



IGNORANTIA NOCET

Ebglyss[®] (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 24.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 24 stycznia 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 05 lipca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis dodatkowego bezpieczeństwa; • Opis oceny stosunku korzyści do ryzyka.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny dla lebrykizumabu	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	26
3.6. Wyniki przeglądu systematycznego.....	29
3.7. Publikacje włączone do analizy	33
3.7.1. Opracowania wtórne	33
3.7.2. Badania dla lebrykizumabu	34
4. Porównanie pośrednie	66
4.1. Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	67
4.1.1. Źródła danych i selekcja odnalezionych badań	67
4.1.2. Strategia wyszukiwania	67
4.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	68
4.1.4. Wyniki przeglądu systematycznego.....	70

9.1.1. Profil bezpieczeństwa.....	158
9.1.2. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym oraz specjalnego zainteresowania.....	161
9.1.3. [REDACTED].....	163
9.1.4. Zdarzenia niepożądane.....	166
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	168
10.1.1. Zintegrowana analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>Stein Gold 2023</i>	168
[REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	180
10.1.3. Jakościowa ocena bezpieczeństwa LEB vs UPA, DUP, BAR, TRA i ABR na podstawie danych zawartych w ChPL.....	187
10.1.4. Ocena na podstawie dokumentu EPAR 2023.....	192
10.1.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	193
10.1.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	197
11. Ograniczenia.....	199
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	205
12.1. Analiza główna	206
12.1.1. Ocena skuteczności dla terapii skojarzonej.....	206
12.1.2. Ocena bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej	212
12.2. Analiza uzupełniająca	212
12.2.1. Ocena skuteczności dla monoterapii	212
12.2.2. Ocena bezpieczeństwa dla monoterapii	216

12.2.3. Ocena skuteczności w populacji azjatyckiej	216
12.2.4. Ocena bezpieczeństwa w populacji azjatyckiej.....	216
12.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	217
12.4. Wnioski	218
13. Dyskusja	220
14. Załączniki	228
[REDACTED]	228
[REDACTED]	228
[REDACTED]	234
[REDACTED]	251
14.1.4. Wyniki analizy MAIC dla monoterapii	253
14.2. Wyniki dla lebrykizumabu w monoterapii	258
14.2.1. Ocena skuteczności LEB vs PLC w fazie indukcji	258
14.2.2. Ocena skuteczności LEB vs PLC w fazie podtrzymania	270
14.2.3. Ocena skuteczności LEB w ramach badania <i>ADjoin</i>	276
14.2.4. Chorzy kontynuujący leczenie w ramach <i>escape arm</i>	277
14.2.5. Ocena bezpieczeństwa LEB vs PLC w fazie indukcji.....	279
14.2.6. Ocena bezpieczeństwa LEB vs PLC w fazie podtrzymania	286
14.3. Wyniki dla lebrykizumabu z badania <i>ADhere-J</i> (populacja azjatycka).....	288
14.3.1. Ocena skuteczności LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji	288
14.3.2. Ocena skuteczności LEB + TCS w fazie podtrzymania	290

16. Spis rysunków	376
17. Bibliografia.....	378
17.1. Publikacje włączone do analizy w ramach SLR dla interwencji badanej	378
[REDACTED]	383
17.3. Publikacje wykluczone z analizy w ramach SLR dla interwencji badanej.....	387
[REDACTED]	392
17.5. Pozostałe referencje bibliograficzne	400

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABR	abrocytynib
ADD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
adj	ang. <i>adjusted</i> – skorygowany
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAR	baricytynib
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała chorego
CDLQI	ang. <i>The Children's Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci
CFB	ang. <i>change from baseline</i> – zmiana względem wartości początkowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CsA	Cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DUP	dupilumab
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – europejskie publiczne sprawozdania oceniające
EQ-5D-5L	Kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FE	ang. <i>fixed effect</i> – efekt stały
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IgG	Immunoglobulina G
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – indywidualne dane chorych
IR	ang. <i>incidence rate</i> – wskaźnik wystąpienia zdarzenia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LEB	lebrykizumab
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MCMC-MI	ang. <i>Markov chain Monte Carlo multiple imputation</i> – wielokrotna imputacja za pomocą metody Monte Carlo opartej o łańcuchy Markova
MD	ang. <i>mean difference</i> – średnia różnica
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MMF	mykofenolan mofetylu
mMPP	ang. <i>modified maintenance primary population</i> – zmodyfikowana populacja pierwotna fazy podtrzymania
MMRM	ang. <i>Mixed Model Repeated Measure</i> – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
MPP	ang. <i>maintenance primary population</i> – populacja pierwotna fazy podtrzymania
mSA	ang. <i>modified safety analysis</i> – zmodyfikowana analiza bezpieczeństwa
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>Non-Responder Imputation</i> – przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie
NRS	ang. <i>Numeric Rating Scale</i> – numeryczna skala szacunkowa
NRS-P	ang. <i>Numerical Rating Scale – Pruritus</i> – numeryczna skala oceny świądu
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans

Skrót	Rozwinięcie
PDE-4	inhibitor fosfodiesterazy-4
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POEM	ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROMIS	ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> – kwestionariusz dotyczący wyników raportowanych przez chorych
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
QW	co tydzień
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>random effect</i> – efekt losowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SA	ang. <i>safety analysis</i> – analiza bezpieczeństwa
SCORAD	ang. <i>Severity SCORing of Atopic Dermatitis</i> – punktacja atopowego zapalenia skóry
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SOC	ang. <i>standard of care</i> – terapia standardowa
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
SLS	ang. <i>Sleep Loss Scale</i> - skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu
SMD	ang. <i>standard mean deviation</i> – średnie odchylenie standardowe
TARC	ang. <i>thymus and activation-regulated chemokine</i> – chemokina regulowana przez grasicę i aktywację
TCI	ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i> – miejscowe inhibitory kalcyneuryny
TCS	ang. <i>topical corticosteroids</i> – miejscowe glikokortykosteroidy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TRA	tralokinumab
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ebglyss® (lebrykizumab) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat, z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, kwalifikujący się do leczenia ogólnego.

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Ebglyss®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wniosku o Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Ebglyss® (lebrykizumab)

Dawkowanie

Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0. jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie, do tygodnia 16. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24.

Lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne.

Mechanizm działania leku

Lebrykizumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin (IgG4), które wiąże się z wysokim powinowactwem do interleukiny (IL)-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4R α) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13R α 1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13.

Oczekuje się, że hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku chorób, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby.

Lebrykizumab nie zapobiega wiązaniu IL-13 z receptorem alfa 2 IL-13 (IL-13R α 2 lub receptorem wabikowym), co pozwala na internalizację IL-13 w komórce.

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- w AZS o nasileniu ciężkim:
 - dupilumab (DUP);
 - upadacytynib (UPA);
 - baricytynib (BAR);

- abrocycynib (ABR);
- tralokinumab (TRA);
- w AZS o nasileniu umiarkowanym:
 - terapia standardowa (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.

- odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.:
- ogólna ocena nasilenia AZS (IGA);
- wskaźnik oceniający zajęta powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS (EASI);
- numeryczna skala oceny świądu (NRS-P) i bólu skóry (NRS-SP);
- wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych (DLQI) i dzieci (CDLQI);
- wskaźnik oceny utraty snu (SLS);
- skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS (SCORAD);
- skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna (POEM);
- system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS);
- kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia (EQ-5D-5L);
- zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss*®, lebrykizumab (LEB) można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Z kolei, zapisy wnioskowanego Programu lekowego B.124 wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy. W związku z powyższym, badania dla terapii skojarzonej z TCS będą stanowiły podstawowe źródło danych, natomiast badania dla monoterapii, w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe, będą stanowiły dane uzupełniające.

Przegląd systematyczny dla lebrykizumabu

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych (6 publikacji) spełniających kryteria systematyczności (*Bashrahil 2023, Chu 2023, Mostafa 2021, Nusbaum 2022* oraz *Silverberg 2022* wraz z aktualizacją *Silverberg 2023a*).

W ramach przeglądu zidentyfikowano również 7 badań pierwotnych (19 publikacji), w tym:

- dwa dla LEB stosowanego w skojarzeniu z TCS: *ADhere, ADvantage*;
- cztery dla LEB w monoterapii: *ADcovate1, ADvocate-2, KGAF* i *ADore*;
- jedno długoterminowe przedłużenie (LTE): *ADjoin*.

Badania *ADhere, ADvantage* to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo (PLC) badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LEB+TCS względem PLC+TCS. Do badań włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥ 12 lat, z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$.

Badania *ADvocate-1, ADvocate-2* oraz badanie *KGAF* to randomizowane, podwójnie zaślepienie badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LEB względem PLC, natomiast *ADore* to otwarte badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LEB. Do badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2* włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥ 12 lat, do badania *KGAF* włączano wyłącznie dorosłych, a do badania *ADore* wyłącznie młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat. Do wszystkich czterech badań włączano chorych z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$.

Badanie *ADjoin* stanowiło nierandomizowane, trwające, długoterminowe przedłużenie badań *ADvocate-1, ADvocate-2, ADhere* oraz *ADore*. Do badania włączano chorych z badań macierzystych, którzy odpowiedzieli

na leczenie w 16. tyg. oraz przyjmowali i ukończyli leczenie LEB oraz ukończyli ostatnią wizytę w badaniu macierzystym.

Dodatkowo w wyniku przeglądu zidentyfikowano 2 analizy dla interwencji badanej, tj. analizę MAIC dla porównania LEB vs DUP (publikacja *Rand 2023*) oraz zintegrowaną analizę bezpieczeństwa (publikacja *Stein-Gold 2023*).

Ponadto, w związku z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o wyniki 5 publikacji do badań pierwotnych (3 publikacje do badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2: Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024* oraz 2 publikacje do badania *ADhere-J: Kato 2024 i Kato 2024a*). Analizę uzupełniono również o 4 publikacje do systematycznych opracowań wtórnych (*Alahmadi 2024, Drucker 2024, Lin 2024, Silverberg 2024a*).

Przegląd systematyczny dla pozostałych komparatorów (UPA, BAR, ABR, DUP, TRA)

W ramach przeglądu systematycznego dla lebrykizumabu zidentyfikowano badania dla terapii skojarzonej, które posłużyły do porównania skuteczności lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty i miejscowe kortykosteroidy), stanowiącej jeden z komparatorów.

W wyniku przeprowadzonej selekcji nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania pierwotnego dla bezpośredniego porównania interwencji badanej względem pozostałych komparatorów, tj. UPA, BAR, ABR, DUP oraz TRA.

[Redacted content]

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Ocena skuteczności LEB w terapii skojarzonej

Wyniki badań *ADvocate* i *ADhere* potwierdzają **znamienną statystycznie**, wyższą korzyść z leczenia LEB+TCS w porównaniu z PLC+TCS dla kluczowych punktów końcowych. Wyniki porównania wskazują na **istotnie statystycznie wyższą częstość** występowania w grupie LEB+TCS względem PLC+TCS:

- odpowiedzi **EASI-90**: 42,9% vs 20,8% w badaniu *ADvantage* i 41,2% vs 21,7% w badaniu *ADhere*;
- odpowiedzi **EASI-75**: 68,4% vs 40,8% w badaniu *ADvantage* i 69,5% vs 42,2% w badaniu *ADhere*;

[Redacted content]

- odpowiedzi **IGA 0-1**: 42,0% vs 24,5% w badaniu *ADvantage* i 41,2% vs 22,1% w badaniu *ADhere*;
- poprawy **NRS-P o ≥ 4 pkt**: 49,9% vs 29,7% w badaniu *ADvantage* i 50,6% vs 31,9% w badaniu *ADhere*;
- poprawy **DLQI o ≥ 4 pkt**: 77,4% vs 58,7% w badaniu *ADhere*,

Wyniki dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie	Porównanie LEB Q2W + TCS vs komparator + TCS	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności ¹ Faza indukcji, tydzień 16.					
			Odpowiedź EASI-90	Odpowiedź EASI-75	Odpowiedź EASI-50	Odpowiedź IGA 0-1	Poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt	Poprawa DLQI o ≥ 4 pkt
Terapia skojarzona								
<i>ADvantage</i>	PLC + TCS	Odsetek [%]	42,9 vs 20,8 p<0,001	68,4 vs 40,8 p<0,001		42,0 vs 24,5 p<0,01	49,9 vs 29,7 p<0,05	
		RD [%] (95% CI)						
<i>ADhere</i>	PLC + TCS	Odsetek [%]	41,2 vs 21,7 p<0,01	69,5 vs 42,2 p<0,001	-	41,2 vs 22,1 p<0,05	50,6 vs 31,9 p<0,05	77,4 vs 58,7 p<0,05
		RD [%] (95% CI)	18,9 (6,1; 31,7)	26,4 (12,1; 40,8)	-	18,3 (5,1; 31,5)	19,2 (4,3; 34,1)	17,2 (0,1; 34,3)

¹ Pogrubioną czcionką oznaczono wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę, kolorem jasno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na korzyść LEB Q2W + TCS, ale nieistotny statystycznie, kolorem ciemno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS, kolorem żółtym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę komparatora, kolorem szarym oznaczono brak wyniku dla danego punktu końcowego

Badanie	Porównanie LEB Q2W + TCS vs komparator + TCS	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności ¹ Faza indukcji, tydzień 16.					
			Odpowiedź EASI-90	Odpowiedź EASI-75	Odpowiedź EASI-50	Odpowiedź IGA 0-1	Poprawa NRS-P o ≥4 pkt	Poprawa DLQI o ≥4 pkt
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dodatkowo, należy podkreślić, że wyniki długoterminowego przedłużenia wskazują, że u przeważającej części chorych odpowiedź IGA i EASI, a także poprawa wyników NRS-P, SLS i POEM uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania przez okres co najmniej 1 roku.

Ocena skuteczności LEB w monoterapii – analiza uzupełniająca

Badania pierwotne dla LEB w monoterapii potwierdzają skuteczność lebrykizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Istotną statystycznie przewagę LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych.

Ocena skuteczności LEB w populacji azjatyckiej – analiza uzupełniająca

Wyniki pierwotnego badania dla LEB w terapii skojarzonej z TCS, przeprowadzonego z udziałem chorych rasy azjatyckiej, potwierdzają skuteczność lebrykizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Istotną statystycznie przewagę LEB + TCS nad PLC + TCS wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych, tj. oceny odpowiedzi IGA, odpowiedzi EASI, a także na podstawie skali NRS-P, SLS i DLQI. Wyniki dla 68 tyg. potwierdzają utrzymującą się długookresową skuteczność leczenia LEB.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Ocena bezpieczeństwa LEB w terapii skojarzonej

Wyniki dotyczące częstości występowania głównych kategorii raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach *ADvantage* oraz *ADhere* w 16. tygodniu podsumowano poniżej:

- podobną częstość występowania w grupie LEB Q2W + TCS vs PLC + TCS (różnica nieistotna statystycznie) obserwowano w przypadku:
 - TEAE ogółem: 61,8% vs 53,2% w badaniu *ADvantage* i 43,4% vs 34,8% w badaniu *ADhere*;
 - SAE: 1,4% vs 0,9% w badaniu *ADvantage* i 1,4% vs 1,5% w badaniu *ADhere*;
 - TEAE prowadzących do przerwania leczenia: 0,9% vs 1,8% w badaniu *ADvantage* i 2,1% vs żadnego w badaniu *ADhere*;
 - TEAE o łagodnym stopniu nasilenia: ██████████ 22,1% vs 18,2% w badaniu *ADhere*;
 - TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia: ██████████ 19,3% vs 15,2% w badaniu *ADhere*;
 - TEAE o ciężkim stopniu nasilenia: ██████████ 2,1% vs 1,5% w badaniu *ADhere*;
 - ██████████ *ADhere*

Ocena bezpieczeństwa LEB w monoterapii – analiza uzupełniająca

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń, była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

W fazie przedłużonej dla terapii LEB Q4W TEAE ogółem raportowano u ok. 52% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz SAE raportowano jedynie u ok. 2% chorych. Większość TEAE miało umiarkowany stopień nasilenia. W fazie przedłużenia nie zgłoszono żadnego zgonu.

Ocena bezpieczeństwa LEB w populacji azjatyckiej – analiza uzupełniająca

Badanie z udziałem chorych rasy azjatyckiej potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa LEB stosowanego w skojarzeniu z TCS.

Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna między LEB Q2W a PLC (różnica nieistotna statystycznie), w tym dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim stopniu nasilenia. Podczas leczenia podtrzymującego, nie zidentyfikowano w badaniu zwiększonej częstości występowania poszczególnych zdarzeń, w tym zdarzeń specjalnego zainteresowania dla LEB.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, ADRReports, WHO UMC oraz publikacji *Stein Gold 2023*. Przedstawiono także ██████████ jakościową syntezę bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Ebglyss®* i *Charakterystyk* dla poszczególnych komparatorów.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Ebglyss®* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zapalenia spojówek i zdarzeń powiązanych, eozynofilii, reakcji w miejscu wstrzyknięcia czy pólpaśca. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Według danych przedstawionych w dokumencie *EPAR*, nie zidentyfikowano żadnych ważnych, a także potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ebglyss®, a stosunek korzyści do ryzyka dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych w wieku ≥12. roku życia, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowych uznano za korzystny.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii LEB najczęściej występującą kategorią zaburzeń są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W ramach uzupełniającej oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo wyniki zintegrowanej analizy 8 badań dla LEB z publikacji *Stein Gold 2023*. Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W ± TCS (49,2%) oraz PLC ± TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u <2% chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC ± TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC). Analiza długoterminowa (mediana obserwacji 365 dni) wykazała, że u chorych leczonych LEB częstość poszczególnych zdarzeń TEAE była niska i wynosiła dla najczęstszych, tj. występujących u ≥5% chorych: 9,1% w przypadku zapalenie nosogardzieli, 7,7% w przypadku COVID-19, 7,4% w przypadku zaostrzenia AZS i 6,5% w przypadku zapalenia spojówek. Z kolei w przypadku TEAE specjalnego zainteresowania najczęściej (u ≥5% chorych) raportowano: zapalenie spojówek ogółem [10,6%, w tym zapalenie spojówek (6,5%), alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek oraz olbrzymie brodawkowe zapalenie spojówek], zakażenia ogółem (35,8%) i zakażenie opryszczką ogółem (5,1%).

WNIOSKI

Analiza efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badań pierwotnych [REDAKTOWANE] w populacji chorych dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥16) wykazała dla kluczowych punktów końcowych skuteczności (odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50 i IGA 0-1):

- znamienną statystycznie przewagę LEB + TCS względem terapii standardowej (emolienty w skojarzeniu z [REDAKTOWANE])

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania lebrykizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy podkreślić, że obecnie do Programu lekowego B.124 kwalifikuje się wyłącznie chorych z wynikiem EASI ≥20. Uzyskanie przez chorego wyniku w skali EASI <20 stanowi kryterium wykluczające. Oznacza to, że obecnie w Polsce chorzy z wynikiem EASI 16-19, których objawy praktycznie nie różnią się od obserwowanych w przypadku ciężkiego nasilenia AZS, nie posiadają dostępu do nowoczesnych terapii, pomimo, że UPA, BAR, ABR, DUP i TRA zostały zarejestrowane również w umiarkowanej postaci choroby. Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna u chorych na umiarkowaną postać AZS. W polskiej praktyce klinicznej znaczny problem stanowi obecnie nierówny dostęp do opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności również w postaci umiarkowanej AZS.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych lebrykizumabu i stosowanie go w praktyce klinicznej, bowiem stanowi on najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii AZS o nasileniu od umiarkowanym (EASI 16-19) oraz cechuje się lepszą lub porównywalną skutecznością względem pozostałych opcji dostępnych w terapii AZS o nasileniu ciężkim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ebglyss® (lebrykizumab) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny dla lebrykizumabu

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa lebrykizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB-2) [RoB-2.0 Cochrane 2019, Higgins 2023].

W załączniku 14.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie "remove medline records", które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, oraz trwających dla lebrykizumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do populacji docelowej oraz interwencji badanej.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.5.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.5.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lebrykizumabu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w <i>ChPL Ebglyss®</i>. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.124</i>.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z AZS o nasileniu łagodnym, chorzy poniżej 12 r.ż.
Interwencja	<p><u>Ebglyss® (lebrykizumab)</u></p> <p>Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0. jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie (Q2W), do tygodnia 16.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24.</p> <p>Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie (Q4W).</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie lebrykizumabu określone w <i>ChPL Ebglyss®</i> jest zgodne z dawkowaniem określonym zapisami wnioskowanego <i>Programu Lekowego B.124</i> . ³	
Komparatory ⁴	<p>Terapie finansowane w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego⁵:</p> <p>Populacja o ciężkim nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dupilumab; • upadacytynib; • baricytynib; • tralokinumab; • abrocycytnib. <p>Populacja o umiarkowanym nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia standardowa (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS). 	Inne niż wymienione
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	Nie dotyczy
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogólna ocena nasilenia AZS (IGA); ○ wskaźnik oceniający zajęta powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS (EASI); ○ numeryczna skala oceny świądu (NRS-P) i bólu skóry (NRS-SP); ○ wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych (DLQI) i dzieci (CDLQI); ○ wskaźnik oceny utraty snu (SLS); ○ skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS (SCORAD); ○ skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna (POEM); ○ system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS); ○ kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia (EQ-5D-5L); ○ zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi

³ Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne. Zapisy wnioskowanego *Programu Lekowego B.124*, doprecyzowują, że do terapii będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy.

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁵ Szczegółową charakterystykę i dawkowanie przedstawiono w *APD Ebglyss®* w rozdziale 5.2.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji.</u>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim. Komentarz: Publikacje w języku innym niż wskazane, będą włączane wyłącznie jeśli będzie to uzasadnione.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dotatkowe (dotatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dotatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrów badań klinicznych odnaleziono 281 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 39 publikacji:

- opracowania wtórne – 5 opracowań (6 publikacji): *Bashrahil 2023*, *Chu 2023*, *Mostafa 2021*, *Nusbaum 2022* oraz *Silverberg 2022* wraz z aktualizacją *Silverberg 2023a* (w niniejszym raporcie przedstawiono wnioski z zaktualizowanej publikacji, natomiast starszą publikację uwzględniono przy charakterystyce opracowania wtórnego);
- badania pierwotne – 7 badań (19 publikacji):
 - badanie *ADhere* (terapia skojarzona): dokument *EPAR 2023*, publikacja pełnotekstowa *Simpson 2023* oraz abstrakt konferencyjny *abs_Forman 2022*;
 - badanie *ADvantage* (terapia skojarzona): abstrakty konferencyjne (*abs_ADvantage 2023*, *abs_ADvantage 2023a*), [REDACTED] oraz *ClinicalTrials NCT05149313* (dane z rejestru posłużyły wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania);
 - badania *ADcovate1* i *ADvocate-2* (monoterapia), badania RCT o analogicznej metodyce publikowane razem: publikacje pełnotekstowe *Silverberg 2023* i *Blauvelt 2023*, dokument *EPAR 2023* oraz 4 abstrakty konferencyjne: *abs_Blauvelt 2023*, *abs_Lio 2022*, *abs_Yosipovitch 2023* i *abs_Yosipovitch 2023a*;
 - badanie *KGAF* (monoterapia): publikacja pełnotekstowa *Guttman-Yassky 2020*;
 - badanie *ADore* (monoterapia): publikacja pełnotekstowa *Paller 2023*;
 - badanie *ADjoin*: nierandomizowane, długoterminowe przedłużenie (LTE) badań macierzystych: dokument *EPAR 2023* (dane LTE *ADhere*), abstrakty konferencyjne *abs_Guttman-Yassky 2023* i *abs_Yosipovitch 2024* (dane LTE *ADhere*) oraz *abs_Guttman-Yassky 2024* i *abs_Rosmarin 2024* (dane LTE *ADhere*, *ADvocate-1*, *ADvocate-2*) oraz *ClinicalTrials NCT04392154* (dane z rejestru posłużyły wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania);

- 2 opracowania dla lebrykizumabu: analiza MAIC dla LEB vs DUP (publikacja *Rand 2023*) oraz zintegrowana analiza bezpieczeństwa (publikacja *Stein-Gold 2023*);
- 4 dokumenty do dodatkowego bezpieczeństwa: *ChPL Ebglyss®*, *ADR 2024*, *WHO UMC 2024*, *EPAR 2023* (dokument posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka oraz stanowił dodatkowe źródło wyników dla włączonych badań pierwotnych).

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego rejestrów badań klinicznych, odnaleziono 7 trwających badań klinicznych, w tym 3 aktywne badania, które zakończyły rekrutację chorych, 3 badania w trakcie rekrutacji chorych oraz 1 badanie przed rekrutacją chorych. Spośród nich, dla 2 badań (*ADJoin* i *ADvantage*) odnaleziono doniesienia w postaci abstraktów konferencyjnych (wymienione powyżej). Dla pozostałych 5 badań (NCT05990725, NCT05559359, NCT05735483, NCT05916365, NCT05369403) nie są jeszcze dostępne żadne opublikowane dane, a ich zakończenie planowane jest na 2025 lub 2026 rok;

Należy zwrócić uwagę, że wśród rekordów dla trwających badań klinicznych nie odnaleziono badań porównujących skuteczność LEB z innymi terapiami biologicznymi (DUP, TRA), jak również inhibitorami JAK (UPA, BAR, ABR), które mogłyby dostarczyć wyników dla porównania bezpośredniego. Zidentyfikowano natomiast badania dla długookresowego stosowania LEB, które mogą dostarczać nowych wyników dla wieloletniego stosowania interwencji badanej. Szczegółowy opis odnalezionych rekordów znajduje się w załączniku 14.2.5.

W związku z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o wyniki 5 publikacji do badań pierwotnych (*Silverberg 2024*, *Simpson 2024*, *Yosipovitch 2024*, *Katoh 2024* i *Katoh 2024a*) oraz 4 publikacje do systematycznych opracowań wtórnych (*Alahmadi 2024*, *Drucker 2024*, *Lin 2024*, *Silverberg 2024a*).

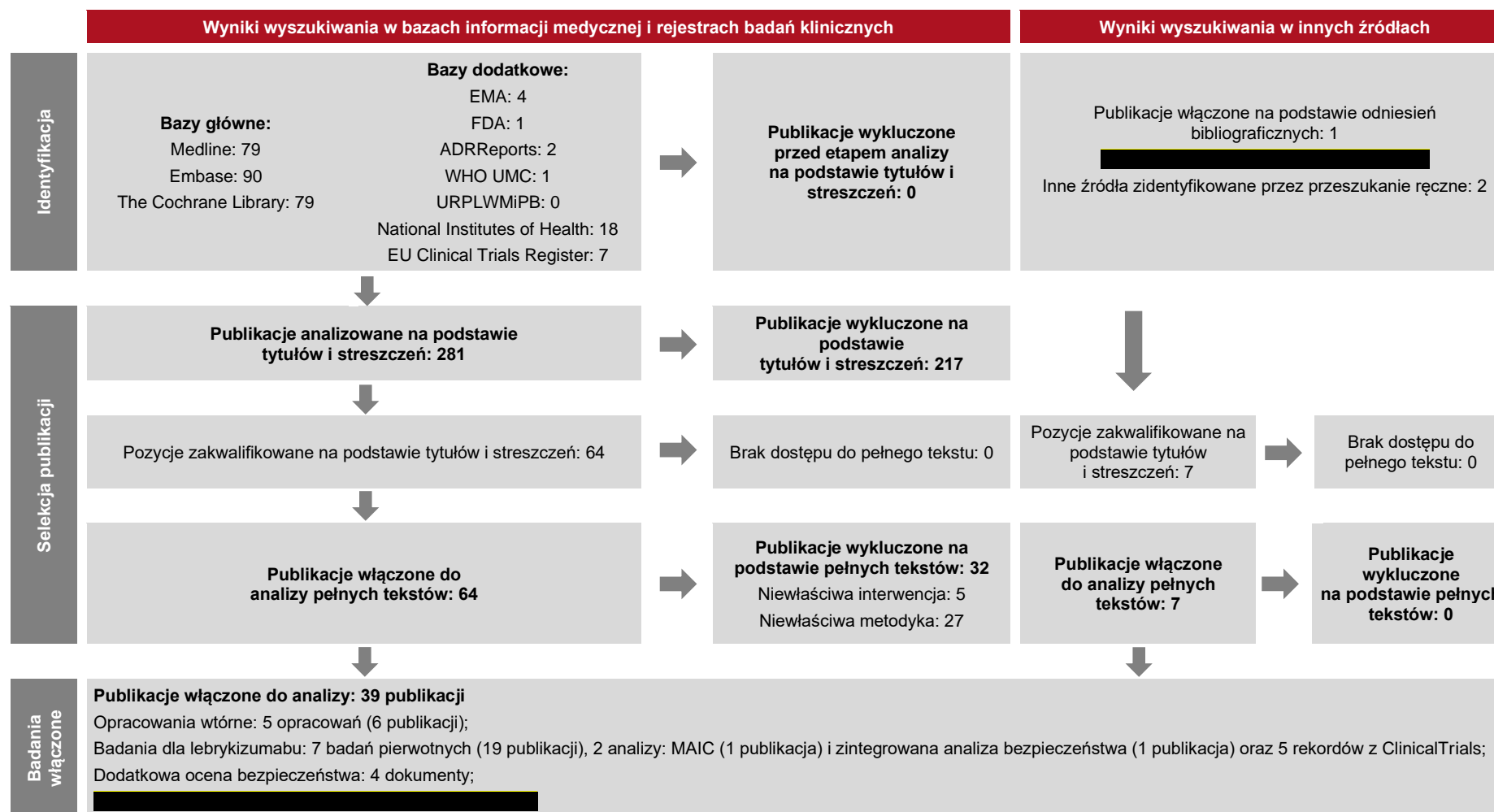
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 17.2.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.7. Publikacje włączone do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych (6 publikacji: *Bashrahil 2023*, *Chu 2023*, *Mostafa 2021*, *Nusbaum 2022*, *Silverberg 2022* wraz z aktualizacją *Silverberg 2023a*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r., *Analiza kliniczna* została uzupełniona o 4 opracowania wtórne, opublikowane po dacie zamknięcia przeglądu systematycznego (*Drucker 2024*, *Silverberg 2024a*, *Alahmadi 2024* oraz *Lin 2024*).

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Przegląd *Silverberg 2024a* uzyskał 3 punkty⁸, przeglądy *Nusbaum 2022* oraz *Alahmadi 2024* uzyskały 4 punkty, a pozostałe przeglądy 5 punktów z 5 możliwych do uzyskania w ramach kryteriów systematyczności Cook. Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy *Mostafa 2021*, *Nusbaum 2022*, *Silverberg 2024a*, *Lin 2024* oraz *Alahmadi 2024* uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądów *Bashrahil 2023*, *Chu 2023*, *Silverberg 2022*, *Silverberg 2023a* oraz *Drucker 2024* określono jako niską.

Celem przeglądów *Bashrahil 2023*, *Chu 2023*, *Nusbaum 2022*, *Silverberg 2022*, *Silverberg 2023a*, *Drucker 2024*, *Alahmadi 2024*, *Silverberg 2024a* oraz *Lin 2024* była ocena skuteczności leków ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu chorych na AZS. Z kolei celem przeglądu *Mostafa 2021* była ocena wpływu terapii biologicznych i inhibitorów JAK na jakość życia u chorych na AZS.

W ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wykazano, że LEB wykazuje wysoką skuteczność leczenia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Terapia LEB prowadziła do istotnej redukcji średniego wyniku w skali EASI w porównaniu z PLC w czasie 16 tyg.,

⁸ Przegląd nie uzyskał minimalnych 4 punktów w skali Cook świadczących o jego systematyczności. Niemniej jednak przegląd został włączony do analizy w związku z z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań (przegląd został opisany na podstawie materiałów konferencyjnych (abstrakt + poster)

w zakresie nasilenia świądu ocenianego w skali NRS-P wykazała umiarkowaną skuteczność w porównaniu z PLC oraz została uszeregowana jako najbardziej skuteczna w ocenie jakości życia za pomocą skali oceniającej maksymalne nasilenie świądu w skali numerycznej. Dodatkowo w ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia nie stwierdzono znamiennych różnic między LEB i PLC. Lebrykizumab stanowi obiecującą opcję leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 14.6.

3.7.2. Badania dla lebrykizumabu

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla wnioskowanej interwencji, zidentyfikowano łącznie 7 badań pierwotnych, w tym 2 badania dla terapii skojarzonej, 4 badania dla monoterapii oraz 1 długoterminowe przedłużenie (LTE). Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r., na wniosek Agencji włączono 1 badanie pierwotne przeprowadzone w populacji azjatyckiej.

Zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss®*, lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Z kolei, zapisy wnioskowanego *Programu lekowego B.124* wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy. W związku z powyższym, badania dla terapii skojarzonej z TCS będą stanowiły podstawowe źródło danych, natomiast badania dla monoterapii, w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe, będą stanowiły dane uzupełniające.

