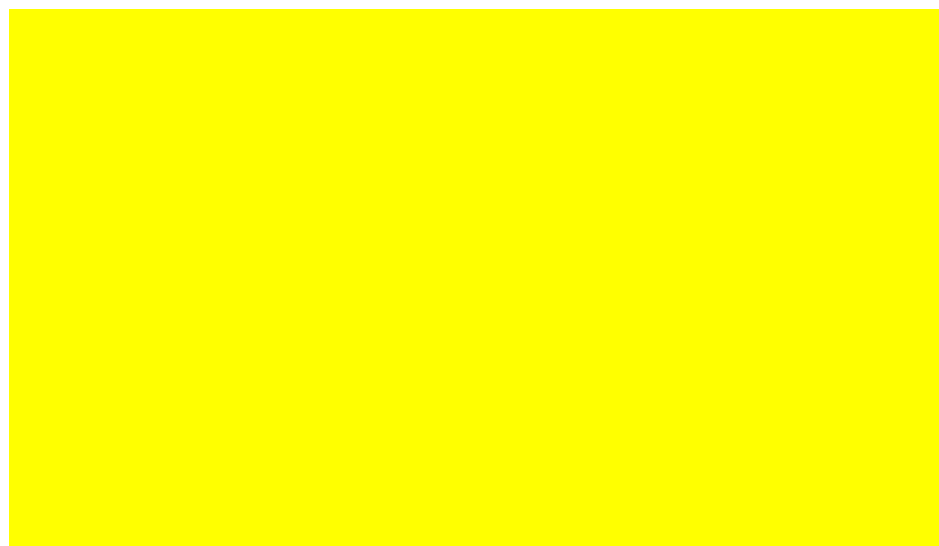
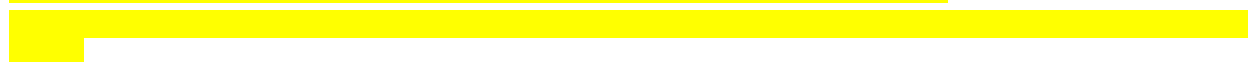
W przypadku umiarkowanej postaci AZS dla porównania ABRO vs SoC, wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wykazały

W przypadku ciężkiej postaci AZS dla porównania ABRO vs DUPI z perspektywy NFZ

Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy wspólnej mają:

Analiza probabilistyczna z perspektywy NFZ

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii ABRO w porównaniu z SoC w populacji z umiarkowaną postacią AZS, przy założonym progu opłacalności . Natomiast, prawdopodobieństwo opłacalności terapii ABRO w porównaniu z DUPI w populacji z ciężką postacią AZS



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy [redacted] z perspektywy NFZ znajdują się w rozdz. 1.9.3.2. AE wnioskodawcy. Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku, w AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie ekonomiczne dla ABRO względem SoC w populacji z postacią umiarkowaną AZS oraz DUPI w populacji z postacią ciężką AZS. Należy jednak zauważyć,

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>że w trakcie prac nad niniejszą AWA zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2022 r., zgodnie z którym od 01.11.2022 r. w ramach programu lekowego B.124 w leczeniu ciężkiej postaci AZS ze środków publicznych finansowane są, poza DUPI także: upadacytnib i baricytnib (patrz też rozdz. 3.1.2.3. i 3.7. niniejszej AWA). Wnioskodawca, w ramach przekazanych uzupełnień, przedstawił wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównań: ABRO vs UPA i ABRO vs BARI, zaczerpnięte z odnalezionej analizy ICER 2021.</p> <p>Ponadto, wnioskodawca założył, że SoC jest komparatorem dla ABRO tylko w postaci umiarkowanej, jednak zdaniem analityków Agencji powinien być rozpatrzony także w postaci ciężkiej u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, a spełniają pozostałe kryteria programu lekowego (patrz rozdz. 3.7 niniejszej AWA).</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania z SoC oraz DUPI zastosowano analizę kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Uwzględniono wartości użyteczności odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	W ramach CUA przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości z perspektywy wspólnej w formie załącznika, bez omówienia jej wyników (patrz rozdz. 2.6. AE wnioskodawcy). Ponadto, załączony model nie daje możliwości obliczenia wyników dla wariantu zakładającego dawkowanie abrocycytnibu: 100 mg.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 1.10.1. AE wnioskodawcy):

- „Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (...). Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego uzyskanie odpowiedzi na zastosowaną terapię aktywną (abrocycytnib, dupilumab) stwierdza się u pacjenta, u którego nastąpiła poprawa wskaźnika EASI o co najmniej 50% (EASI 50) wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji. W publikacji do głównego badania klinicznego nie przedstawiono wyników dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako uzyskanie odpowiedzi EASI 50% z jednoczesną poprawą DLQI o min. 4 punkty. W tej sytuacji na potrzebę przeprowadzanej analizy ekonomicznej wartości te zostały zaczerpnięte z modelu korporacyjnego CEM (data on file) (...).”
- „Strukturalnie model CEM nie jest przystosowany do jednoznacznego modelowania występowania zaostrzeń i zakłada, że zmienny charakter AZS znajduje odzwierciedlenie w użytecznościach i wykorzystanych zasobach medycznych. Z dokonanego przeglądu ocen Agencji HTA dotyczących dupilumabu wynika, że nie powinno to stanowić istotnego ograniczenia analizy.”

- „Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących kolejnych linii leczenia AZS w modelu założono, że pacjenci, którzy zaprzestają aktywnego leczenia, otrzymują leczenie standardowe. Określenie skuteczności terapii sekwencyjnej wiązałoby się z przyjęciem wielu założeń, które aktualnie nie znajdują potwierdzenia w dowodach klinicznych, co stanowiłoby znaczne ograniczenie analizy.”
- „Nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających skuteczność terapii w długim okresie obserwacji, z tego względu z uwagi na brak danych dotyczących trwałości odpowiedzi na leczenie AZS po 52 tygodniach w modelu przyjęto założenie, że osłabienie efektu leczenia aktywnego będzie następowało liniowo (...)”
- „Nie zidentyfikowano użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia dla polskiej populacji. W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności przedstawione w publikacji Simpson 2017 (...)”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zdaniem analityków Agencji dla porównania ABRO z SoC oraz DUPI wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego RCT dla ABRO w dawce 100 mg oraz 200 mg dziennie oraz DUPI w dawce 300 mg stosowanych w skojarzeniu z SoC.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów w strukturze ani formułach w dostarczonych modelach ekonomicznych.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres większości danych wejściowych do modelu. Omówiono większość włączanych do modelu danych i ich źródeł (więcej informacji w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Większość danych wejściowych wydaje się prawidłowa. Jedyne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji dotyczyły braku uwzględnienia kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał, iż „W katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe nie ma dostępnego świadczenia dotyczącego kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności w przypadku programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające koszty kwalifikacji do programu (patrz. rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

W oszacowaniach w ramach AE wnioskodawcy koszty leczenia DUPI oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z 22.08.2022 r. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne opublikowane było nowsze obwieszczenie, z 20.10.2022 r., jednakże ceny DUPI nie uległy zmianie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż koszty zaczerpnięte z obwieszczenia MZ mogą nie obrazować rzeczywistych kosztów leków – nie uwzględniają potencjalnego RSS, a koszty DUPI mogą być w rzeczywistości niższe. Jednakże, na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie były jeszcze dostępne dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego B.124, w ramach którego refundowany jest DUPI w leczeniu AZS. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od oszacowań własnych uwzględniających alternatywne koszty dupilumabu.

Należy natomiast podkreślić, że zgodnie z obwieszczeniem MZ z 20.10.2022 r., od 1.11.2022 r. refundacją w leczeniu ciężkiej postaci AZS, w ramach programu lekowego B.124, zostały objęte 2 kolejne leki: Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib) (patrz też rozdz. 3.1.2.3. i 3.7. niniejszej AWA).

Model elektroniczny wnioskodawcy nie umożliwiał wprowadzenia i uwzględnienia kolejnych komparatorów, w związku z tym w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów ABRO, DUPI, upadacytynibu i baricytynibu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż „W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości (...)”

W ramach walidacji konwergencji włączono abstrakt konferencyjny Stargardt 2021 (jedyne odnaleziony dokument spełniający kryteria włączenia wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych

przeprowadzonego przez wnioskodawcę), uwzględniający ocenę ekonomiczną stosowania ABRO w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analizę oparto o model ekonomiczny o analogicznej strukturze (składający się z drzewa decyzyjnego i modelu Markowa). Pacjenci byli oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako 75% redukcja w stosunku do wartości wyjściowej przy użyciu wskaźnika EASI) po 16. i 52 tyg. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. kontynuowali leczenie aż do utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia, po czym przechodzili do kolejnego leczenia. Jako komparatory uwzględniono: DUPI i leki immunosupresyjne (cyklosporyna i metotreksat) (każde z nich plus SoC) oraz sam SoC. Wyniki analizy przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym są zbieżne z wynikami niniejszej analizy zarówno w przypadku porównania z DUPI, jak i z samym SoC.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej ze względu na „(...) brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.”

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania AE uwzględniające koszty kwalifikacji do programu. Uwzględniono dane kosztowe z Zarządzenia Nr 119/2022/DGL Prezesa dotyczące świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod zakresu: 5.08.07.0000023), wartość punktowa świadczenia: 338,00 zł.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji, uwzględniające koszty kwalifikacji do programu, pozostałe parametry i założenia AE pozostały niezmienione, do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy.

Tabela 38. Obliczenia własne Agencji: uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego, porównanie ABRO vs SoC dla populacji z umiarkowaną postacią AZS [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABRO	SoC	ABRO	SoC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Tabela 39. Obliczenia własne Agencji: uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego, porównanie ABRO vs DUPI, dla populacji z ciężką postacią AZS [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABRO	DUPI	ABRO	DUPI
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków Agencji, uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego na wartości ICUR dla porównania ABRO vs DUPI oraz na wartości ICUR dla porównania ABRO vs SoC

Po dacie złożenia wniosku, refundacją w leczeniu ciężkiej postaci AZS zostały objęte 2 kolejne leki: Rinvoq (upadacycynib) oraz Olumiant (baricycynib), które aktualnie stanowią komparatory dla części wnioskowanej populacji. W związku z tym, że konstrukcja modelu wnioskodawcy nie umożliwiała wprowadzenia kolejnych komparatorów analitycy Agencji obliczenia własne ograniczyli do zestawienia kosztów leczenia pacjenta poszczególnymi technologiami.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów uwzględniające dane dotyczące dawkowania i częstości podania poszczególnych leków.

Tabela 40. Obliczenia własne Agencji: zestawienie kosztów po uwzględnieniu dodatkowych komparatorów dla ABRO w postaci ciężkiej [PLN]

Parametr	Cibinqo (abrocycytnib)		Dupixent (dupilumab)		Olumiant (baricycynib)		Rinvoq (upadacycynib)
	50 mg lub 100 mg	200 mg	200 mg	300 mg	2 mg	4 mg	
Źródło danych	dane wnioskodawcy		Obwieszczenie MZ z 20.10.2022 r.				
CZN [PLN]			4 523,08		4 810,05		3 094,00
UCZ [PLN]			4 884,93		5 194,85		3 341,52
CHB [PLN]			5 129,18		5 454,59		3 508,60
WLF [PLN]			5 129,18		5 454,59		3 508,60
Dawkowanie	200 mg raz na dobę		600 mg a następnie 300 mg co dwa tygodnie		4 mg raz na dobę		15 mg lub 30 mg raz na dobę
Roczny koszt/pacjent [PLN]					113 767,16	56 883,58	45 737,11 lub 91 474,21

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

* Oszacowania zaczerpnięto z modelu wnioskodawcy

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS stosowanie ABRO w miejsce SoC [redacted]. Wyniki znajdowały się [redacted] progno opłacalności w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, [redacted] Z kolei, w populacji pacjentów z ciężką postacią AZS, [redacted] w wariancie z [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, iż po dacie złożenia wniosku, refundacją w leczeniu chorych z ciężką postacią AZS (w ramach programu lekowego B.124) zostały objęte 2 kolejne leki: Rinvoq (upadacycynib) oraz Olumiant (baricycynib), które tym samym stały się obok DUPI aktualnie refundowanymi komparatorami dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z ciężką postacią AZS). W związku z tym, oszacowania wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością. Należy jednak zauważyć, iż w odpowiedzi na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych ABRO oraz UPA i BARI (zestawienie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej ICER 2021).

Ponadto, wnioskodawca dokonał „analizy rekomendacji refundacyjnych dla tych trzech substancji czynnych stosowanych w leczeniu AZS”. Odnaleziono 2 rekomendacje: brytyjską NICE 2022 (oceniające abrocycytnib, tralokinumab i upadacycynib w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS) i szwedzką TLV 2022 (w ramach której przedstawiono wyniki 2 analiz ekonomicznych: „Jedna analiza dotyczyła pacjentów z umiarkowaną AZS, gdzie komparatorem był upadacycynib (Rinvoq), a druga analiza dotyczyła pacjentów z ciężką postacią AZS, gdzie komparatorem był baricycynib (Olumiant)”).

- NICE 2022: „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. Abrocycytnib, upadacycynib i tralokinumab były bezpośrednio lub pośrednio porównywane z dupilumabem i baricycynibem 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. 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”. TLV 2022: „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 wariantcie uwzględniającym RSS koszty abrocytynibu są niższe niż koszty baricytynibu”.