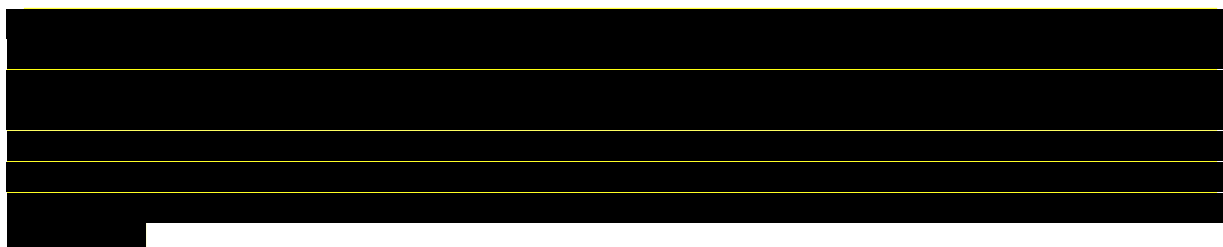
Należy podkreślić, że wyniki porównań bezpośrednich przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności lebrykizumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS) względem leczenia standardowego oraz korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Z kolei wyniki uzyskane dla porównania lebrykizumabu względem placebo stanowią wsparcie dla tego wnioskowania wskazując jednoznacznie, że korzystny efekt zdrowotny uzyskany w wyniku terapii lebrykizumabem stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym nie wynika wyłącznie ze skuteczności samego leczenia standardowego.

W populacji chorych dla terapii skojarzonej włączono 3 badania RCT:

- badanie *ADhere*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lebrykizumabu (LEB) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) o niskiej lub średniej sile działania z placebo (PLC) + TCS w populacji chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego będących kandydatami do terapii ogólnoustrojowej;
- badanie *ADvantage*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LEB w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami z PLC + TCS⁹ o niskiej lub średniej sile działania w populacji chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną;
- badanie *ADhere-J*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LEB + TCS) z PLC + TCS w populacji azjatyckiej, chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W populacji chorych dla monoterapii zidentyfikowano 4 badania:

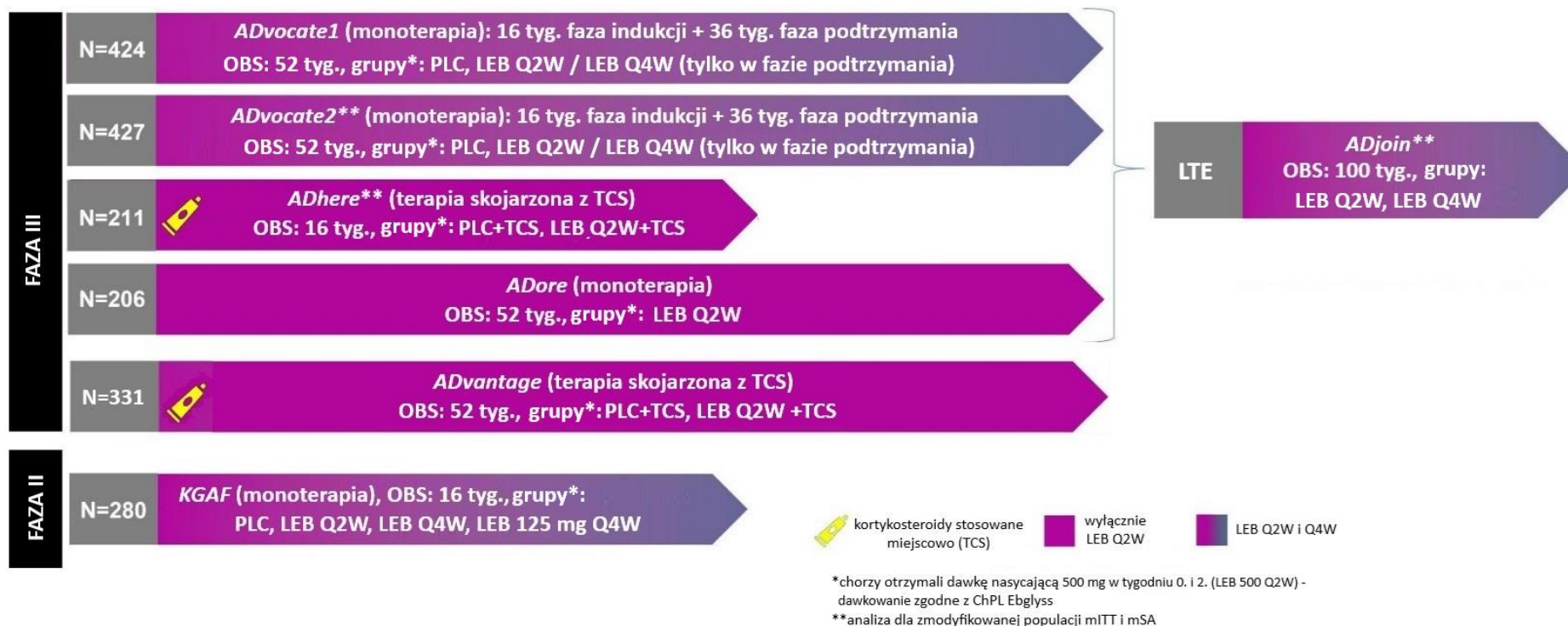
- bliźniacze randomizowane badania *ADvocate-1* oraz *ADvocate-2* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lebrykizumabu z placebo w populacji chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- randomizowane badanie *KGAF* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lebrykizumabu z placebo u chorych dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- otwarte, jednoramienne badanie *ADore* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lebrykizumabu u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.



Dodatkowo w analizie uwzględniono nierandomizowane, długoterminowe badanie *ADjoin* stanowiące przedłużenie badań *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* oraz *ADore*. Chorzy, którzy ukończyli leczenie w ramach badań macierzystych mogli kontynuować terapię w ramach przedłużenia. W wyniku przeglądu systematycznego, dla badania *ADjoin* odnaleziono jedynie dane dla populacji chorych, którzy ukończyli udział w badaniach *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2* i kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin*. Chorzy otrzymywali LEB 250 mg Q2W lub LEB 250 mg Q4W w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS (zgodnie z leczeniem w badaniu pierwotnym).

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie uwzględnionych w raporcie badań pierwotnych dla lebrykizumabu.

Rysunek 2.
Podsumowanie badań pierwotnych dla lebrykizumabu uwzględnionych w analizie skuteczności i/lub bezpieczeństwa



Źródło: opracowanie własne w oparciu o *Stein Gold 2023*

Badanie *ADjoin* stanowi długoterminowe przedłużenie (LTE) badań *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* i *ADore*, w którym chorzy mogli stosować LEB w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS

Badania pierwotne dla terapii skojarzonej

Badania *ADhere*, *Advantage* i *ADhere-J* to randomizowane, podwójnie zaślepiene badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LEB u dorosłych lub młodzieży z rozpoznanym atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu). Chorzy stosowali LEB w skojarzeniu z TCS o średniej lub niskiej sile działania, dodatkowo w badaniu *ADvantage* chorzy mogli stosować również TCS o wysokiej sile działania w ramach leczenia ratunkowego.

Do powyższych badań włączono chorych w wieku ≥ 12 lat, z rozpoznanym AZS co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako występowanie wszystkich poniżej wymienionych objawów w trakcie pierwszej wizyty:

- wynik EASI ≥ 16 ;
- wynik IGA ≥ 3 ;
- wynik BSA $\geq 10\%$.

Średnia wieku w ramionach LEB oraz PLC wynosiła odpowiednio 33,7 i 34,1 lata w badaniu *Advantage*, 37,5 i 36,7 lat w badaniu *ADhere* oraz 35,5 i 34,8 lat w badaniu *ADhere-J*. Większość włączonych chorych w badaniach *ADvantage* i *ADhere* była rasy kaukaskiej – stanowili oni odpowiednio 93,6% i 62,1% w grupie LEB oraz 93,7% i 60,6% w grupie PLC. W badaniu *ADhere-J* wszyscy chorzy byli rasy azjatyckiej. Początkowa średnia wartość EASI w badaniach *Advantage*, *ADhere* i *ADhere-J* wynosiła odpowiednio 28,7, 27,7 oraz 32,0 w grupie LEB oraz 27,1, 26,4 i 33,7 w grupie PLC, z kolei średni czas trwania choroby w tych badaniach wynosił odpowiednio 25,4, 21,0 i 28,2 lat w grupie LEB oraz 23,2, 21,2 i 29,0 lat w grupie PLC. Dodatkowo większość chorych w badaniach *Advantage*, *ADhere* oraz *ADhere-J* miało wynik IGA=3 na początku badania: odpowiednio 61,4%, 61,3% i 68,3% chorych w grupie LEB oraz 67,6%, 72,7% i 67,1% chorych w grupie PLC.

Badania pierwotne dla monoterapii

Badania *ADvocate-1*, *ADvocate-2* oraz badanie *KGAF* to randomizowane, podwójnie zaślepiene badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LEB odpowiednio – w przypadku badan bliźniaczych – u dorosłych lub młodzieży z rozpoznanym atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu) oraz jedynie u dorosłych,

jednakże z zachowaniem identycznej dawki oraz stopnia zaawansowania choroby w przypadku badania *KGAF*.

Ponadto w analizie badań dla monoterapii uwzględniono również jednoramienne, otwarte badanie *ADore*, w którym uczestniczyła jedynie młodzież ≥ 12 lat i < 18 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u której stosowano LEB 250 mg Q2W przez okres 52. tyg. obserwacji.

Postać AZS w przypadku 4 wymienionych powyżej badań była również definiowana jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów podczas wizyty początkowej:

- wynik EASI ≥ 16 ;
- wynik IGA ≥ 3 ;
- wynik BSA $\geq 10\%$.

W przypadku badań bliźniaczych średnia wieku w ramionach LEB oraz PLC w okresie indukcji wynosiła odpowiednio 36,1 i 34,2 lata w badaniu *ADvocate-1* oraz 36,6 i 35,3 lata w badaniu *ADvocate-2*. Mężczyźni w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* stanowili odpowiednio 50,2% i 51,6% populacji w grupie LEB oraz odpowiednio 48,2% i 48,6% populacji w grupie PLC. Większość włączonych chorych była rasy kaukaskiej – w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* stanowili oni odpowiednio 69,3% i 59,8% w grupie LEB oraz 66,0% i 58,2% w grupie PLC. Początkowa średnia wartość EASI w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* wynosiła odpowiednio 28,8 oraz 29,7 w grupie LEB oraz 31,0 i 29,6 w grupie PLC, z kolei średni czas od wystąpienia choroby w tych badaniach wynosił odpowiednio 22,0 i 20,8 lat w grupie LEB oraz 23,8 i 20,1 lat w grupie PLC. Dodatkowo większość chorych w badaniu *ADvocate-1* i *ADvocate-2* miało wynik IGA=3 na początku badania: odpowiednio 60,1% vs 58,9% chorych w grupie LEB oraz 62,3% vs 65,1% chorych w grupie PLC.

W badaniu *KGAF*, obejmującym populację chorych dorosłych średnia wieku w ramieniu LEB 250mg Q2W wynosiła 38,9 lat, a w odpowiadającym mu ramieniu PLC 42,2 lat. Mężczyźni stanowili odpowiednio 34,7% oraz 53,8% populacji, a większość chorych była rasy kaukaskiej – dla ramienia LEB 250 mg Q2W 53,3%, a w ramieniu PLC 50,0%. Początkowa średnia wartość EASI w badaniu *KGAF* dla interwencji zgodnej z ChPL wynosiła 25,5, a w przypadku PLC 28,9, a średni czas trwania choroby u chorych wynosił odpowiednio 22,1 lat dla LEB oraz 24,4 w przypadku PLC. Również w tym badaniu większość chorych miała wynik IGA=3: odpowiednio 70,7% vs 61,5% chorych w grupie LEB 250 mg Q2W i w grupie PLC.

W badaniu *ADore* średnia wieku wynosiła 14,6 lat, a mężczyźni stanowili 47,6% populacji. Chorzy rasy kaukaskiej stanowili 67,0% całej populacji. Średni czas, jaki minął od wystąpienia

AZS wynosił 12,4 lat. Początkowa średnia wartość EASI dla tych chorych wynosiła 28,5, a wynik IGA=3 raportowano u 64,6% chorych. Należy podkreślić, że młodzież w tym badaniu otrzymywała taką samą dawkę LEB, jaką podawano dorosłym chorym i młodzieży w poprzednich badaniach klinicznych LEB, w oparciu o ocenę bezpieczeństwa, skuteczności i danych farmakokinetycznych.

Dodatkowe badania

Badanie *ADjoin* stanowiło nierandomizowane, trwające, długoterminowe przedłużenie badań *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* oraz *ADore*. Do badania włączano chorych z badań macierzystych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tyg. oraz przyjmowali i ukończyli leczenie LEB oraz ukończyli ostatnią wizytę w badaniu macierzystym. Dozwolone było włączenie dodatkowych chorych spoza badań macierzystych. W przypadku chorych, którzy nie pochodzili z badań macierzystych włączano do niego chorych ≥ 12 r.ż. z rozpoznaniem przewlekłego AZS co najmniej rok przed wizytą przesiewową oraz mających nieodpowiednią reakcję na leczenie lekami stosowanymi miejscowo w wywiadzie. Ponadto, chorych obejmowały identyczne kryteria włączenia do badania dla osiągnięcia wyników EASI, IGA oraz BSA, jak chorych w ww. badaniach macierzystych.

W badaniu chorzy przyjmowali LEB w dawce 250 mg Q2W lub Q4W. W dostępnych źródłach nie przedstawiono charakterystyki demograficznej chorych. Należy natomiast zaznaczyć, że w niniejszym raporcie przedstawiono częściowe dane z badania *ADjoin*. Opublikowane dane obejmują chorych, którzy ukończyli udział w badaniach *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2* i kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin*. Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EPAR 2023*, przewiduje się, że pełny raport z badania *ADjoin* zostanie udostępniony do lutego 2025 r.

W celu przedstawienia kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym raporcie zaprezentowano również wyniki analizy MAIC porównujące długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa LEB vs DUP (omówiono w załączniku 14.1.4) oraz zintegrowaną analizę bezpieczeństwa LEB (omówiono w rozdziale 10.1.1).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku 14.7.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
Terapia skojarzona							
<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko	16 tyg.	Dorośli i młodzież z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	Grupa LEB 250 mg Q2W + TCS: N = 145 Grupa PLC + TCS: N = 66	LEB s.c. 250 mg Q2W Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu	PLC s.c. Q2W
						Leczenie wspomagające: chorzy stosowali TCS o niskiej sile działania, począwszy od wizyty początkowej. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny były dozwolone do stosowania na wrażliwych obszarach skóry. Ośrodki badawcze zapewniły TCS o średniej sile działania (acetonid triamcynolonu, 0,1% krem) i TCS o niskiej sile działania (hydrokortyzon, 1% krem). Jeśli u chorych wystąpiło kliniczne pogorszenie objawów AZS, które były nie do zniesienia, dozwolone było stosowanie TCS o dużej mocy lub leczenie ogólnoustrojowe (w tym między innymi doustne kortykosteroidy, fototerapia i cyklosporyna).	
<i>Advantage</i> (<i>abs_ADvantage 2023</i> ,	Badanie randomizowane, podwójnie	Jadad: 5/5		Dorośli i młodzież z rozpoznaniem	Grupa LEB 250 mg + TCS: N = 220	LEB s.c. 250 mg Q2W Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg	PLC s.c. Q2W