Do pozostałych ograniczeń AE należy brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz wskazanie SoC, jako komparatora tylko w postaci umiarkowanej AZS.

W AWA Dupixent (nr w BIP AOTMiT: 59/2020) wskazano, że komparatorem dla DUPI jest BSC (typ analizy: CUA; horyzont czasowy: dożywotni). W przypadku AWA Rinvoq (nr w BIP AOTMiT: 11/2022) wnioskowany upadacytynib porównywano z DUPI w populacji dorosłych z ciężką postacią AZS oraz BSC w populacji dorosłych z umiarkowaną postacią AZS oraz w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej AZS (typ analiz: CUA; horyzont czasowy: dożywotni lub 6-letni w przypadku młodzieży 12-17 lat). Natomiast, w AWA Olumiant (nr BIP AOTMiT: 24/2022) baricytynib porównywano z DUPI w populacji dorosłych z ciężką postacią AZS oraz BSC w populacji dorosłych z umiarkowaną postacią AZS (typ analiz: CUA - dla porównania z BSC oraz [REDACTED] horyzont czasowy: dożywotni dla CUA lub [REDACTED]).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie „skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii abrocetynybem:

- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 50 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 100 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo, tabletki, 200mg, 28 tabl.

w leczeniu AZS u pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację obecną, w której abrocetynyb (ABRO) nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu: założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz:

- stosowanie w populacji pacjentów z ciężką postacią AZS dupilumabu (DUPI) równoległe z terapią standardową (SoC),
- w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS: stosowanie wyłącznie SoC.

W scenariuszu nowym założono, że ABRO będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie częściowo zastępował DUPI, a w subpopulacji z umiarkowaną postacią AZS: będzie stosowany u wszystkich pacjentów. Zarówno u pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią choroby równoległe będzie stosowane SoC.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa) oraz w ramach analizy wrażliwości: wariant minimalny i maksymalny.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel 365.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wymagają leczenia ogólnego i którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie prognoz ludności GUS na lata 2022-2024. Następnie, na podstawie danych z badania Economedica AD (Economedica 2020) oszacowano liczebność dorosłych pacjentów leczonych na umiarkowaną i ciężką postacią AZS („Celem projektu Economedica AD było oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z AZS w Polsce pozostających pod specjalistyczną opieką dermatologów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie nasilenie objawów AZS. Zgodnie z jego wynikami, odsetek pacjentów leczonych (z umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy) wynosi 0,6%. Łagodne nasilenie choroby zostało odnotowane u 10% badanej próby, natomiast umiarkowane i ciężkie u odpowiednio 64% i 26% badanej próby”). Szczegółowe oszacowania aktualnej i prognozowanej w kolejnych latach liczby chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS w Polsce znajdują się w tabeli nr 8. AWB wnioskodawcy.

W oparciu o dane z raportu „Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce” (Daniliszyn 2020, Gałązka-Sobotka 2020), przyjęto, że wnioskowana technologia może być zastosowana u 33,8%

pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. Założono, że wszyscy pacjenci z ciężkim AZS mogą stosować terapię abrocytynibem.

Wnioskodawca wskazał, iż „Biorąc pod uwagę ściśle określone kryteria kwalifikacji do programu lekowego liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych”. Eksperti ankietowani przez wnioskodawcę,

„W scenariuszu „istniejącym” (lata 2023-2024) wszyscy pacjenci włączeni do programu lekowego B.124 będą stosować dupilumab równolegle z terapią standardową (SoC). Chorzy z umiarkowanym AZS, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowaliby się w programie lekowym również otrzymają leczenie standardowe.” Udziały poszczególnych technologii w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie

Tabela 41. Udziały w rynku poszczególnych technologii, założenia wnioskodawcy

Technologia	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	Ciężka postać AZS		Umiarkowana postać AZS		Ciężka postać AZS		Umiarkowana postać AZS	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
ABRO	0%	0%	0%	0%				
DUPI	100%	100%	0%	0%				
SoC	100%	100%	100%	100%				

W AWB założono, iż „poszczególni chorzy są włączani do programu lub wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia”. „W oparciu o zapisy obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego, (...) uwzględniono podstawowe kryterium wykluczenia pacjenta z programu, czyli brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia (po 4 miesiącach terapii) zdefiniowanej jako brak uzyskania wskaźników EASI 50 i DLQI ≥ 4 . (...) Założenia dotyczące odsetków pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję wyjściowego wyniku EASI oraz jednocześnie poprawę o co najmniej 4 punkty w skali DLQI (wskaźnik EASI-50+DLQI ≥ 4) przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej”. W AWB uwzględniono następujące odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 16 tyg.:

Wnioskodawca wskazał:

Szczegóły przedstawiono w tabelach nr 18. i 19.

AWB wnioskodawcy.

W analizie podstawowej AWB, na podstawie zapisów w ChPL Cibinqo i ChPL Dupixent, wnioskodawca założył, że zarówno ABRO i DUPI stosowane będą w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

„Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego programu lekowego”.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leczenia ABRO (źródło danych: założenia wnioskodawcy);

- koszty leczenia DUPI (źródło danych: obwieszczenie MZ z 22.08.2022 r.);
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego (źródło danych: świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe):
 - koszty podania/wydania ABRO (podanie doustne): założono, że pacjent będzie przyjmował lek samodzielnie, a lek będzie wydawany podczas wizyt kontrolnych,
 - koszty podania/wydania DUPI (podanie podskórne): założono, że „pacjenci zakwalifikowani przez lekarzy specjalistów, będą zgłaszać się do placówek wykonujących zastrzyki 1 raz w miesiącu (12 razy w roku), a pozostałe podania zostaną przeprowadzone samodzielnie w domu”;
- koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta
 - w programie lekowym (źródło danych: świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” (5.08.08.0000164) z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) – założono, że roczne koszty diagnostyki i monitorowania leczenia AZS ABRO i DUPI są tożsame,
 - poza programem, tj. pacjenci przyjmujący SoC: chorzy wyłączeni z programu z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie ABRO lub DUPI oraz pacjenci oczekujący na włączenie do PL (źródło danych: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011); opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę);
- koszty standardowej terapii, czyli koszty pielęgnacji i leczenia podstawowego (SoC): uwzględniono stosowanie emolientów, dermokosmetyków, miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS w postaci maści lub lotionu, aerozolu czy kremu) oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mlk) – takrolimusu (źródło danych: obwieszczenie MZ z 22.08.2022 r., portal Medycyna Praktyczna, dane z apteki internetowej, publikacja Atopia Jesień 2021).