¹⁰ w raporcie analizowano wyłącznie dane dla dawkowania zgodnego z zapisami *ChPL Ebglyss*® tj. LEB 250 mg Q2W w fazie indukcji do 16. tygodnia, LEB 250 mg Q4W w fazie podtrzymania, u chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu lub LEB 250 mg Q2W w fazie podtrzymania, u chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie w 16. tygodniu (*escape arm*)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
<i>ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)</i>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Jadad: 5/5</p> <p>RoB2: wysokie ryzyko</p>	<p>68 tyg. (16 tyg. okresu indukcji: oraz 52 tyg. okresu podtrzymania)</p>	<p>Dorośli i młodzież z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p><u>Populacja azjatycka</u></p>	<p><u>Okres indukcji:</u></p> <p>Grupa LEB 250 mg Q2W + TCS: N = 123</p> <p>Grupa PLC + TCS: N = 82</p> <p><u>Okres przedłużenia:</u></p> <p>Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 32</p> <p>Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 38</p> <p>Grupa LEB Q2W →LEB Q4W: N = 33</p>	<p><u>Okres indukcji</u></p> <p>LEB s.c. 250 mg Q2W</p> <p>Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu</p> <p><u>Okres podtrzymania</u></p> <p>LEB s.c. 250 mg Q2W</p> <p>LEB s.c. 250 mg Q4W</p>	<p>PLC s.c. Q2W</p>
						<p><u>Okres indukcji</u></p> <p>Wszyscy chorzy stosowali TCS o średniej sile działania oraz TCS o niskiej sile działania i/lub TCI wyłącznie na wrażliwe obszary (twarz, szyja, okolice międzypalcowe i narządy płciowe) ≥7 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Stosowanie leków na schorzenia wpływające na AZS było zabronione w okresie indukcji. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy i inne ogólnoustrojowe terapie stosowane w leczeniu AZS były zabronione i skutkowały trwałym przerwaniem podawania interwencji w badaniu. Jednak TCS o wysokiej sile działania i leczenie ogólnoustrojowe stosowane w przypadku niedopuszczalnych objawów AZS lub zdarzeń niepożądanych były uważane za leczenie ratunkowe i nie prowadziły do przerwania podawania interwencji badawczej.</p> <p><u>Okres podtrzymania</u></p> <p>Dozwolone było przerywane stosowanie TCS o dużej mocy. Krótkoterminowe leczenie ogólnoustrojowe objawów AZS było dozwolone w indywidualnych przypadkach.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
Monoterapia							
<i>ADore</i> (Paller 2023)	Badanie wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowania hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	52 tyg.	Młodzież z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 206	LEB s.c. 250 mg Q2W do 52. tygodnia Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu Leczenie wspomagające: przed włączeniem do badania chorzy musieli zrezygnować z leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego. Stosowanie leków ogólnoustrojowych na schorzenia, o których wiadomo, że wpływają na AZS, w tym MMF, interferonu-γ, inhibitorów JAK, cyklosporyny, AZA, MTX, miejscowego kryzaborolu, fototerapii lub PUVA, <u>nie było dozwolone podczas badania.</u> Ogólnoustrojowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych lub innych schorzeń były dozwolone przez krótki czas zgodnie z oceną lekarską. Stosowanie TCS o dowolnej sile działania, miejscowego inhibitora kalcyneuryny lub miejscowego inhibitora PDE-4 było dozwolone jako leczenie ratunkowe w trakcie badania, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które były nietolerowane. Podczas badania codziennie stosowano niemedyczne środki nawilżające.	n/d
<i>ADvocate-1</i> (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione,	Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko	52 tyg.	Dorośli i młodzież z rozpoznaniem atopowym	<u>Okres indukcji:</u> Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 283	<u>Okres indukcji</u> LEB s.c. 250 mg Q2W Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg	PLC s.c. Q2W

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
<i>Simpson 2024, Yosipovitch 2024</i>	z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>			zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	Grupa PLC Q2W: N = 141 <u>Okres przedłużenia:</u> Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 62 Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 63 Grupa PLC Q2W (wycofanie LEB): N = 32	podawaną na początku badania i w 2. tygodniu <u>Okres podtrzymania</u> LEB s.c. 250 mg Q2W LEB s.c. 250 mg Q4W Leczenie wspomagające: <u>Okres indukcji</u> Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe. Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB. <u>Okres podtrzymania</u> Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.	
<i>ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi,	Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko	52 tyg. (16 tyg. okresu indukcji oraz 36 tyg. okresu przedłużonego)	Dorośli i młodzież z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od	<u>Okres indukcji:</u> Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 281 Grupa PLC Q2W: N = 146	<u>Okres indukcji</u> LEB s.c. 250 mg Q2W Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu <u>Okres podtrzymania</u>	PLC s.c. Q2W

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
	wieloośrodkowe, fazy III AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>			umiarkowanego do ciężkiego	<u>Okres przedłużenia:</u> Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 51 Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 55 Grupa PLC Q2W (LEB→PLC): N = 28	LEB s.c. 250 mg Q2W LEB s.c. 250 mg Q4W Leczenie wspomagające: <u>Okres indukcji</u> Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe. Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB. <u>Okres podtrzymania</u> Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.	
KGAF (Guttman-Yassky 2020)	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi,	Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko	16 tyg.	Dorośli z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od	Grupa LEB 125 mg Q4W: N = 73 Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 80	LEB s.c. 250 mg Q2W LEB s.c. 125 mg Q4W LEB s.c. 250 mg Q4W Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu	PLC s.c. Q2W

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
	wieloośrodkowe, fazy IIb Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>			umiarkowanego do ciężkiego	Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 75 Grupa PLC Q2W: N = 52	Leczenie wspomagające: Chorzy byli zobowiązani do stosowania dostępnego bez recepty kremu nawilżającego przez ≥7 dni przed rozpoczęciem badania. Dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów występujących chorych. Miejscowe leczenie ratunkowe kortykosteroidami uznano za preferowane przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym. Chorzy wymagający TCS mogli pozostać w badaniu i mieli kontynuować stosowanie TCS tak krótko, jak to możliwe; osoby wymagające ogólnoustrojowej terapii ratunkowej zostały wykluczone z badania.	
Badania LTE							
<i>ADJoin</i> ¹² (EPAR 2023, abs. Guttman-Yassky 2024, ClinicalTrials.gov)	Badanie podwójnie zaślepienie ¹³ , z grupami równoległymi, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny ¹⁴	Niemożliwe do oceny ¹⁵	Ok. 100 tyg. W publikacji <i>abs. Guttman-Yassky 2024</i> przedstawiono dane do 104 tyg. obserwacji dla chorych, którzy ukończyli badania <i>ADhere</i> , <i>ADvocate-1</i> ,	Dorośli i młodzież z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	Całkowita liczba chorych: N= 1 188	LEB 250 mg Q2W LEB 250 mg Q4W	n/d
						Leczenie wspomagające: b/d Uwagi: Nierandomizowane, trwające długoterminowe przedłużenie badania <i>ADvocate-1</i> , <i>ADvocate-2</i> , <i>ADhere</i> oraz <i>ADore</i> . Do badania włączano chorych z badań macierzystych oraz dodatkowych chorych spoza badań macierzystych. Przewiduje się, że raport z badania klinicznego zostanie udostępniony do lutego 2025 r.	

¹² w niniejszym raporcie dane z badania *ADJoin* przedstawiono dla chorych, którzy ukończyli badanie *ADhere*, *ADvocate1* i *ADvocate2* i kontynuowali leczenie w ramach LTE

¹³ uczestnicy mogą być zaślepieni lub niezaślepieni, w zależności od ich przydziału w badaniu macierzystym

¹⁴ w klasyfikacji nie wyszczególniono nierandomizowanego przedłużenia kilku badań klinicznych

¹⁵ nierandomizowane przedłużenie kilku badań klinicznych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ¹⁰	Komparator
	Podejście do testowania hipotezy: n/d		<i>ADvocate-2</i> i kontynuowali leczenie w ramach LTE			Chorzy z badania <i>ADhere</i> , którzy kontynuowali leczenie w ramach badania <i>ADjoin</i> otrzymywali LEB 250 mg Q2W lub LEB 250 mg Q4W w skojarzeniu z TCS zgodnie z leczeniem w badaniu pierwotnym.	

3.7.2.1. Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną w niniejszym raporcie została oceniona na podstawie porównania z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego B.124. W zestawieniu uwzględniono wszystkie badania z wyjątkiem badania *ADjoin*, które stanowiło długoterminowe przedłużenie, obejmujące chorych, którzy zakończyli udział w poprzednich badaniach dla LEB i kontynuują leczenie.

Terapia skojarzona

W badaniach *ADhere*, *ADhere-J* oraz *ADvantage* zarówno kryteria dotyczące wieku chorych, jak i nasilenia AZS były zgodne z zapisami *Programu Lekowego* – do obu badań włączano chorych w wieku ≥ 12 r.ż. oraz z wynikiem EASI ≥ 16 .

Zapisy *Programu Lekowego B.124* wskazują jako kryterium kwalifikacji również stosowanie TCS oraz miejscowych emolientów. W obu badaniach TCS o niskiej i średniej sile działania były stosowane wraz z interwencją, a same badania dotyczyły z definicji terapii skojarzonej. W przypadku obu badań kryterium włączenia stanowiło stosowanie nieposiadających właściwości leczniczych, miejscowych środków nawilżających. Dodatkowo w badaniu *ADhere* przeciwwskazania do stosowania TCS m.in. nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości stanowiły kryterium wykluczenia z badania.

W przypadku *Programu Lekowego B.124*, kryterium włączenia stanowi ponadto niepowodzenie leczenia ogólnego lub fototerapii. Kryterium to było w pełni zgodne z badaniem *ADvantage*, w którym niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe, niestosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤ 4 tygodni przed wizytą początkową oraz niepowodzenie lub przeciwwskazania do stosowania/kontynuowania leczenia cyklosporyną stanowiły kryterium włączenia. W przypadku badań *ADhere* i *ADhere-J* stwierdzono częściową zgodność z kryterium włączenia do *Programu Lekowego B.124*, ponieważ do badań włączano chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe i niestosujących terapii immunosupresyjnej w czasie ≤ 4 tygodni (badanie *ADhere*) i 6 mies. (badanie *ADhere-J*) przed wizytą początkową. Jednak wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnego zgłoszono u prawie połowy chorych włączonych do badań (ok. 47% w badaniu *ADhere* i ok. 50% w badaniu *ADhere-J*). Należy podkreślić, że w badaniu *ADhere-J* uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej, jednak badanie uwzględniono na wniosek Agencji w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r.

Dla pozostałych kryteriów włączenia do Programu Lekowego B.124, stwierdzono zgodność populacji w obu analizowanych badaniach.

Monoterapia

W badaniach dla lebrykizumabu w monoterapii, kryterium dotyczące wieku w *Programie Lekowym B.124* było zgodne z kryterium w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2* (włączano chorych w wieku ≥ 12 r.ż.) oraz częściowo zgodne w badaniach *KGAF* (włączano wyłącznie dorosłych) i *ADore* (włączano wyłącznie młodzież). Kryterium dotyczące nasilenia postaci AZS było zgodne z kryterium *Programu Lekowego B.124* we wszystkich badaniach, do których włączano chorych z wynikiem EASI ≥ 16 .




W przypadku kryterium włączenia do *Programu Lekowego B.124* dotyczącego stosowania miejscowo emolientów i TCS stwierdzono częściową zgodność. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowiło stosowanie miejscowych środków nawilżających (bez właściwości leczniczych), natomiast stosowanie TCS było dozwolone w ramach terapii ratunkowej. W badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* TCS o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania stosowano do 16 tyg. w sytuacjach, w których takie leczenie zostało uznane za właściwe leczenie ratunkowe. Z kolei, w okresie przedłużenia, terapię ratunkową definiowano jako stosowanie jakiegokolwiek miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia (np. doustne kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne i fototerapia). W badaniu *KGAF* dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów u chorego, a TCS uznano za preferowane leczenie przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym. W badaniu *ADore* stosowanie TCS o dowolnej sile działania było dozwolone jako leczenie ratunkowe w czasie trwania badania, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które nie były tolerowane.

Również kryterium dotyczące niepowodzenia leczenia ogólnego lub fototerapii, w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF* oraz *ADore* było częściowo zgodne z kryterium *Programu Lekowego B.124*. Do badań włączano chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe i niestosujących terapii immunosupresyjnej w czasie ≤ 4 tygodni przed wizytą początkową. Jednak wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnego zgłoszono u ponad połowy chorych w badaniach *ADvocate-1* (ok. 54% chorych) i *ADvocate-2* (ok. 56% chorych) oraz u ok. 44% chorych z badania *ADore*. W badaniu *KGAF* nie wskazano odsetka chorych po leczeniu ogólnym, podano jedynie, że u ok. 6% chorych stosowano w wywiadzie dupilumab.

Podobnie jak w przypadku badań dla terapii skojarzonej, również w przypadku badań dla monoterapii, dla pozostałych kryteriów włączenia do *Programu Lekowego*, stwierdzono zgodność populacji we wszystkich analizowanych badaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę zgodności kryteriów włączenia do badań klinicznych z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego.

Tabela 3.
Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną – badania dla terapii skojarzonej

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	<i>ADhere-J</i> (<i>KatoH 2024, KatoH 2024a</i>)	<i>ADvantage</i> (<i>ClinicalTrials NCT05149313</i>  
Wiek ≥12 r.ż.	Tak. Włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥12 r.ż.	Tak. Włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥12 r.ż.	Tak. Włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥12 r.ż.
Ciężka postać AZS (EASI ≥16)	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥16.	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥16.	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥16.
Stosowanie miejscowo emolientów i kortykosteroidów	Tak. Chorzy stosowali TCS o niskiej i średniej sile działania wraz z interwencją. Kryterium włączenia do badania stanowiło stosowanie miejscowych środków nawilżających (nieposiadających właściwości leczniczych). Przeciwwskazania do stosowania TCS m.in. nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości stanowiły kryterium wykluczenia	Tak. Chorzy stosowali TCS o niskiej i średniej sile działania wraz z interwencją.	

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024, Katoh 2024a</i>)	<i>ADvantage</i> (<i>ClinicalTrials NCT05149313</i>)
Brak skuteczności leczenia ogólnego lub fototerapii oraz niepowodzenie, lub przeciwwskazania do stosowania, lub wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż. lub leczenia cyklosporyną u osób w wieku 18 lat i powyżej.	Częściowo tak. Kryterium włączenia do badania stanowiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe. Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową było zabronione.	Częściowo tak. Kryterium włączenia do badania stanowiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe i/lub ogólnoustrojowe. Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową było zabronione.	[Redacted]
Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w przypadku kobiet	Tak. Włączano kobiety, które wyraziły zgodę na świadomą kontrolę urodzeń.	Tak. Włączano kobiety, które wyraziły zgodę na świadomą kontrolę urodzeń. [^]	[Redacted]
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL	Tak. Kryterium wykluczenia z badania stanowiły wszelkie nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych (chemiczne, hematologiczne lub analiza moczu). Parametry laboratoryjne były również monitorowane w czasie trwania badania.	Tak. Kryterium wykluczenia z badania stanowiły wszelkie nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych (chemiczne, hematologiczne). Parametry laboratoryjne były również monitorowane w czasie trwania badania. [^]	[Redacted] Parametry laboratoryjne były również monitorowane w czasie trwania badania.

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024, Katoh 2024a</i>)	<i>ADvantage</i> (<i>ClinicalTrials NCT05149313</i>)
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL	Tak. Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła m.in. obecność aktywnych przewlekłych lub ostrych zakażeń.	Tak. Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła m.in. obecność aktywnych przewlekłych lub ostrych zakażeń.	[Redacted]
Brak przeciwwskazań do stosowania lebrykizumabu	Tak.	Tak	Tak
Wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią	Tak. Okres ciąży lub karmienia piersią stanowiły kryterium wykluczenia z badania.	Tak [^]	[Redacted]

*nie uwzględniono badania *ADjoin* ponieważ jest to długoterminowe przedłużenie (LTE), obejmujące chorych, którzy ukończyli udział w poprzednich badaniach dla lebrykizumabu i kontynuują leczenie w ramach LTE – w dostępnych źródłach nie przedstawiono charakterystyki demograficznej chorych. Należy natomiast zaznaczyć, że w niniejszym raporcie dane z badania *ADjoin* przedstawiono wyłącznie chorych, którzy ukończyli badanie *ADhere*.

[^]na podstawie protokołu do badania

Tabela 4.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną – badania dla monoterapii

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADvocate-1</i> i <i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2023, Blauvelt 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024</i>)	<i>KGAF</i> (<i>Guttman-Yassky 2020</i>)	<i>ADore</i> (<i>Paller 2023</i>)
Wiek ≥ 12 r.ż.	Tak. Włączano dorosłych i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż.	Częściowo tak (populacja węższa). Włączano chorych ≥ 18 r.ż. (wyłącznie dorosłych)	Częściowo tak (populacja węższa). Włączano chorych ≥ 12 r.ż. i < 18 r.ż. (wyłącznie młodzież)
Ciężka postać AZS (EASI ≥ 16)	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥ 16 .	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥ 16 .	Tak. Włączano chorych z wynikiem EASI ≥ 16 .