W AWB wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazał, iż „W katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe nie ma dostępnego świadczenia dotyczącego kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności w przypadku programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

„W analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii.”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ■		Perspektywa wspólna ■	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z wydatkami z

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej (wyniki te znajdują się w rozdz. 1.8 AWB wnioskodawcy).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ABRO nie jest możliwe (patrz. też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenia dotyczące komparatorów zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku. Należy jednak zauważyć, że w trakcie prac nad niniejszą AWA zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2022 r., zgodnie z którym od 1.11.2022 r. w ramach programu lekowego B.124 w leczeniu ciężkiej postaci AZS ze środków publicznych finansowane są, poza dupilumabem, 2 dodatkowe substancje: upadacytynib i baricytyn b (patrz też rozdz. 3.1.2.3. i 3.6. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	ABRO nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, ponadto, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2022 r. objęto refundacją upadacytynib i baricytyn b w leczeniu AZS. W związku z powyższym, nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie się kształtowała przyszła sprzedaż ABRO.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[Redacted text] Deklarowane wielkości dostaw leku Cibinqo są niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania wynikającego z oszacowań przeprowadzonych w ramach AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości (testowano alternatywne wartości dwóch parametrów).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 1.9. AWB wnioskodawcy):

- „Wielkość populacji pacjentów z AZS objętych leczeniem w ramach programu lekowego została określona w oparciu o opinię polskich ekspertów klinicznych. Pacjenci z ciężką postacią AZS mają fizyczny dostęp do leczenia dupilumabem dopiero od kilku miesięcy. Biorąc pod uwagę termin wejścia programu lekowego B.124 (listopad 2021 r.) należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się stopniowo zwiększać w kolejnych latach, niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji oraz rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Cibinqo jest trudny do oszacowania (...)”.
- „W celu uniknięcia szeregu ograniczeń, na potrzeby opracowanej analizy przyjęto dane dotyczące skuteczności leczenia (odpowiedź na leczenie) pomimo, iż obejmuje ono pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, a dupilumab stosowany jest tylko w węższej grupie chorych. Podobne założenie zostało przyjęte w modelu ekonomicznym z uwagi na brak danych klinicznych w podziale na stopień nasilenia choroby”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca założył, iż w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z ciężką postacią AZS stosują DUPI, natomiast w scenariuszu nowym wnioskowana technologia będzie przejmowała część jego udziałów. Tym samym wnioskodawca mógł pominąć populację pacjentów z ciężką postacią AZS, którzy nie kwalifikują się do leczenia DUPI, a mogliby zostać zakwalifikowani do terapii ABRO.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji, która będzie stosowała ABRO w scenariuszu nowym na podstawie [REDAKCYJNA]. Eksperti ankietowani przez Agencję, wskazali, że liczebność tej populacji może wynosić 100-255 osób w I roku oraz 200-565 osób w II roku refundacji (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Wartości te [REDAKCYJNA] w związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Wnioskodawca przyjął arbitralne założenia dotyczące przyszłej sprzedaży poszczególnych prezentacji/dawek leku Cibinqo. Jednakże w ramach analizy podstawowej uwzględnił stosowanie wyłącznie dawki 200 mg, a w ramach analizy wrażliwości testował przyjmowanie wyłącznie dawki 100 mg. Nie testowano natomiast zakładanych odsetków obrazujących rozkład przyszłej sprzedaży poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

W oszacowaniach w ramach AWB wnioskodawcy koszty leczenia DUPI oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z 22.08.2022 r. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne opublikowane było nowsze obwieszczenie, z 20.10.2022 r., jednakże ceny DUPI nie uległy zmianie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż koszty zaczerpnięte z obwieszczenia MZ mogą nie obrazować rzeczywistych kosztów leków – nie uwzględniają potencjalnego RSS, a koszty DUPI mogą być w rzeczywistości niższe. Jednakże, na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie były jeszcze dostępne dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego B.124, w ramach którego refundowany jest DUPI w leczeniu AZS. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od oszacowań własnych dotyczących alternatywnych kosztów dupilumabu.

Przejmowanie rynku przez ABRO wnioskodawca oszacował na podstawie [REDAKCYJNA], zgodnie ze stanem aktualnym na dzień złożenia wniosku.

Wnioskodawca wskazał, iż w przypadku DUPI, „Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie PTCA pierwszego pacjenta z ciężką postacią AZS włączono do programu w lutym 2022 r., a więc chorzy uzyskali fizyczny dostęp do leczenia dupilumabem dopiero w 2022 roku.” Powołano się także na opinię prof. Joanny Narbutt, Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii, iż „nie wszyscy pacjenci z ciężkim AZS kwalifikujący się do programu lekowego zostaną włączeni w pierwszym roku trwania programu”.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z obwieszczeniem MZ z 20.10.2022 r., od 1.11.2022 r. refundacją w leczeniu ciężkiej postaci AZS, w ramach programu lekowego B.124, zostały objęte 2 kolejne leki: Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib) (patrz też rozdz. 3.1.2.3. i 3.7. niniejszej AWA). Upadacytynib i baricytynib nie były do tej pory refundowane w leczeniu AZS, w związku z tym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA nie były dostępne żadne dane NFZ dotyczące realizacji refundacji w ramach PL B.124 wszystkich trzech aktualnie refundowanych substancji: DUPI, upadacytynibu i baricytynibu. Nie została także ustalona równowaga na rynku, tj. nie została osiągnięta docelowa stabilna wielkość sprzedaży lub liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.124.

W związku z powyższym, określenie najbardziej prawdopodobnych udziałów w rynku ABRO, DUPI, upadacytynibu i baricytynibu oraz rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ABRO nie jest możliwe.

W ramach przekazanych uzupełnień, na prośbę Agencji wnioskodawca odniósł się do objęcia refundacją upadacytynibu i baricytynibu. Wskazał, iż „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”.

Pomimo, iż na dzień złożenia wniosku wnioskodawca uwzględnił wszystkie refundowane we wnioskowanym wskazaniu technologie i na podstawie tego oszacował udziały poszczególnych terapii oraz przejmowanie rynku przez ABRO, w związku z aktualną (na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) sytuacją refundacyjną w ramach PL B.124, wyniki AWB wnioskodawcy należy traktować z dużą ostrożnością.

Model elektroniczny wnioskodawcy nie umożliwił wprowadzenia i uwzględnienia kolejnych komparatorów, w związku z tym w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów ABRO, DUPI, upadacytynibu i baricytynibu.

Wnioskodawca w oszacowaniach AWB pominął koszty kwalifikacji do programu, wskazując na brak dostępnego świadczenia dotyczącego kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności w przypadku programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” w katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ). Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie były dostępne dane NFZ dotyczące realizacji PL B.124, w związku z czym nie można określić czy i jak aktualnie rozliczane są koszty kwalifikacji do ww. programu.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskowany program lekowy, w ramach badań przy kwalifikacji do leczenia zakłada ocenę nasilenia objawów choroby oraz morfologię krwi i badania biochemiczne, a także, w zależności od decyzji lekarza, RTG klatki piersiowej. Zdaniem analityków Agencji, koszty kwalifikacji do programu mogą nie być kosztami pomijalnymi i należy je uwzględnić w oszacowaniach AWB.

We wcześniej ocenianych przez Agencję wnioskach, w tym dotyczących programów lekowych dotyczących AZS, koszty kwalifikacji do programu lekowego szacowane były na podstawie: świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod zakresu: 5.08.07.0000023), dla którego aktualnie wartość punktowa wynosi 338,00 zł (Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ), lub na podstawie wycen procedur z zakresu: Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji, wykorzystując model elektroniczny wnioskodawcy, analitycy Agencji wykonali obliczenia uwzględniające koszty kwalifikacji do programu.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej są prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz testowano uwzględnienie alternatywnych parametrów:

- scenariusz minimalny, w którym uwzględniono „skrajne założenia i wartości niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego”:
- scenariusz maksymalny, „uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego”;
- alternatywny (tj. minimalny) koszt podania DUPI w ramach PL;
- zmniejszona dawka ABRO: 100 mg/d.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych oraz analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy (wyniki inkrementalne [mln PLN])

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				
Min. koszt podania DUPI				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Dawka ABRO: 100 mg/d				

Wyniki analizy wrażliwości i wariantów skrajnych wskazują, iż przyjęcie alternatywnych wartości

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania AWB uwzględniające koszty kwalifikacji do programu. Uwzględniono dane kosztowe z Zarządzenia Nr 119/2022/DGL Prezesa dotyczące świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod zakresu: 5.08.07.0000023), wartość punktowa świadczenia: 338,00 zł.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji, uwzględniające koszty kwalifikacji do programu, pozostałe parametry i założenia AWB pozostały niezmienione, do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy.

Tabela 46. Obliczenia własne Agencji: uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego, perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		

Uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego szacowane koszty inkrementalne (perspektywa NFZ) związane z objęciem refundacją ABRO we wnioskowanym wskazaniu względem oszacowań wnioskodawcy,

Po dacie złożenia wniosku, refundacją w leczeniu ciężkiej postaci AZS zostały objęte 2 kolejne leki: Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib), które aktualnie stanowią komparatory dla części wnioskowanej populacji. W związku z tym, że konstrukcja modelu wnioskodawcy nie umożliwiła wprowadzenia kolejnych komparatorów oraz faktem, iż trudno oszacować kiedy i jak ustali się równowaga na rynku w związku z wprowadzeniem do refundacji upadacytynibu i baricytynibu (tj. szacunkowe udziały w scenariuszu istniejącym) i trudno oszacować przyszłe przejmowanie rynku przez wnioskowaną technologię (tj. szacunkowe udziały w scenariuszu nowym), analitycy Agencji obliczenia własne ograniczyli do zestawienia kosztów leczenia pacjenta poszczególnymi technologiami.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów uwzględniające dane dotyczące dawkowania i częstości podania poszczególnych leków.

Tabela 47. Obliczenia własne Agencji: zestawienie kosztów po uwzględnieniu dodatkowych komparatorów dla ABRO w postaci ciężkiej [PLN], perspektywa NFZ [PLN]

Parametr	Cibinqo (abrocycytynib) [redacted]		Dupixent (dupilumab)		Olumiant (baricycycytynib)		Rinvoq (upadacycycytynib)
	50 mg lub 100 mg	200 mg	200 mg	300 mg	2 mg	4 mg	
Źródło danych	dane wnioskodawcy		Obwieszczenie MZ z 20.10.2022 r.				
CZN [PLN]	[redacted]	[redacted]	4 523,08		4 810,05		3 094,00
UCZ [PLN]	[redacted]	[redacted]	4 884,93		5 194,85		3 341,52
CHB [PLN]	[redacted]	[redacted]	5 129,18		5 454,59		3 508,60
WLF [PLN]	[redacted]	[redacted]	5 129,18		5 454,59		3 508,60
Dawkowanie	200 mg raz na dobę		600 mg a następnie 300 mg co dwa tygodnie		4 mg raz na dobę		15 mg lub 30 mg raz na dobę
Roczny koszt/pacjent [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		113 767,16	56 883,58	45 737,11 lub 91 474,21

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

* Oszacowania zaczerpnięto z modelu wnioskodawcy

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy, wynikających z faktu, iż po dacie złożenia wniosku, refundacją w leczeniu chorych z ciężką postacią AZS (w ramach programu lekowego B.124) zostały objęte 2 kolejne leki Rinvoq (upadacycycytynib) oraz Olumiant (baricycycytynib). W odniesieniu do części wnioskowanej populacji są one aktualnie refundowanymi komparatorami. W związku z tym, oszacowania wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Do pozostałych ograniczeń AWB należą niepewności dotyczące oszacowań liczebności populacji docelowej oraz brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę racjonalizacyjną (AR) wnioskodawcy przeprowadzono w związku zapisami ustawy o refundacji oraz wykazaniem w ramach AWB, iż pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

W ramach AR wnioskodawca zaproponował „wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne)”. Założono wprowadzenie leków generycznych w grupach limitowych:

[REDACTED]

„W analizie założono konserwatywnie minimalny poziom 25% oszczędności wynikający z redukcji łącznej kwoty refundacji przeznaczonej na lek oryginalny”. Dodatkowo, założono [REDACTED]

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie około [REDACTED] rocznie. Zaproponowane przez wnioskodawcę oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem wnioskowanej technologii zarówno w I i w II roku refundacji, niezależnie od przyjętej perspektywy [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji sugerują połączenie wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym B.124 w jeden: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych, zwrócono się również o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymane uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Uwagi do poszczególnych części programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych

Część programu	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kryteria kwalifikacji	„Uproszczone kryteria w porównaniu z obecnym programem – zdecydowana korzyść kliniczna; Brak wymogu oceny IGA oraz BSA; EASI 16 zamiast EASI 20 – teoretycznie nieco większa grupa pacjentów”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	„Przeciwwskazania wskazane w ChPL”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Kryteria wyłączenia z programu	„Brak odpowiedzi EASI50, zmiana DLQI o 4 punkty, ciąża, laktacja – uproszczono względem dupilumabu”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Określenie czasu leczenia w programie	„Jak w obecnym programie”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Ponowne włączenie do programu	„Jak w obecnym programie”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Dawkowanie	„Zgodnie z ChPL aktualną na dzień wydania decyzji”	„Brak uwag”	„Brak uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Zgodnie z ChPL wymagane jest mniej badań, CRP, ALT, AST nie są wymagane w ChPL Cibinqo, ale są obecne w programie lekowym B124 z dupilumabem”	„Zgodnie z ChPL wymagane jest mniej badań, CRP, ALT, AST nie są wymagane w ChPL Cibinqo, ale są obecne w programie lekowym z dupilumabem”	„Brak uwag”
Monitorowanie leczenia	Brak uwag	„Brak uwag”	„Brak uwag”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cibinqo (ABRO) we wskazaniu dotyczącym leczenia AZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Cibinqo oraz abrocycynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 warunkowe (m.in. ograniczenie populacji do chorych, którzy nie odpowiedzieli lub utracili odpowiedź na co najmniej jedną ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną lub u których są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane, obniżenia ceny) oraz 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę ABRO w porównaniu z placebo, a w negatywnej na koszt ABRO.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cibinqo we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Leczenie opornego atopowe zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym łagodzenie świądu, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>ABRO jest zalecany do stosowania w ocenianym wskazaniu po spełnieniu poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyłącznie w przypadku leczenia pacjentów, którzy wcześniej próbowali i są oporni, lub którzy nie kwalifikują się lub nie tolerują najwyższej tolerowanej dawki leczenia miejscowego w połączeniu z fototerapią (jeśli jest dostępna) i co najmniej 1 z leków: metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu lub azatiopryna; • Cibinqo powinno być refundowane tylko wtedy, gdy zostało przepisane przez dermatologa, alergologa, klinika, immunologa lub pediatry; <ul style="list-style-type: none"> • redukcji ceny. <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>W 4 badaniach klinicznych leczenie preparatem Cibinqo zmniejszyło nasilenie i objawy AZS w porównaniu z placebo.</p> <p>Cibinqo może zaspokoić niektóre potrzeby, które są ważne dla pacjentów, w tym zmniejszenie nasilenia i objawów AZS oraz poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).</p> <p>Cibinqo nie jest uważane za opłacalne w porównaniu ze standardową opieką. Dowody ekonomiczne sugerują, że konieczne byłoby obniżenie ceny o 52–56 %.</p> <p>W oparciu o publiczne ceny katalogowe, Cibinqo zaoszczędzi publiczne plany o 50 040 374 \$ w ciągu 3 lat. W zależności od wynegocjowanej ceny produktu leczniczego Dupixent, może być potrzebna wyższa obniżka ceny i Cibinqo może nie być już technologią zmniejszającą koszty.</p>
G-BA/IQWIG 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych pacjentów będących kandydatami do terapii systemowej	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>ABRO wykazuje znaczną dodatkową wartość kliniczną w porównaniu do dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i/lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, będących kandydatami do terapii systemowej	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>ABRO jest rekomendowany warunkowo do stosowania u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie zareagowali na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny lub leki te są nieodpowiednie; • podmiot odpowiedzialny dostarczy ABRO zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Leczenie ABRO powinno być przerwane po 16 tyg. leczenia w przypadku braku uzyskania odpowiedzi definiowanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 50% redukcja w skali EASI (EASI 50) względem początku leczenia; • 4-punktowa redukcja w skali DLQI względem początku leczenia; • należy wziąć pod uwagę kolor skóry, który może wpłynąć na wynik EASI oraz wszelkie trudności fizyczne, psychologiczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się lub trudności komunikacyjne, które mogą wpłynąć na odpowiedź w skali DLQI i dokonać odpowiednich korekt. <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>W badaniach klinicznych leczenie preparatem Cibinqo zmniejszyło objawy AZS w porównaniu z placebo.</p> <p>Pośrednio porównano abrocytyn b z cyklosporyną, ale wyniki są wysoce niepewne.</p> <p>Abrocytyn b porównywano bezpośrednio lub pośrednio z dupilumabem i baricytynibem do stosowania po ogólnoustrojowych lekach immunosupresyjnych, ale wyniki są niepewne.</p> <p>Pomimo niepewności najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego abrocytyn b jest zalecany jako opcja leczenia w analizowanym wskazaniu.</p>
SMC 2021	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, będących kandydatami do terapii systemowej	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>ABRO jest zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHSScotland:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub utracili odpowiedź na co najmniej jedną ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną lub u których są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/listy, które są równoważne lub niższe.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Cztery badania III fazy wykazały wyższość ABRO w łagodzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych AZS w porównaniu z placebo, w monoterapii lub w skojarzeniu z farmakologicznymi terapiami miejscowymi u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
NCPE 2021	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, będących kandydatami do terapii systemowej	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>NCPE 23 grudnia 2021 r. stwierdził w ramach szybkiej oceny technologii lekowej, że pełna ocena HTA nie jest wymagana. NCPE nie rekomenduje refundacji ABRO w podanej cenie (mając na uwadze kryteria określone w dokumencie Health: Pricing and Supply of Medical Goods, Act 2013).</p>

Należy zauważyć, iż AWSMG (AWSMG 2022) odstąpił od przeprowadzenia oceny ze względu na rekomendację wydaną przez NICE (NICE 2022).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

* Refundacja w przypadku dawki 100 i 200 mg

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cibinqo (abrocytynib)

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.09.2022 r, znak PLR.4500.1046.2022.13.RBO, PLR.4500.1047.2022.12.RBO, PLR.4500.1048.2022.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 5.09.2022 r), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cibinqo (abrocycynib), Tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558,
- Cibinqo (abrocycynib), Tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565,
- Cibinqo (abrocycynib), Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572.

Oceniany lek miałby znaleźć się w nowej grupie limitowej, [REDACTED]

Produkt leczniczy Cibinqo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego i/lub członków rodziny.

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 15–25% dzieci (w polskiej populacji 4,7–9,2%) i 2–8% dorosłych. U 45% dzieci AZS zaczyna się w pierwszych 6 mies. życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9%. Tylko u niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania.

Przebiegu AZS nie można przewidzieć. W ponad 60% przypadków występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się rozwinąć: alergia pokarmowa (15%), alergiczny nieżyt nosa (34%) i astma oskrzelowa (20–35%). Bardzo silny i uporczywy świąd, nadwrażliwość oraz widoczne zmiany zapalne na skórze i stygmatyzacja znacznie obniżają jakość życia i są często przyczyną niepokoju, zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy, izolacji społecznej, a także stanów depresyjnych, chorób psychicznych i myśli samobójczych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał DUPI (aktualnie refundowany w ramach programu B.124) dla postaci ciężkiej oraz SoC w postaci umiarkowanej AZS. Ponadto ze względu na włączenie do refundacji baricycynibu oraz upadacycynibu po dacie złożenia wniosku, w uzupełnieniu analiz wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich na podstawie przeglądów systematycznych dla ABRO vs UPA oraz ABRO vs BARI.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach oceny pierwszorzędowych punktów końcowych stosowanie ABRO w miejsce DUPI w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą osiągnięcia odpowiedzi EASI 75 w 12. tyg. obserwacji (OR = 1,71; 95% CI: 1,16; 2,52), w przypadku 16 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami. W przypadku dawki ABRO 100 mg zarówno w okresie obserwacji 12 jak i 16 tyg. nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem DUPI.