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADvocate-1 i ADvocate-2 (Silverberg 2023, Blauvelt 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)</i>	<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>	<i>ADore (Paller 2023)</i>
Stosowanie miejscowo emolientów i kortykosteroidów	<p>Tak. Kryterium włączenia do badania stanowiło stosowanie miejscowych środków nawilżających (nieposiadających właściwości leczniczych).</p> <p>TCS o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania stosowano do 16 tyg. w sytuacjach, w których takie leczenie zostało uznane za właściwe <u>leczenie ratunkowe</u>.</p> <p>W okresie przedłużenia terapię ratunkową definiowano jako stosowanie jakiegokolwiek miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia (np. doustne kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne i fototerapia). Podczas 36. tyg. okresu podtrzymującego chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych oceniano indywidualnie dla każdego przypadku.</p>	<p>Tak. Kryterium włączenia do badania stanowiło stosowanie miejscowych środków nawilżających (nieposiadających właściwości leczniczych).</p> <p>Dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów u chorego. TSC uznano za preferowane przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym.</p> <p>Chorzy wymagający TCS mogli pozostać w badaniu i mieli kontynuować stosowanie TCS tak krótko, jak to możliwe.</p>	<p>Tak. Kryterium włączenia do badania stanowiło stosowanie miejscowych środków nawilżających (nieposiadających właściwości leczniczych).</p> <p>Stosowanie TCS o dowolnej sile działania było dozwolone jako <u>leczenie ratunkowe</u> w trakcie badania, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które były nietolerowane.</p>
Brak skuteczności leczenia ogólnego lub fototerapii oraz niepowodzenie, lub przeciwwskazania do stosowania, lub wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż. lub leczenia cyklosporyną u osób w wieku 18 lat i powyżej.	<p>Częściowo tak. Kryterium włączenia do badania stanowiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe lub jeśli leczenie miejscowe było z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową było zabronione.</p>	<p>Częściowo tak. Kryterium włączenia do badania stanowiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe lub jeśli leczenie miejscowe było z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową było zabronione.</p>	<p>Częściowo tak. Kryterium włączenia do badania stanowiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe lub jeśli leczenie miejscowe było z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową było zabronione.</p>

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych*		
	<i>ADvocate-1 i ADvocate-2 (Silverberg 2023, Blauvelt 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)</i>	<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>	<i>ADore (Paller 2023)</i>
Zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w przypadku kobiet	Tak. Włączano kobiety, które wyraziły zgodę na świadomą kontrolę urodzeń	Tak. Włączano kobiety, które wyraziły zgodę na świadomą kontrolę urodzeń	Tak. Włączano kobiety, które wyraziły zgodę na świadomą kontrolę urodzeń
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL	Tak. Kryterium wykluczenia z badania stanowiły wszelkie nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych (chemiczne, hematologiczne lub analiza moczu).	Tak. Kryterium wykluczenia z badania stanowiły wszelkie nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych (chemiczne, hematologiczne lub analiza moczu).	Tak. Kryterium wykluczenia z badania stanowiły wszelkie nieprawidłowe, istotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych (chemiczne, hematologiczne lub analiza moczu).
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL	Tak. Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła m.in. obecność aktywnych przewlekłych lub ostrych zakażeń.	Tak. Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła m.in. obecność aktywnych przewlekłych lub ostrych zakażeń.	Tak. Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła m.in. obecność aktywnych przewlekłych lub ostrych zakażeń.
Brak przeciwwskazań do stosowania lebrykizumabu	Tak	Tak	Tak
Wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią	Tak. Okres ciąży lub karmienia piersią stanowiły kryterium wykluczenia z badania.	Tak. Okres ciąży lub karmienia piersią stanowiły kryterium wykluczenia z badania.	Tak. Okres ciąży lub karmienia piersią stanowiły kryterium wykluczenia z badania.

*nie uwzględniono badania *ADjoin* ponieważ jest to długoterminowe przedłużenie (LTE), obejmujące chorych, którzy ukończyli udział w poprzednich badaniach dla lebrykizumabu i kontynuują leczenie w ramach LTE – w dostępnych źródłach nie przedstawiono charakterystyki demograficznej chorych. Należy natomiast zaznaczyć, że w niniejszym raporcie dane z badania *ADjoin* przedstawiono wyłącznie chorych, którzy ukończyli badanie *ADhere*.

3.7.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 14.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 5.1.

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

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

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

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność i jakość życia				
EASI		Wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku (EASI, ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>) mierzony jako odsetek chorych z odpowiedzią m.in. EASI-75, EASI-90 tj. chorych, którzy osiągnęli poprawę o co najmniej 75%, 90% w skali EASI oceniającej obszar oraz nasilenie wyprysku atopowego. Jest to złożony wskaźnik z wynikami w zakresie od 0 do 72.		
	<i>ADvocate-1</i>	W ramach fazy indukcji badań <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> oceniano drugorzędowe punkty końcowe, które stanowiły odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 w 4. tyg. badania oraz EASI-75* i EASI-90 w 16. tygodniu badania. W ramach przedłużenia ww. badań oceniano częstość występowania odpowiedzi EASI-75 oraz EASI-90 w 52. tygodniu badania.	Im wyższy odsetek chorych z odpowiedzią EASI, tym skuteczniejsze leczenie.	
	<i>ADvocate-2</i>	Średnia zmiana procentowa wyniku EASI względem wartości początkowej była ponadto oceniana w 16. i 52. tygodniu badań <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> .	Im niższy wynik, tym mniejszy obszar zajęty przez wyprysk atopowy i/lub mniejsze nasilenie wyprysku atopowego, świadczące o skuteczności leczenia.	U chorych na AZS za istotną klinicznie zmianę na skali EASI przyjmuje się zmianę o 6,6 punktu [<i>Schram 2012</i>]
	<i>ADhere</i>	W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano EASI-75 i EASI-90 w 52 tyg., u chorych którzy osiągnęli EASI-75 oraz EASI-90 w 16. tygodniu. Oceniano utrzymującą się odpowiedź EASI-75 oraz EASI-90 przez 80% oraz przez 100% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (publikacja <i>Silverberg 2024</i>).	Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).	
	<i>ADore</i>	W ramach badania <i>ADhere</i> oceniano drugorzędowe punkty końcowe które stanowiły odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-75, EASI-90 oraz odpowiedź EASI-75 wraz z poprawą wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt w 16. tygodniu badania.		
	<i>KGAF</i>	Średnia zmiana procentowa wyniku EASI względem wartości początkowej była ponadto oceniana w 16. tygodniu badania <i>ADhere</i> .		
	<i>ADjoin</i>	W ramach badania <i>ADore</i> oceniano drugorzędowe punkty końcowe które stanowiły odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 w 16. tygodniu badania.		
<i>ADvantage</i>	Średnia zmiana procentowa wyniku EASI względem wartości początkowej była ponadto oceniana w 16. tygodniu badania <i>ADore</i> .			
<i>ADhere-J</i>	W ramach badania <i>KGAF</i> oceniano drugorzędowe punkty końcowe które stanowiły odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 w 16. tygodniu badania.			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>Adhere-J</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź EASI-75 w 16. tyg. stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Średnia zmiana procentowa wyniku EASI względem wartości początkowej oraz EASI-90 były ponadto oceniane w 16. tygodniu jako kluczowe drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Średnia zmiana procentowa wyniku EASI względem wartości początkowej była ponadto oceniana w 16. tygodniu badania <i>KGAF</i>.</p> <p>W badaniu <i>ADjoin</i> oceniano odsetek chorych z odpowiedzią EASI w 16 tyg., którzy osiągnęli odpowiedź EASI-75 w 56. i 104. tygodniu badania oraz EASI-90 w 104. tygodniu badania.</p> <p>W ramach badania <i>ADvantage</i> oceniano pierwszorzędowy oraz drugorzędowe punkty końcowe, które stanowiły odpowiednio EASI-75 oraz EASI-50 i EASI-90 w 16. tygodniu badania.</p>		
IGA	<p><i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> <i>ADhere</i> <i>ADore</i> <i>KGAF</i> <i>ADjoin</i> <i>ADvantage</i> <i>Adhere-J</i></p>	<p>Odpowiedź w zakresie globalnej oceny badacza (IGA, ang. <i>Investigators' Global Assessment</i>) zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) w 5-stopniowej skali od 0 (czysty) do 4 (ciężka postać choroby), z redukcją o ≥ 2 punkty względem wartości początkowej.</p> <p>Wynik jest wybierany przy użyciu deskryptorów, które najlepiej opisują ogólny wygląd zmian w danym punkcie czasowym.</p> <p>Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA w 16. tygodniu badania <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> był pierwszorzędownym punktem końcowym, a w 4. tygodniu badań drugorzędownym punktem końcowym. W ramach przedłużenia ww. badań oceniano częstość występowania odpowiedzi IGA w 52. tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>ADhere</i> i <i>ADhere-J</i> pierwszorzędowny punkt końcowy stanowił odsetek chorych z wynikiem IGA wynoszącym 0 lub 1 w 16. tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>KGAF</i> drugorzędowny punkt końcowy stanowił odsetek chorych z wynikiem IGA wynoszącym 0 lub 1 w 16. tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>ADore</i> drugorzędowny punkt końcowy stanowił odsetek chorych z wynikiem IGA wynoszącym 0 lub 1 w jego 16. tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>ADjoin</i> oceniano odsetek chorych z odpowiedzią IGA w 16 tyg., u których utrzymano odpowiedź IGA 0 lub 1 w 56. oraz 104. tygodniu badania.</p> <p>W badaniu <i>ADvantage</i> drugorzędowny punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy osiągnęli IGA 0-1 i ≥ 2 punkty poprawy w 16. tyg.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie, jednak skala została zwalidowana i ocenia ogólne nasilenie choroby, co ma najistotniejsze znaczenie dla chorego. Można zatem uznać, że punkt ten jest istotny klinicznie.</p>
NRS-P	<p><i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i></p>	<p>Numeryczna skala oceny świądu (NRS-P, ang. <i>Numerical Rating Scale – Pruritus</i>) to 11-punktowa skala, służąca do oceny najgorszego nasilenia świądu w ciągu</p>	<p>Im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie. Zmiana</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>ADhere</i> <i>KGAF</i> <i>ADvantage</i> <i>ADhere-J</i></p>	<p>ostatnich 24 godzin, gdzie wynik 0 oznacza "brak swędzenia", a wynik 10 oznacza "najgorszy świąd, jaki można sobie wyobrazić".</p> <p>Odsetek chorych, u których odnotowano poprawę o ≥ 4 pkt. w skali NRS-P w stosunku do wartości początkowej w tygodniach 2., 4. oraz 16. w badaniach <i>ADvocate-1</i> i <i>ADvocate-2</i> oraz w 16. tygodniu w badaniu <i>ADhere</i> oraz <i>KGAF</i> stanowił drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W ramach przedłużenia badań <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> oceniano ponadto częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w 52 tygodniu.</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano poprawę wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty i o ≥ 3 punkty w 52 tyg., u chorych którzy osiągnęli ten wynik w 16. tygodniu. Oceniano utrzymującą się odpowiedź NRS-P o ≥ 4 punkty i o ≥ 3 punkty przez 80% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (publikacja <i>Silverberg 2024</i>).</p> <p>W badaniu <i>ADhere-J</i> odsetek chorych, u których odnotowano poprawę o ≥ 4 pkt. w skali NRS-P w stosunku do wartości początkowej w tygodniach 1., 2., 4. oraz 16 stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Dodatkowo, w badaniu <i>ADhere</i> drugorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych z wyjściową wartością NRS≥ 4, którzy osiągnęli zarówno EASI-75, jak i redukcję świądu według skali NRS o ≥ 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w 16. tygodniu badania.</p> <p>W badaniu <i>ADvantage</i> drugorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy osiągnęli redukcję świądu i bólu skóry według skali NRS≥ 4 w 16. tygodniu badania. Oceniano również średnią procentową zmianą wyniku NRS-P oraz NRS-SP w stosunku do wartości początkowej, w 16. tygodniu badania.</p> <p>Ponadto w badaniu <i>ADjoin</i> oceniano osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt oraz utrzymanie poprawy wyniku NRS-P o ≥ 3 punkty w 68 tygodniu badania.</p>	<p>ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p>	<p>punkty [Yosipovitch 2022].</p> <p>Wg autorów badania <i>ADvocate-1</i> i <i>ADvocate-2</i> zmiana o 4 punkty jest bardziej zachowawczą oceną efektu klinicznego [Silverberg 2023].</p>
<p>Średni odsetek dni bez użycia TCS/TCI</p>	<p><i>ADhere</i> <i>ADvantage</i> <i>ADhere-J</i></p>	<p>Punkt końcowy definiowany jako odsetek dni (lub mediana), w czasie których chory nie stosował miejscowych glikokortykosteroidów (TCS, ang. <i>topical corticosteroids</i>) lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (TCI, ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i>). Był to drugorzędowy punkt końcowy badań <i>ADhere</i>, <i>ADhere-J</i> oraz <i>ADvantage</i>.</p>	<p>Im większa liczba dni wolnych od stosowania TCS/TCI, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie, jednak brak konieczności stosowania kortykosteroidów miejscowych jest kluczowym punktem końcowym dla chorego,</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				gdyż świadczy o niewielkim nasileniu objawów. Można zatem uznać, że jest to punkt istotny klinicznie.
Wynik BSA	ADore KGAF ADvantage	Ocena zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała (BSA, ang. <i>body surface area</i>) szacuje zakres choroby lub zajęcie skóry w odniesieniu do AZS i jest wyrażona jako procent całkowitej powierzchni ciała. BSA został określony przy użyciu zasady dłoń chorego = 1%. Średnia zmiana zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała, w stosunku do wartości początkowej w 16 tygodniu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ADore, ADvantage oraz KGAF.	Redukcja zajętej powierzchni wskazuje na poprawę i świadczy o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie.
SLS	ADvocate-1 ADvocate-2 ADhere ADvantage ADjoin ADhere-J	Skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu (SLS, ang. <i>Sleep Loss Scale</i>) służy do pomiaru stopnia utraty snu z powodu swędzenia w czasie ostatniej nocy. Jest on oceniany w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie wynik 0 oznacza brak problemów ze snem, a wynik 4 oznacza niezdolność snu. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniach ADvocate-1 oraz ADvocate-2 stanowił odsetek chorych z wynikiem w skali SLS ≥ 2 punkty na początku badania, którzy zgłosili zmniejszenie wyniku o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w jego 16. tygodniu. W ramach przedłużenia ww. badań oceniano częstość występowania poprawy wyniku wg SLS o ≥ 2 punkty również w 52 tygodniu. Zmianę wyniku wg SLS o ≥ 2 punkty względem wartości początkowych, jak i średnia zmiana wyniku wg SLS względem wartości początkowej były ponadto oceniane w 16 tygodniu badania ADhere oraz badania ADvantage. Poprawę wyniku wg SLS o ≥ 1 oraz ≥ 2 punkty oceniano w 68 tygodniu badania ADjoin. W badaniu ADhere-J średnia zmiana wyniku wg SLS w 16. tyg. względem wartości początkowych była drugorzędowym punktem końcowym. W badaniach ADvocate-1 oraz ADvocate-2 średnia procentowa zmiana wyniku wg SLS w 16. tyg. względem wartości początkowych była drugorzędowym punktem końcowym. W ramach przedłużenia ww. badań oceniano średnią procentową zmianę wyniku wg SLS o ≥ 2 punkty względem wartości początkowych również w 52 tygodniu.	Im większy odsetek chorych, którzy zgłosili zmniejszenie wyniku o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej tym wyższa skuteczność leczenia.	Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 1 punkt [Yosipowitch 2022a]. Wg autorów badania ADvocate-1 i ADvocate-2 zmiana o 2 punkty jest bardziej zachowawczą oceną efektu klinicznego [Silverberg 2023].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SCORAD	<p><i>ADhere</i> <i>ADvantage</i></p>	<p>SCORAD (ang. Severity <i>SCOR</i>ing of Atopic Dermatitis) jest zatwierdzonym narzędziem klinicznym do oceny zakresu i nasilenia AZS. Ocena składa się z 3 elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie powierzchni przez AZS jest oceniane jako odsetek zajętej powierzchni segment po segmente przy zastosowaniu reguły 9s (np. 50% prawej nogi = 4,5) i zgłaszane jako suma wszystkich obszarów, z wynikiem w zakresie od 0 do 100; • intensywność objawów składająca się z 6 elementów: rumień, obrzęk, śczerzenie/skorupa, złuszczenie, lichenifikacja i suchość. Każdy element jest oceniany w następujący sposób: brak (0), łagodny (1), umiarkowany (2) lub ciężki (3) (maksymalna, łączna liczba punktów to 18); • subiektywna ocena swędzenia i bezsenności jest rejestrowana dla każdego objawu przy użyciu wizualnej skali analogowej, gdzie 0 oznacza brak swędzenia (lub bezsenności), a 10 oznacza najgorsze wyobrażalne swędzenie (lub bezsenność), przy maksymalnym możliwym wyniku wynoszącym 20. <p>Wynik oblicza się wg wzoru: $A/5 + 7B/2 + C$, gdzie "A" definiuje się jako rozległość (0-100), "B" definiuje się jako intensywność (0-18), a "C" definiuje się jako subiektywne objawy (0-20). Maksymalny wynik indeksu SCORAD wynosi 103.</p> <p>W badaniu <i>ADhere</i> średnia procentowa zmiana wyniku wg SCORAD w 16. tyg. względem wartości początkowych była dodatkowym punktem końcowym, natomiast w badaniu <i>ADvantage</i> była drugorzędowym punktem końcowym.</p>	<p>Im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Wartość MCID dla SCORAD wynosi 8,7 pkt. [Schram 2012].</p>
DLQI	<p><i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> <i>ADhere</i> <i>ADvantage</i> <i>ADore</i> <i>KGAF</i> <i>Adhere-J</i></p>	<p>Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) określany jest za pomocą 10-punktowego kwestionariusza jakości życia u dorosłych, który obejmuje 6 domen (objawy i uczucia, codzienne czynności, czas wolny, praca i szkoła, relacje osobiste i leczenie), ocenianych w kategorii ostatniego tygodnia przez chorych. Kategorie odpowiedzi obejmują następujące odpowiedzi: "wcale", "trochę", "dużo" i "bardzo dużo", z odpowiadającymi im wynikami odpowiednio: 0, 1, 2 i 3 punkty. Brak odpowiedzi lub odpowiedź "nieistotne" są punktowane jako 0.</p> <p>10 pytań jest punktowanych od 0 do 3, co daje możliwy całkowity wynik w zakresie od 0 (brak wpływu choroby skóry na QoL) do 30 (maksymalny wpływ na QoL).</p> <p>W DLQI (>16 lat) i CDLQI (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>) (≤16 lat) pytano o wpływ AZS na jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniach <i>ADvocate-1</i> i <i>ADvocate-2</i>, <i>ADvantage</i> <i>ADhere</i> oraz <i>ADhere-J</i> stanowił odsetek chorych z całkowitym wynikiem DLQI ≥4 punkty na początku badania, którzy zgłosili poprawę o ≥4 punkty w stosunku do wartości początkowej w 16. tygodniu. W ramach przedłużenia badań <i>ADvocate-1</i></p>	<p>Im niższe wyniki DLQI tym wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania DLQI=0 lub 1 tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>W przypadku ogólnych stanów zapalnych skóry zmianę wyniku DLQI o co najmniej 4 punkty uważa się za minimalną różnicę istotną klinicznie [Basra 2015].</p> <p>Wynik 0-1 pkt. oznacza brak wpływu zmian skórnych na życie chorego [Basra 2015].</p> <p>W związku z powyższym osiągnięcie wyniku 0-1</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oraz <i>ADvocate-2</i> oceniano częstość występowania poprawy wyniku wg DLQI o ≥ 4 punkty również w 52 tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>ADvantage</i> oceniano dodatkowo poprawę wyniku wg CDLQI o ≥ 4 punkty w 16 tygodniu.</p> <p>W badaniach <i>ADvocate-1</i>, <i>ADvocate-2</i>, <i>ADhere</i>, <i>ADvantage</i>, <i>ADore</i> oraz <i>KGAF</i> zmiana wyniku wg DLQI w 16. tygodniu względem wartości początkowych była drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>W badaniach <i>ADore</i> oraz <i>ADhere</i> oceniano dodatkowo zmianę wyniku wg CDLQI w 16 tygodniu względem wartości początkowych. W badaniach <i>ADvocate-1</i>, <i>ADvocate-2</i> i <i>ADhere</i> przedstawiono również odsetek chorych z wynikiem DLQI 0-1.</p>		<p>pkt należy uznać za punkt istotny klinicznie.</p>
PROMIS	<p><i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> <i>ADore</i> <i>ADhere</i></p>	<p>Wynik kwestionariusza dotyczącego wyników raportowanych przez chorych (PROMIS®, ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>) składa się z domen, wśród których każda zawiera po 8 pytań dotyczących lęku związanego odpowiednio z emocjami (lub lęku pediatrycznego) oraz dystresu emocjonalnego (lub pediatrycznego odczucia depresji). Odpowiedź na każde z pytań mieści się w zakresie 1-5.</p> <p>W badaniach <i>ADvocate-1</i>, <i>ADvocate-2</i>, <i>ADore</i> oraz <i>ADhere</i> punkt końcowy stanowiła średnia zmiana całkowitego wyniku PROMIS® w 16 tygodniu, dotyczącego zarówno oceny niepokoju jak i depresji względem wartości początkowych.</p>	<p>Im wyższy wynik tym większe poczucie niepokoju lub odczucie depresji.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie.</p> <p>Skala globalnego zdrowia PROMIS® wykazała wewnętrzną spójność i wrażliwość na zmiany, zarówno u zdrowych, jak i chorych. Wykazano ponadto, że nie ma różnic w raportowaniu według wieku lub płci [Vakharia 2018].</p>
POEM	<p><i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> <i>KGAF</i> <i>ADhere</i> <i>ADvantage</i> <i>ADjoin</i></p>	<p>Wskaźnik pomiaru wyprysku ukierunkowany na pacjenta (POEM, ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>) obejmuje 7 zwalidowanych obszarów określających objawy choroby w czasie ostatniego tygodnia. Składa się z 7 pytań (o suchość skóry, swędzenie, łuszczenie skóry, pękanie skóry, utratę snu, krwawienia oraz płaczliwość), których wynik punktacji mieści się w zakresie 0-28, gdzie 0: czysta skóra, a 28: poważne zmiany skórne).</p> <p>Zmiana całkowitego wyniku POEM, dotyczącego oceny egzemy w 16. tygodniu względem wartości początkowych była punktem końcowym w badaniach <i>ADvocate-1</i>, <i>ADvocate-2</i>, <i>KGAF</i>, <i>ADhere</i> oraz <i>ADvantage</i>.</p> <p>Wynik końcowy oraz poprawa wyniku POEM w 52. tygodniu były punktami końcowymi w badaniach <i>ADvocate-1</i> i <i>ADvocate-2</i>.</p>	<p>Im niższy wynik wg POEM wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zmiana wyniku wg POEM wynosząca 3,4 pkt. jest uważana za MCID [Schram 2012].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W ramach badania <i>ADJoin</i> oceniano wśród chorych zarówno osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt oraz poprawę wyniku POEM o ≥ 4 pkt w 16 ^{**} , 52 ^{***} . oraz 104 tygodniu obserwacji.		
EQ-5D-5L	<i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> <i>ADhere</i>	Skala obejmuje 5 wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. EQ-VAS rejestruje natomiast samoocenę stanu chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. Wyniki w tych pięciu domenach można przedstawić jako profil zdrowia lub można je przekonwertować na pojedynczy sumaryczny numer indeksu tj. użyteczność, odzwierciedlający stopień preferencji chorego co do danego profilu zdrowia. EQ-5D jest wypełniany przez chorego w ośrodku badawczym. W badaniach <i>ADvocate-1</i> , <i>ADvocate-2</i> , <i>ADhere</i> oceniano zmianę całkowitego wyniku EQ-5D-5L w 16. tyg. względem wartości początkowych.	Im wyższy wynik tym wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie dla chorych z AZS.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<i>ADvocate-1</i> <i>ADvocate-2</i> KGAF <i>ADhere</i> <i>ADvantage</i> <i>Stein-Gold</i> 2023 <i>ADhere-J</i>	Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2023</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): <ol style="list-style-type: none"> – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [<i>CTCAE 2017</i>]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>5. – śmiertelny.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie parametrów życiowych, zdarzeń niepożądanych, jednoczesnego stosowania leków, badań laboratoryjnych surowicy, hematologii i analizy moczu oraz badania fizykalnego.</p> <p>W badaniu <i>KGAF</i> ocena bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE).</p> <p>W badaniach <i>ADhere</i>, <i>ADhere-J</i> oraz <i>ADvantage</i> ocena bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia TEAE, w tym ciężkie zdarzenia, zgony oraz zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. Dodatkowo, w przypadku obydwu badań ocena obejmowała zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, a w przypadku badania <i>ADhere</i> zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym.</p> <p>W zintegrowanej analizie bezpieczeństwa <i>Stein-Gold 2023</i> ocena obejmowała zdarzenia TEAE, w tym ciężkie zdarzenia, zgony oraz zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia przy użyciu preferowanych terminów w oparciu MedDRA v. 25.0. Monitorowano parametry życiowe, ocenę wzrostu oraz masy ciała, a także wskaźniki laboratoryjne.</p>		