Analogicznie, w przypadku odpowiedzi w skali IGA istotne statystycznie różnice na korzyść ABRO odnotowano wyłącznie dla dawki 200 mg w 12 tyg. okresie obserwacji (OR = 1,63 (95% CI: 1,12; 2,37)). Szczegółowe wyniki porównania ABRO vs DUPI przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach wszystkich ocenianych punktów końcowych obserwowano istotną statystycznie przewagę ABRO nad SoC (odpowiedź EASI-75; odpowiedź IGA (0,1); [REDACTED]; odpowiedź w zakresie świądu PP-NRS4; odpowiedź EASI-50; odpowiedź EASI-90; odpowiedź EASI 100; % pacjentów, u których odnotowano spadek liczby punktów w skali POEM<3 pkt; % pacjentów, u który osiągnęli ≥ 2 w skali PtGA; % pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 1 PSAAD ; % pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 4 w skali NTIS)

Wyniki przedstawionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych dotyczących porównania ABRO vs BARI oraz ABRO vs UPA wskazywały na istotną statystycznie przewagę UPA. Natomiast w przypadku porównania z BARI dla ABRO w dawce 200 mg obserwowano istotną przewagę ABRO nad BARI, w przypadku

dawki ABRO wynoszącej 100 mg dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie ABRO w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z DUPI w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W badaniu JADE COMPARE nie odnotowano zgonów w żadnym z porównywanych ramion.

Stosowanie ABRO w dawce 200 mg wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z SoC w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W badaniu JADE COMPARE nie odnotowano zgonów w żadnym z porównywanych ramion.

Wyniki przedstawionych przeglądów systematycznych dla porównań ABRO vs BARI oraz ABRO vs UPA nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii abrocytynibem w leczeniu AZS u pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [Redacted] Wydatki te z [Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości i wariantów skrajnych wskazują, iż przyjęcie alternatywnych wartości [Redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy, wynikających z faktu, iż po dacie złożenia wniosku, refundacją w leczeniu chorych z ciężką postacią AZS (w ramach programu lekowego B.124) zostały objęte 2 kolejne leki Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib). W odniesieniu do części wnioskowanej populacji są one aktualnie refundowanymi komparatorami. W związku z tym, oszacowania wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Do pozostałych ograniczeń AWB należą niepewności dotyczące oszacowań liczebności populacji docelowej oraz brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr hab. n. med. Irena Walecka Herniczek (Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii) oraz dr hab. n. med. Danuta Nowicka (Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii) w części dotyczącej badań zwracają uwagę, że „Zgodnie z ChPL wymagane jest mniej badań, CRP, ALT, AST nie są wymagane w ChPL Cibinqo, ale są obecne w programie lekowym B124 z dupilumabem”. Ponadto, dr hab. n. med. Danuta Nowicka (Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii) w kryteriach kwalifikacji oraz w kryteriach wyłączenia z programu zwróciła uwagę na uproszczenie w porównaniu z obecnym programem.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 warunkowe (m.in. ograniczenie populacji do chorych, którzy nie odpowiedzieli lub utracili odpowiedź na co najmniej jedną ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną lub u których są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane, obniżenia ceny) oraz 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę ABRO w porównaniu z placebo, a w negatywnej na koszt ABRO.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: brak uwag.

Analiza ekonomiczna: brak uwag.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alexis 2022 Alexis A, 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.
- Drucker 2022 Drucker AM et. al., 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.
- Fadlalmola 2021 Fadlalmola HA et. al., A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Dermatology Research and Practice*. 2021; 2021:8382761.
- Gooderham 2019 Gooderham MJ et. al. 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.
- JADE COMPARE Bieber T et. al., (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.
- JADE COMPARE Thyssen JP et. al., 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.
- JADE DARE Reich K. et. al., 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]
- JADE DARE Reich K. et. al., 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]
- JADE EXTEND Reich K. et. al., 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]
- JADE EXTEND Reich K. et. al., Long-Term Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Abrocitinib: A Phase 3 Extension Study (JADE EXTEND) [abstrakt konferencyjny]
- JADE MONO-1 Simpson EL et. al., 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.
- JADE MONO-2 Silverberg J. et. al., 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]
- JADE REGIMEN Simpson EL et. al., 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.
- Le 2021 Le M et. al., 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.
- Meher 2021 Meher BR et. al., 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.
- Mostafa 2021 Mostafa N et. al., 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.
- Nusbaum 2021 Nusbaum KB et. al., 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.

Rodriguez 2021 Pereyra-Rodriguez JJ et. al., 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.

Shi 2022 Shi VY, 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.

Silverberg 2021 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

Silverberg 2022 Silverberg J. 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

Wan 2022 Wan H, et. al., 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMF 2021 Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis.

AWMSG 2022 abrocitinib (Cibinqo®), <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/abrocitinib-cibinqo/> (dostęp: 31.10.2022 r.)

CADTH 2022 CADTH Reimbursement Recommendation Abrocitinib (Cibinqo), September 2022 Volume 2 Issue 9

EDF 2022 EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA Version 1.0, June 2022

ETFAD/EADV 2020 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, i in., ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, JEADV, 2020

G-BA / IQWiG 2022 Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Abrocitinib (atopic dermatitis) of 7 July 2022

ISAD/OPENED 2021 Misery L., A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force., JEADV 2020

NCPE 2021 Abrocitinib (Cibinqo®) HTA ID: 21056, <https://www.ncpe.ie/drugs/abrocitinib-cibinqo-hta-id-21056/> (dostęp: 31.10.2022 r.)

NICE 2021 NICE Treating eczema in people over 12, 2021.

NICE 2022 Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, Technology appraisal guidance Published: 3 August 2022,

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020 Nowicki R., Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej; *Przegl Dermatol* 2020, 107, 409–423

SMC 2022 abrocitinib 50mg, 100mg, and 200mg film-coated tablets (Cibinqo®) Pfizer Ltd, SMC2431

Pozostałe publikacje

Atopia Jesień 2021 Atopia. Jesień 2021. Wydawnictwo PTCA. <https://www.ptca.pl/home/wydawnictwo-atopia/abc> [data dostępu: 18.10.2022 r.]

ChPL Cibinqo Charakterystyka Produktu Leczniczego Cibinqo (data ostatniej aktualizacji: 11.10.2022 r.)

ChPL Dupixent Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (data ostatniej aktualizacji: 19.09.2022 r.)

ChPL Olumiant Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant (data ostatniej aktualizacji: 29.06.2022 r.)

ChPL Rinvoq Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data ostatniej aktualizacji: 5.08.2022 r.)

Daniliszyn 2020 Daniliszyn J.: Jak wygląda życie z atopowym zapaleniem skóry w Polsce? Wyniki raportu na temat sytuacji pacjentów z AZS, Termedia, Zrozumieć AZS 02.07.2020, <https://www.termedia.pl/dermatologia/Jak-wyglada-zycie-z-atopowym-zapaleniem-skory-w-Polsce-r-nWyniki-raportu-na-temat-sytuacji-pacjentow-z-AZS,38555.html> [data dostępu: 18.10.2022 r.]

Economica 2020 Jahnz-Różyk K., et al.: Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD; JHPOR*, 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3.

Gałązka-Sobotka 2020	Gałązka-Sobotka M., Samselska D.: Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa, 2020, http://zrozumieczas.pl/storage/app/media/Raport%20AZS.pdf [data dostępu: 18.10.2022 r.]
Obwieszczenie MZ z 22.08.2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2022 r.	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.
Prognozy GUS	GUS: Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html
Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Prognozy GUS	GUS: Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html

Strony internetowe

Apteka internetowa	Apteka Gemini https://www.aptekagemini.pl/ [data dostępu: 18.10.2022 r.]
portal Medycyna Praktyczna	https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/61088,Protopic-masc [data dostępu: 18.10.2022 r.]
clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego dla leku Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla produktu leczniczego Cibinqo stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, ██████████, Kraków, Kwiecień 2022 r.
- Załącznik 6. Uzupelnienie 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; Kraków, październik 2022 r.
- Załącznik 7. Uzupelnienie 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.KDe.16; Kraków, listopad 2022 r.

15.1. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 51. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Refundacja w ramach programu lekowego B.124								
Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3341,52	3508,60	nd	3508,60	bezpłatny	0
Olumiant, tabl. powl., 2 mg	35 szt.	03837000170740	5194,85	5454,59	Nd	5454,59	bezpłatny	0
Olumiant, tabl. powl., 4 mg	35 szt.	03837000170825	5194,85	5454,59	Nd	5454,59	bezpłatny	0
Refundacja w ramach refundacji aptecznej								
Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	54,00	56,70	66,87	66,87	50%	33,44
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997013800	12,82	13,46	17,56	16,22	50%	9,45
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997196497	12,83	13,47	17,57	16,22	50%	9,46
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909990369928	16,63	17,46	21,56	16,22	50%	13,45
Demezoon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	30,86	28,44	ryczałt	5,62
Demezoon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	58,57	56,88	ryczałt	7,38
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	250,34	262,86	281,99	281,99	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991472535	250,56	263,09	282,22	282,22	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,49	284,42	ryczałt	28,51
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	62,88	56,88	ryczałt	11,69
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	527,27	553,03	553,03	ryczałt	56,89
Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	100,33	105,35	119,16	113,77	ryczałt	16,77

Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	119,95	113,77	ryczałt	17,56
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	21,96	14,22	ryczałt	10,94
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42	284,42	ryczałt	28,44
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	62,87	56,88	ryczałt	11,68
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	11,39	7,11	ryczałt	7,48
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	119,93	113,77	ryczałt	17,54
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	05909990950317	4,81	5,05	7,07	7,07	50%	3,54
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	10,48	11,00	14,71	14,71	50%	7,36
Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	10,80	11,34	15,04	14,71	50%	7,69
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	9,23	8,03	ryczałt	4,40
Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	11,71	12,30	16,40	16,22	50%	8,29
Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	24,79	26,03	32,43	32,43	50%	16,22
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	21,60	22,68	28,83	28,83	50%	14,42
Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	15,34	16,11	20,21	16,22	50%	12,10
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	12,42	13,04	17,14	16,22	50%	9,03
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	11,34	11,91	15,84	15,15	50%	8,27
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	bezpłatny do limitu	7,02

Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	15,64	16,42	21,20	21,20	30%	6,36
Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990410729	6,48	6,80	9,25	8,02	30%	3,64
Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990410736	10,02	10,52	13,94	12,03	30%	5,52
Alarmed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990910793	10,80	11,34	14,76	12,03	30%	6,34
Allertec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990569441	10,79	11,33	14,75	12,03	30%	6,33
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	6,79	7,13	9,59	8,58	30%	3,58
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	11,99	12,59	16,70	16,70	30%	5,01
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	9,98	10,48	12,94	8,58	30%	6,93
Amertil, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05907695215250	19,39	20,36	25,75	24,05	30%	8,92
Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990869725	7,10	7,46	9,91	8,02	30%	4,30
Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	8,29	8,70	10,66	6,43	30%	6,16
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	11,77	12,36	16,47	16,47	30%	4,94
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	12,40	13,02	17,13	17,13	30%	5,14
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	12,42	13,04	17,15	17,15	30%	5,15

Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990184637	11,99	12,59	16,01	12,03	30%	7,59
Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	26,46	27,78	32,91	22,45	30%	17,20
Alergimed, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	08595566452292	10,40	10,92	14,34	12,03	30%	5,92
Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt.	05909990656929	10,37	10,89	13,34	8,02	30%	7,73
Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	14,04	14,74	17,97	11,22	30%	10,12
Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990656943	15,55	16,33	19,75	12,03	30%	11,33
Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	31,23	32,79	39,67	36,08	30%	14,41
Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	31,27	32,83	39,71	36,08	30%	14,45
Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	37,80	39,69	46,57	36,08	30%	21,31
Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	17,91	18,81	22,92	17,15	30%	10,92
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	14,85	15,59	18,83	11,22	30%	10,98
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	20,06	21,06	26,19	22,45	30%	10,48
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	30,08	31,58	38,17	33,67	30%	14,60
Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	9,77	10,26	13,49	11,22	30%	5,64
Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05902020241133	19,63	20,61	25,74	22,45	30%	10,03
Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05902020241140	29,45	30,92	37,51	33,67	30%	13,94
Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	9,81	10,30	13,53	11,22	30%	5,68
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	16,59	17,42	21,53	17,15	30%	9,53
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	16,63	17,46	21,57	17,15	30%	9,57
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	19,38	20,35	24,46	17,15	30%	12,46
Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990781720	11,19	11,75	14,98	11,22	30%	7,13
Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990765034	14,53	15,26	18,49	11,22	30%	10,64
Zyx, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05907695215267	29,97	31,47	38,06	33,67	30%	14,49
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	9,29	9,75	12,60	10,29	30%	5,40
Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	11,99	12,59	16,01	12,03	30%	7,59

Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	23,92	25,12	30,51	24,05	30%	13,68
Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	38,23	40,14	47,02	36,08	30%	21,76
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	12,10	12,71	16,13	12,03	30%	7,71
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	23,91	25,11	30,50	24,05	30%	13,67
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	35,96	37,76	44,64	36,08	30%	19,38
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	12,42	13,04	16,46	12,03	30%	8,04
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	11,88	12,47	15,42	10,72	30%	7,92