*zaobserwowano rozbieżność w odniesieniu do rzędowości punktu: w publikacji pełnotekstowej został zdefiniowany jako drugorzędowy, natomiast w przypadku suplementu do publikacji jako pierwszorzędowy

** zakończenie udziału w badaniu *ADhere* i rozpoczęcie udziału w badaniu *ADjoin*

*** zakończenie udziału w badaniu *ADvocate-1/ADvocate-2* i rozpoczęcie udziału w badaniu *ADjoin*

4. Porównanie pośrednie

W ramach pierwszego etapu przeglądu systematycznego (SLR) dla interwencji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy, odnaleziono badania oceniające lebrykizumab w monoterapii lub w terapii skojarzonej z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) w porównaniu z grupą kontrolną, tj. placebo (PLC) w przypadku monoterapii lub PLC + TCS w przypadku terapii skojarzonej. We wszystkich badaniach emolienty stanowiły leczenie podstawowe. Odnalezione w ramach SLR badania pierwotne dla terapii skojarzonej posłużą do porównania skuteczności lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty i miejscowe kortykosteroidy), stanowiącej komparator w populacji z AZS o nasileniu umiarkowanym.

Dodatkowo odnaleziono pośrednie porównanie lebrykizumabu z dupilumabem w oparciu o analizę MAIC, jednak wyniki przedstawiono wyłącznie dla fazy podtrzymania, tj. dla okresu od 16. do 52. tygodnia oraz wyłącznie dla monoterapii. W związku z tym, wyniki tego porównania zostaną przedstawione w ramach analizy uzupełniającej.

W ramach pierwszego etapu SLR dla lebrykizumabu nie zidentyfikowano natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z pozostałymi terapiami, tj. UPA, DUP, BAR, ABR, TRA, stanowiącymi komparatory w populacji z AZS o nasileniu ciężkim.

W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla UPA, DUP, BAR, ABR, TRA.

[Redacted content]

[REDACTED]

4.1. Przegląd systematyczny dla komparatorów

4.1.1. Źródła danych i selekcja odnalezionych badań

W celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatorów, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

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

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([REDACTED]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 4.1.3.

4.1.2. Strategia wyszukiwania

[REDACTED]

Rysunek 3.



4.2.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2.2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 7.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

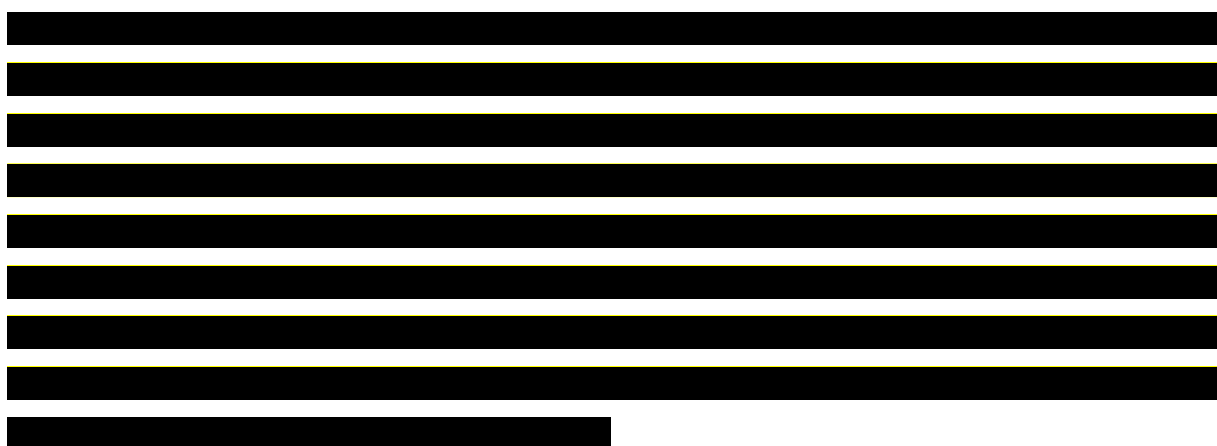
4.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Red	Red
	[REDACTED]	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Red	Red
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3.

[Redacted text block]

Natomiast w ramach analizy MAIC dla monoterapii uwzględniono badania:

- *ADvocate-1* – badanie RCT, porównujące LEB vs PLC;
- *ADvocate-2* – badanie RCT, porównujące LEB vs PLC;
- *LIBERTY AD SOLO-CONTINUE* – badanie RCT, porównujące DUP vs PLC.

[Redacted text block] Analizę MAIC dla monoterapii przedstawiono natomiast w oparciu publikację *Rand 2023* w załączniku 14.1.4.

4.3.1. Charakterystyka badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3.1.2. Monoterapia

W ramach analizy MAIC dla monoterapii włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badania fazy III. Dwa badania dla LEB (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) oraz jedno badanie dla DUP (*LIBERTY AD SOLO-CONTINUE*).

Populację w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2* stanowili dorośli i młodzież, natomiast w badaniu *LIBERTY AD SOLO-CONTINUE* wyłącznie dorośli. We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem przewlekłego AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16). Badanie *LIBERTY AD SOLO-CONTINUE* stanowiło przedłużenie badań *LIBERTY AD SOLO 1* i *LIBERTY AD SOLO 2* i zostało szczegółowo opisane w rozdziale 14.1.2. W przypadku badania *LIBERTY AD SOLO-CONTINUE* do analizy MAIC włączono grupę chorych stosujących DUP 300 mg Q2W/QW.

Ocenie poddano punkty końcowe dla okresu obserwacji wynoszącego od 16. tyg. do 52 tyg.

- utrzymanie odpowiedzi EASI-75;
- utrzymanie odpowiedzi IGA 0-1;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych (podczas trwania badania).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w rozdziałach 7. oraz 14.1.2.2.

4.3.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do analizy MAIC przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB-2).

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji, randomizacji oraz związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem jak i raportowaniem w przypadku wszystkich badań włączonych do analizy MAIC [REDACTED] dla monoterapii [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

5. Zasady ekstrakcji i analiza statystyczna

5.1. Ekstrakcja danych

5.1.1. Zasady ekstrakcji dla porównań pośrednich

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

3) Ekstrakcja danych do analizy MAIC dla monoterapii została przeprowadzona przez 2 analityków (JG, MI) według następujących zasad:

- w analizie wyniki przedstawiono dla fazy podtrzymania, tj. od 16. do 52. tygodnia;
- analizę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:
 - utrzymanie odpowiedzi EASI-75 w 52. tyg.;
 - utrzymanie odpowiedzi IGA 0-1 w 52. tyg.;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- dane ekstrahowano w oparciu o publikację *Rand 2023*.

5.1.2. Zasady ekstrakcji dla porównań bezpośrednich

W związku z tym, że do porównań pośrednich włączono badania porównujące LEB vs PLC w monoterapii lub skojarzeniu z TCS, w ramach kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym raporcie zaprezentowano również wyniki badań z programu badawczego dla lebrykizumabu: *ADhere*, *ADvantage*, *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*, *ADore* i *ADjoin*.

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Ebglyss®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.9);
- w związku z tym, że zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss®*, skuteczność leczenia należy ocenić po 16 tygodniach, w niniejszej analizie oprócz wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, ekstrahowano wyniki po zakończeniu fazy indukcji. Odstąpiono od tej zasady w przypadku punktów końcowych, które zostały zdefiniowane *a priori* w kilku punktach czasowych np. odpowiedź IGA w 4. tyg. leczenia w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*;
- nadrzędne źródło informacji stanowiły publikacje pełnotekstowe. W przypadku, gdy wyniki określonych w ramach kryteriów włączenia punktów końcowych nie były dostępne w publikacji pełnotekstowej, uzupełniające źródło informacji stanowił dokument *EPAR2023*. W przypadku, gdy dany punkt końcowy nie został opisany w żadnym z wskazanych powyżej źródeł, dodatkowo wykorzystano dane z abstraktów konferencyjnych;
- ze względu na podobną metodykę badań (np. *ADvocate-1* i *ADvocate-2*), w odnalezionych publikacjach wyniki przedstawiano osobno dla każdego z badań lub jako dane łączne (analiza *pooled*). Za dane nadrzędne uznano wyniki przedstawione osobno. W przypadku, gdy dla danego punktu końcowego przedstawiono osobne i łączne wyniki, ekstrahowano wyłącznie te przedstawione osobno dla każdego z badań. Wyniki łączne ekstrahowano wyłącznie, gdy dla

danego punktu końcowego wyniki przedstawione osobno dla każdego z badań nie były dostępne;

- w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere*, *KGAF*, *ADore* i *ADjoin* analizę podstawową dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych stanowiła analiza metodą wielokrotnej imputacji za pomocą metody Monte Carlo opartej o łańcuchy Markova (MCMC-MI). W przypadku gdy dla danego punktu końcowego dostępne były wyniki z zastosowaniem różnych metod imputacji ekstrahowano wyniki wyłącznie dla analizy podstawowej;
- w badaniach głównych *ADvocate-1*, *Advocate-2*, *ADhere* dane uzyskane po zastosowaniu leczenia ratunkowego lub przerwaniu leczenia z powodu braku skuteczności kwalifikowano jako brak odpowiedzi, a pozostałe brakujące dane przypisano wykorzystując metodę MCMC-MI. Metodę MCMC-MI zastosowano również w przypadku badań uzupełniających, tj. *KGAF*, *ADore* i *ADjoin*. Ze względu na zastosowanie w badaniach wielokrotnej imputacji, dopasowanie odsetka chorych do liczby chorych ze zdarzeniem nie jest możliwe. W związku z powyższym, dla punktów końcowych analizowanych metodą MCMC-MI przedstawiono wyłącznie odsetek podany przez autorów badań. Jedynie w przypadku punktów końcowych analizowanych za pomocą statystyk opisowych przedstawiono liczbę chorych wraz z odsetkiem;
- w badaniach głównych *ADvocate-1*, *Advocate-2* i *ADhere* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel skorygowanej o czynniki początkowe tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).

W ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami (parametr RD w %) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania, przy czym samodzielnie dokonano obliczeń parametrów NNH/NNT w oparciu o opublikowany parametr RD. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Jeśli autorzy przedstawili wyłącznie p-wartość wówczas zaprezentowano jej wartość odstupując od samodzielnych obliczeń parametrów RD ze względu na możliwe rozbieżności dot. istotności statystycznej (jeśli podano jedynie informację czy wynik jest istotny statystycznie również zastosowano to podejście). Samodzielnego obliczenia parametrów RD i OR (wykorzystując program RevMan 5.3) dokonano wyłącznie dla dychotomicznych

punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, co do których nie zastosowano wielokrotnej imputacji;

- wyniki w publikacji *Simpson 2024* zawierały analizę *post-hoc* dla kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w populacji z wykluczeniem wyników dla chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu.

Z publikacji *Simpson 2024* (badania *ADvocate-1* i *ADvocate-2*) nie ekstrahowano wyników dla 2 pojedynczych przypadków, dla których przedstawiono wybrane wyniki jednostkowe dotyczące skuteczności;

- ekstrahowano wyniki dla populacji ogółem. Dodatkowo, tam gdzie było możliwe uwzględniono wyniki prezentowane osobno dla młodzieży, tj. chorych w wieku ≥ 12 r.ż. i < 18 r.ż.;
- w przypadku oceny skuteczności, dla interwencji badanej ekstrahowano wyłącznie wyniki przedstawione dla lebrykizumabu dawkowanego zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss®*:

- w badaniu *ADhere*: LEB Q2W (dawka 250 mg) + TCS w fazie indukcji. Badanie zakończyło się w 16. tygodniu. Chorzy po zakończeniu fazy indukcji mogli kontynuować leczenie i przejść do długookresowego przedłużenia (LTE) w ramach badania *ADjoin*;
- w badaniu *ADvantage*: LEB Q2W (dawka 250 mg) + TCS w fazie indukcji. Dane dla dłuższego okresu obserwacji nie zostały jeszcze opublikowane, należy jednak zaznaczyć, że chorzy stosowali dawkę LEB Q2W + TCS przez cały okres trwania badania. Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* po 16 tygodniach stosowania LEB Q2W należy dokonać oceny skuteczności i w przypadku wystąpienia odpowiedzi klinicznej kontynuować leczenie LEB co 4 tygodnie (Q4W);
- w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*: LEB Q2W (dawka 250 mg) w fazie indukcji oraz LEB Q4W (dawka 250 mg) w fazie podtrzymania i LTE;
- w badaniu *ADore*: LEB Q2W (dawka 250 mg) – ekstrahowano wyłącznie wyniki w 16. tygodniu. Nie ekstrahowano wyników w 52. tygodniu, ponieważ chorzy stosowali dawkę LEB Q2W przez cały okres trwania badania. Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* po 16 tygodniach stosowania LEB Q2W należy dokonać oceny skuteczności i w przypadku wystąpienia odpowiedzi klinicznej kontynuować leczenie LEB co 4 tygodnie (Q4W);

- w badaniu *KGAF*: LEB Q2W (dawka 250 mg) w fazie indukcji. Badanie zakończyło się w 16. tygodniu;
- w badaniu *ADjoin*: LEB Q4W ± TCS. Badanie *ADjoin* jest badaniem trwającym, a odnalezione wyniki skuteczności dostępne były jedynie dla chorych, którzy zakończyli udział w badaniach *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2* i kontynuowali leczenie w ramach *ADjoin*. W związku z tym, że badanie *ADjoin* jest długookresowym przedłużeniem (LTE) obejmującym chorych, którzy ukończyli leczenie w ramach badań macierzystych, w analizie uwzględniono dawkę, którą zgodnie z ChPL należy stosować w fazie podtrzymania;
- w badaniu *ADhere-J*: LEB Q2W + TCS (dawka 250 mg) w fazie indukcji. Chorzy po zakończeniu fazy indukcji mogli kontynuować leczenie (wyniki dla 68 tyg.) – w analizie uwzględniono dawkę zgodną z ChPL dla chorych odpowiadających na leczenie po 16 tyg., tj. LEB Q4W;
- zgodnie z metodyką badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, chorzy z odpowiedzią EASI-75 i IGA (wynik 0 lub 1 z ≥ 2 -punktową redukcją) zostali poddani ponownej randomizacji po zakończeniu fazy indukcji. Oznacza to, że w fazie podtrzymania do wszystkich ramion włączono zarówno chorych leczonych wcześniej PLC, jak i LEB Q2W. Tym samym, dla fazy podtrzymania odstąpiono od ekstrakcji wyników dla ramienia LEB Q2W (dawkowanie niezgodne z ChPL *Ebglyss*®) oraz PLC (wycofanie LEB);
- zgodnie z metodyką badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, chorzy określani jako nieodpowiadający na leczenie, tj. bez odpowiedzi EASI-75 i IGA (wyniki 0-1 z ≥ 2 -punktową redukcją), zarówno z grupy PLC, jak i LEB Q2W zostali przydzieleni do ramienia LEB Q2W określonego jako *escape arm*. Ponieważ w ChPL *Ebglyss*® wskazano, że u chorych z początkową częściową odpowiedzią można kontynuować leczenie LEB Q2W do tygodnia 24, w ramach uzupełniającej analizy skuteczności ekstrahowano również wyniki dla tej grupy (załącznik 14.2.4);
- ekstrahowano wyniki odnoszące się do częstości wystąpienia danego zdarzenia lub zmianę wartości dla danego punktu końcowego względem wartości początkowej. Nie ekstrahowano średniej wartości dla danego punktu końcowego w danym punkcie czasowym, gdyż takie wyniki nie wskazują na efekt terapeutyczny ocenianych interwencji;

- dla kluczowych punktów końcowych z badań głównych, tj. częstości występowania odpowiedzi IGA 0-1 i EASI-75, zaprezentowano dodatkowo wykresy przedstawiające zmianę odsetka w czasie;
- w przypadku analizy bezpieczeństwa w ramach badań pierwotnych nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej;
- wyniki bezpieczeństwa ekstrahowano osobno dla fazy indukcji i dla fazy podtrzymania, ze względu na zmianę dawkowania LEB w 16 tygodniu;
- w przypadku analizy bezpieczeństwa, dla interwencji badanej ekstrahowano wyłącznie kluczowe wyniki dla lebrykizumabu dawkowanego zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss*®
 - w badaniu *ADhere*: LEB Q2W (dawka 250 mg) + TCS w fazie indukcji;
 - w badaniu *ADvantage*: LEB Q2W (dawka 250 mg) + TCS w fazie indukcji;
 - w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*: LEB Q2W (dawka 250 mg) w fazie indukcji oraz LEB Q4W (dawka 250 mg) w fazie podtrzymania;
 - w badaniu *KGAF*: LEB Q2W (dawka 250 mg) w fazie indukcji;
 - nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa z badania *ADore* dla 52-tygodniowego okresu obserwacji ze względu na stosowanie dawki LEB Q2W przez cały okres badania (dawkowanie niezgodne z *ChPL Ebglyss*®);
 - nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa z badania *ADjoin* przedstawionych łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej;
- w celu kompleksowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo wyniki zbiorczej analizy bezpieczeństwa opartej o 8 badań klinicznych dla lebrykizumabu (publikacja *Stein Gold 2023*). W przypadku danych opisanych jako odsetek skorygowany (adj %) nie dokonywano przeliczeń własnych;



- analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa z badania *ADhere-J* została przedstawiona w załączniku, ponieważ badanie to obejmuje wyłącznie populację azjatycką, która nie stanowi odzwierciedlenia dla populacji polskiej;
- z uwagi na zastosowane metody imputacji danych (NRI/MI) w badaniu *ADhere-J*, w przypadku wyników skuteczności dla porównania LEB vs PLC przedstawiono

różnice między grupami oszacowane przez autorów publikacji. Jedyne obliczenia jakie wykonano to obliczenia liczby NNT/NNH dla podanych w publikacji wartości RD;

- w badaniu *ADhere-J* ekstrahowano wyniki wyłącznie dla interwencji zgodnej z ChPL, tj. LEB Q2W przez pierwsze 16 tyg., a następnie LEB Q4W, a także z ramienia *escape arm*, w którym po 16 tygodniach nieskuteczności LEB, dalej stosowano LEB w dawce Q2W (przedłużona indukcja);
- w badaniu *ADhere-J* odstąpiono od ekstrakcji poszczególnych zdarzeń przedstawionych w suplemencie do publikacji, stanowiącymi uszczegółowienie szerszych klasyfikacji zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

5.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

5.2.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku

¹⁹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

5.2.2. Plan analizy statystycznej w badaniach pierwotnych – monoterapia

5.2.2.1. *ADvocate-1* i *ADvocate-2*²⁰

Za pomocą testu chi-kwadrat z poprawką na ciągłość określono, że próba 96 chorych w grupie LEB i 48 chorych w grupie PLC zapewni ponad 95% mocy do wykrycia istotnej statystycznie różnicy przy dwustronnym poziomie istotności 0,05 dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Moc badania oszacowano na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego (IGA 0 lub 1, z redukcją o co najmniej 2 punkty względem wartości w 16. tyg.). Wielkość próby w obu badaniach zwiększono jednak do około 400 chorych w celu zapewnienia wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa oraz w celu zapewnienia wystarczającego odsetka chorych, którzy spełnią kryteria włączenia do fazy podtrzymania i zostaną ponownie zrandomizowani do ramion leczenia w 16. tygodniu.

Analizy skuteczności w fazie indukcji w badaniu *ADvocate-1* przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizę bezpieczeństwa (SA), przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC.

Analizy skuteczności w fazie indukcji w badaniu *ADvocate-2* przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT), ponieważ łącznie 18 chorych z jednego ośrodka zostało wykluczonych. Uczestnicy badania nie spełniali kryterium kwalifikacyjnego dotyczącego umiarkowanego do ciężkiego AZS. W związku z tym, usunięto wszystkie dane z tego ośrodka badawczego. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 18 chorych z wspomnianego powyżej ośrodka.

²⁰ Opis analizy statystycznej w oparciu o publikacje *Silverberg 2023*, *Blauvelt 2023* i dokument *EPAR 2023*

Analizy skuteczności w fazie podtrzymania w badaniu *ADvocate-1* przeprowadzono w populacji pierwotnej fazy podtrzymania (MPP). Populacja MPP obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymywali LEB Q2W w 16-tygodniowym okresie indukcji, spełniali kryteria odpowiedzi na leczenie, a następnie zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej LEB Q4W, LEB Q2W lub PLC (odstawienie lebrykizumabu). Chorzy zostali uwzględnieni w analizie MPP jeśli otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w 36-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Analizy bezpieczeństwa w badaniu *ADvocate-1* przeprowadzono w całkowitej populacji bezpieczeństwa lebrykizumabu, obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek LEB w połączonym okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. Analizy bezpieczeństwa *ADvocate-1* przeprowadzono także dla MPP.

Podobne populacje wykorzystano w analizach w badaniu *ADvocate-2*. W przypadku 18 chorych, wykluczonych z analizy w ramach fazy indukcji, 17 weszło do fazy podtrzymania. Chorzy Ci zostali wykluczeni z analiz skuteczności i bezpieczeństwa w ramach fazy podtrzymania. W związku z tym analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *ADvocate-2* przeprowadzono na zmodyfikowanej MPP (mMPP) i zmodyfikowanej całkowitej populacji bezpieczeństwa lebrykizumabu.

Dane dychotomiczne dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), natomiast dane ciągłe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą analizy kowariancji za pomocą modelu ANCOVA. W obu przypadkach analizy zostały skorygowane o czynniki stratyfikujące tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodość <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).

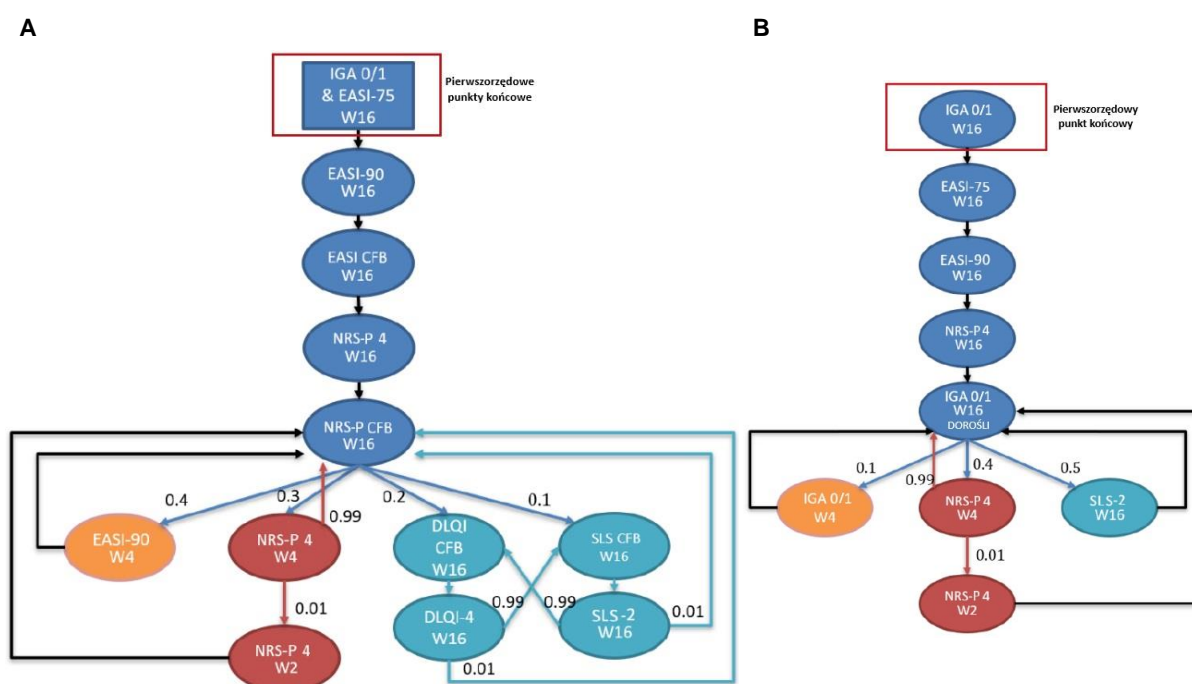
W obu badaniach dane uzyskane po zastosowaniu leczenia ratunkowego lub przerwaniu leczenia z powodu braku skuteczności kwalifikowano jako brak odpowiedzi. Pozostałe dane przypisano wykorzystując metodę wielokrotnej imputacji za pomocą metody Monte Carlo opartej o łańcuchy Markova (MCMC-MI). Metoda MCMC-MI uwzględnia własną trajektorię danych każdego chorego i wykorzystuje informacje od innych chorych w ramach tego samego ramienia leczenia, aby przypisać wiarygodne wartości brakujących danych (w każdej grupie terapeutycznej przeprowadzono niezależnie dwadzieścia pięć imputacji, więc wzór brakujących obserwacji w jednej grupie nie może mieć wpływu na imputację brakujących wartości w innej). Analiza MCMC-MI stanowiła analizę podstawową.

Pozostałe analizy dotyczące skuteczności, w których wykorzystano inne metody imputacji stanowiły dodatkowe analizy wrażliwości i obejmowały przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie (NRI) w przypadku danych dychotomicznych oraz modele mieszane dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) w przypadku danych ciągłych.

Ogólny błąd typu I w fazie indukcji do testowania hipotez w analizach wyników pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych kontrolowano za pomocą strategii wielokrotnego testowania na dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05. Inne (nie określone jako kluczowe) drugorzędne punkty końcowe nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I ani wielokrotności. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne i przeprowadzono je na poziomie istotności 0,05.

Szczegóły dotyczące testowania kolejnych punktów końcowych zgodnie z wymogami EMA przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 6.
Schemat testowania statystycznego w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* zgodnie z wymogami EMA (A) oraz FDA (B)



Źródło: Silverberg 2023

Skróty: CFB – zmiana względem wartości początkowej; DLQI-4 – osiągnięcie co najmniej 4-punktowej poprawy względem wartości początkowej w dermatologicznym wskaźniku jakości życia; EASI-75 – obniżenie wskaźnika EASI o $\geq 75\%$; EASI-90 – obniżenie wskaźnika EASI o $\geq 90\%$; IGA 0-1 – osiągnięcie wyniku IGA 0 lub 1 („czysty” lub „prawie czysty”), z ≥ 2 -punktowym zmniejszeniem względem wartości początkowej; NRS-P 4 – osiągnięcie co najmniej 4-punktowej poprawy względem wartości początkowej w numerycznej skali oceny świądu; SLS-2 – osiągnięcie co najmniej 2-punktowej poprawy względem wartości początkowej w skali oceny zaburzeń snu z powodu świądu

5.2.2.2. Badania uzupełniające

KGAF

Wielkość próby niezbędną do zapewnienia wystarczającej mocy statystycznej oszacowano na 75 chorych w grupach leczonych LEB i 50 w grupie PLC. Nie planowano i nie przeprowadzono żadnych analiz okresowych. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne i przeprowadzono je na poziomie istotności 0,05. Porównania statystyczne przeprowadzono wyłącznie w 16. tygodniu oraz pomiędzy grupami LEB i PLC.

Analizy skuteczności w badaniu *KGAF* przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT), obejmującej wszystkich chorych którzy zostali zrandomizowani i otrzymali badany lek niezależnie od zastosowanego leczenia ratunkowego. Analiza bezpieczeństwa obejmowała zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (EASI CFB) oceniano za pomocą analizy kowariancji z czynnikiem grupy leczonej i odpowiadającym wyjściowym wskaźnikiem EASI jako współzmienną. Dane brakujące imputowano za pomocą metody MCMC-MI.

Dychotomiczne drugorzędowe punkty końcowe, tj. odpowiedź IGA 0-1, EASI-50, EASI-75, EASI-90 i NRS-P 4, analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Brakujące wartości przypisywano za pomocą metody MCMC-MI w przypadku odpowiedzi IGA 0-1 i EASI, nie dokonano natomiast imputacji danych brakujących dla NRS-P 4. Ciągłe drugorzędowe punkty końcowe obejmujące NRS CFB i BSA CFB oceniano za pomocą analizy kowariancji, nie przeprowadzono imputacji danych brakujących. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych całkowitego wyniku POEM i DLQI analizowano opisowo, bez imputacji danych.

ADore

Badanie *ADore* było otwartym badaniem jednoramiennym, w związku z czym nie przeprowadzono w nim testowania statystycznego. W przypadku analiz skuteczności brakujące dane imputowano za pomocą metody MCMC-MI.

Wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB 250 mg Q2W, zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa. Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa stanowiła równocześnie populację w analizie skuteczności.

5.2.3. Plan analizy statystycznej w badaniach pierwotnych – terapia skojarzona

5.2.3.1. *ADhere*

Moc badania *ADhere*²¹ szacowano na podstawie punktów końcowych IGA (0-1) oraz EASI-75. Zakładanie wskaźniki odpowiedzi IGA (0-1) w 16 tyg. wynosiły 38% dla LEB w dawce 250mg co 2 tyg. oraz 13% dla PLC, natomiast dla EASI-75 odpowiednio: 58% i 20%.

Analizy skuteczności w badaniu *ADhere* przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT), ponieważ łącznie 17 chorych z jednego ośrodka zostało wykluczonych. Dla wskazanych chorych potwierdzenie spełnienia kryterium włączenia dotyczącego ciężkości AZS nie było możliwe. W związku z tym, usunięto wszystkie dane z tego ośrodka badawczego, a analizy skuteczności w badaniu *ADhere* przeprowadzono na populacji mITT. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 17 chorych z wspomnianego powyżej ośrodka.

W badaniu *ADhere* dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, zastosowano strategię wielokrotnego testowania z bramkowaniem, w celu kontroli wskaźnika błędów typu I dla całego zbioru hipotez przy dwustronnym poziomie istotności 0,05.

W ramach analizy skuteczności pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie. Oznacza to, że jeśli dla danego punktu końcowego nie wykazano istotności statystycznej, punkty końcowe, będące niżej w hierarchii nie były testowane.

Punkty końcowe w badaniu *ADhere* testowano wg następującej kolejności:

- IGA 0-1 W16;
- EASI-75 W16;
- EASI-90 W16;
- EASI CFB W16;
- NRS-P 4 W16;

²¹ Opis analizy statystycznej w oparciu o publikację *Simpson 2023* i dokument *EPAR 2023*

- NRS-P CFB W16;
- EASI-75 + NRS-P 4 W16;
- DLQI CFB W16;
- DLQI 4 W16;
- SLS CFB W16.

Dane dychotomiczne dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), natomiast dane ciągłe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą analizy kowariancji za pomocą modelu ANCOVA. W obu przypadkach analizy zostały skorygowane o czynniki stratyfikujące tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).

W badaniu *ADhere* dane uzyskane po zastosowaniu leczenia ratunkowego lub przerwaniu leczenia z powodu braku skuteczności kwalifikowano jako brak odpowiedzi. Dane te zostały imputowane za pomocą metody NRI w przypadku danych dychotomicznych oraz poprzez przypisanie wartości początkowej (ang. *baseline*) w przypadku danych ciągłych. Pozostałe dane przypisano wykorzystując metodę wielokrotnej imputacji za pomocą MCMC-MI.

Brakujące dane w przypadku analiz dla pozostałych (niekluczowych) drugorzędowych punktów końcowych imputowano za pomocą metody MMRM lub metody ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano za pomocą statystyk opisowych.

5.2.3.2. *ADvantage*

[Redacted content]

[REDACTED]

5.2.3.3. *ADhere-J*

Dla równorzędnych pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych w 16. tygodniu zastosowano wstępnie określone graficzne podejście do wielokrotnego testowania w celu kontroli ogólnego błędu typu I przy dwustronnym $\alpha=0,05$.

Binarne punkty końcowe skuteczności analizowano przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH), skorygowanego o czynniki stratyfikacji, a kluczowe ciągłe punkty końcowe analizowano przy użyciu analizy kowariancji, z leczeniem, wartością początkową i czynnikami stratyfikacji jako kowariantami.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w okresie leczenia podtrzymującego podsumowano opisowo, bez statystycznego porównania między grupami leczenia.

Dla pierwszorzędowych oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano imputację danych utraconych metodą MI. Dla oceny DLQI dane utracone klasyfikowano jako brak odpowiedzi. Do oceny stosowania TCS i leczenia ratunkowego zastosowano statystykę opisową.

5.2.3.4. Długookresowe przedłużenie badań (LTE)

ADjoin

Badanie *ADjoin* było długookresowym przedłużeniem badania, w którym chorzy stosowali LEB w schemacie Q2W lub Q4W, w monoterapii lub skojarzeniu z TCS, w związku z czym nie przeprowadzono w nim testowania statystycznego. W przypadku podstawowej analizy skuteczności brakujące dane imputowano za pomocą metody MCMC-MI. W analizach dodatkowych wykorzystano statystyki opisowe oraz metodę LOCF.

W raporcie przedstawiono wyniki długookresowe dla chorych, którzy ukończyli badania *ADvocate-1*, *ADvocate-2* oraz *ADhere* i kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 11.

[Redacted Title]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7. Analiza MAIC

W celu przedstawienia kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa LEB względem wybranych komparatorów, w niniejszym raporcie przedstawiono dodatkowo wyniki:

- analizy MAIC, w której porównano długookresowe wyniki (do 52. tyg.) skuteczności i bezpieczeństwa LEB vs DUP w oparciu o publikację *Rand 2023*;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza MAIC stanowi metodę porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu zwiększenie wiarygodności porównania dwóch interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych chorych (IPD) przynajmniej dla jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1. Metodyka

Analizę MAIC przeprowadzono w oparciu o wytyczne NICE dla tego typu porównań.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										

8. Ocena skuteczności lebrykizumabu

Skuteczność lebrykizumabu oceniono w oparciu o wyniki 7 badań klinicznych, w tym:

- 3 badań dla lebrykizumabu stosowanego w skojarzeniu z TCS:
 - **ADhere** w oparciu o publikację *Simpson 2023*, dokument *EPAR 2023* oraz *abs_Forman 2022*;
 - **ADjoin**, w oparciu o dokument *EPAR 2023*;
 - **ADvantage**, w oparciu o abstrakty konferencyjne *abs_ADvantage 2023* i *abs_ADvantage 2023a* [REDACTED]
- 4 badań dla lebrykizumabu stosowanego w monoterapii:
 - **ADvocate-1**, w oparciu o publikacje *Silverberg 2023* i *Blauvelt 2023*, dokument *EPAR 2023* oraz abstrakty konferencyjne: *abs_Lio 2022*, *abs_Yosipovitch 2023*, *abs_Yosipovitch 2023a* i *abs_Blauvelt 2023*;
 - **ADvocate-2** w oparciu o publikacje *Silverberg 2023* i *Blauvelt 2023*, dokument *EPAR 2023* oraz abstrakty konferencyjne: *abs_Lio 2022*, *abs_Yosipovitch 2023*, *abs_Yosipovitch 2023a* i *abs_Blauvelt 2023*;
 - **KGAF**, w oparciu o publikację *Guttman-Yassky 2020*;
 - **ADore**, w oparciu o publikację *Paller 2023*.

W ramach oceny skuteczności lebrykizumabu względem grupy kontrolnej uwzględniono:

- w fazie indukcji (do 16. tygodnia) badania:
 - *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere*, *ADvantage* – obejmujące populację dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż.,
 - *KGAF* – obejmujące populację dorosłych oraz *ADore* – obejmujące populację młodzieży ≥ 12 r.ż. i < 18 r.ż.;
- w fazie podtrzymania (od 16. tygodnia) badania:
 - *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADjoin* (wyłącznie chorzy z badania *ADhere*) – obejmujące populację dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż.

Ocenę dla porównania LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia) przeprowadzono dla następujących kluczowych punktów końcowych:

- odpowiedź IGA (wynik 0 lub 1 z ≥2-punktową redukcją);
- odpowiedź EASI, m.in. EASI-75, EASI-90, EASI-50, zmiana względem wartości początkowej (CFB) wyniku EASI;
- poprawa wyniku NRS-P (≥4-punktowa redukcja względem wartości początkowej) oraz NRS-P CFB;
- poprawa wyniku NRS-SP (≥4-punktowa redukcja względem wartości początkowej) oraz NRS-P CFB;
- poprawa wyniku DLQI²³ (≥4-punktowa redukcja względem wartości początkowej), DLQI/CDLQI CFB oraz dodatkowo DLQI 0-1;
- poprawa wyniku SLS²³ (≥2-punktowa redukcja względem wartości początkowej) oraz SLS CFB;

W ramach uzupełniającej oceny skuteczności i jakości życia przedstawiono wyniki dla dodatkowych punktów końcowych obejmujących:

- SCORAD CFB (wyłącznie dla terapii skojarzonej);
- [REDAKTOWANE]
- zmianę wyników dotyczących jakości życia, w skali:
 - EQ-5D-5L (VAS, UK Health Index, US Health Index);
 - POEM;
 - PROMIS (domena oceniająca niepokój i depresję);
 - średni odsetek dni bez użycia TCS/TCI (wyłącznie dla terapii skojarzonej).

Ocenę dla porównania LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie podtrzymania / fazie LTE przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź IGA.;
- odpowiedź EASI.
- EASI CFB (wyłącznie dla monoterapii);

²³ ze względu na zastosowane w badaniach głównych (*ADvocate1*, *ADvocate2* i *ADhere*) testowanie hierarchiczne, punkty końcowe dotyczące jakości życia, które uwzględniono w testowaniu hierarchicznym, tj. DLQI i SLS, zaprezentowano w osobnych rozdziałach

- poprawa wyniku NRS-P;
- NRS-P CFB (wyłącznie dla monoterapii);
- poprawa wyniku DLQI (wyłącznie dla monoterapii);
- poprawa wyniku SLS;
- SLS CFB (wyłącznie dla monoterapii);
- poprawa wyniku POEM.

W głównej części raportu przedstawiono wyniki skuteczności dla terapii stosowanej w skojarzeniu z TCS, gdyż terapia skojarzona stanowi lepsze odzwierciedlenie aktualnej praktyki klinicznej niż monoterapia. Z kolei wyniki dla monoterapii, umożliwiają ocenę skuteczności lebrykizumabu bez wpływu terapii TCS na wyniki. W związku z tym wyniki dla lebrykizumabu w monoterapii będą stanowiły uzupełnienie niniejszej analizy.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej przedstawiono w rozdziałach 8.1 i 8.2, natomiast wyniki dla monoterapii przedstawiono w załączniku 14.2.

Szczegóły dotyczące definicji punktów końcowych z poszczególnych badań wraz ze wskazaniem, które z nich stanowiły pierwszorzędowe, kluczowe drugorzędowe oraz dodatkowe punkty końcowe przedstawiono w rozdziale 3.7.2.2.

Szczegóły dotyczące włączonych badań pierwotnych przedstawiono w rozdziałach 3.7.2 i 14.7.

8.1. Ocena skuteczności LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

8.1.1. IGA

8.1.1.1. Odpowiedź IGA

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu odpowiedź IGA (punkt końcowy dotyczący ogólnego nasilenia AZS, definiowany jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych), występowała istotnie statystycznie częściej, zarówno w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere*, *ADvantage*), jak i LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki w podgrupie dorosłych (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) były spójne z wynikami dla populacji ogólnej. Istotną statystycznie przewagę w grupie LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) w porównaniu z grupą kontrolną osiągnięto również w przypadku IGA w 4. tygodniu.

Należy zauważyć, że w przypadku odsetka chorych z wynikiem IGA 0-1 i ≥ 2 -punktową redukcją w badaniach *ADhere* oraz *ADvocate-1*, *ADvocate-2* do 16. tygodnia obserwowano trend wzrostowy. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 7).

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.1.

Młodzież

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy również między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w podgrupie młodzieży w badaniu *ADhere*. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania odpowiedzi IGA jest prawie dwukrotnie większa w grupie LEB Q2W + TCS niż PLC + TCS (ok. 57% vs ok. 29%).

W 16. tygodniu odpowiedź IGA w badaniu *ADvocate-2* występowała istotnie statystycznie częściej w podgrupie młodzieży leczonej LEB Q2W w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei, w badaniu *ADvocate-1* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania odpowiedzi IGA jest ponad dwukrotnie większa w grupie LEB Q2W niż PLC (ok. 49% vs ok. 22%).

Brak istotności statystycznej w badaniach *ADvocate-1* i *ADhere* może zatem wynikać ze zbyt małej liczebności populacji.

W jednoramiennym badaniu *ADore*, obejmującym wyłącznie młodzież, częstość występowania odpowiedzi IGA wyniosła ok. 46% i była zbliżona do częstości obserwowanej w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*.

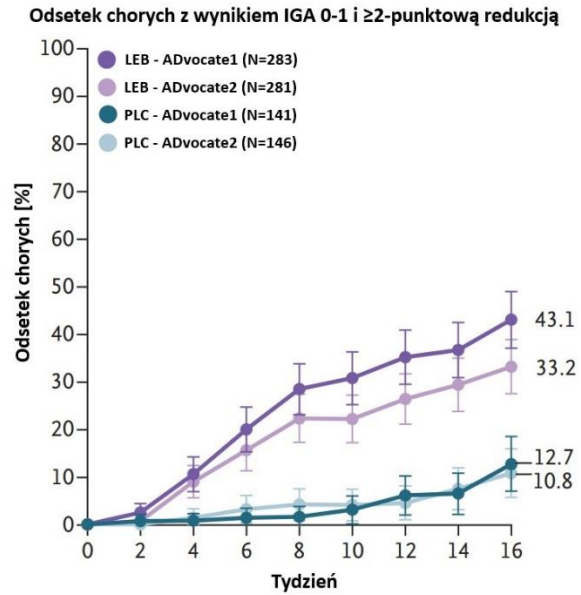
Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.1.

Tabela 14.
Częstość występowania odpowiedzi IGA

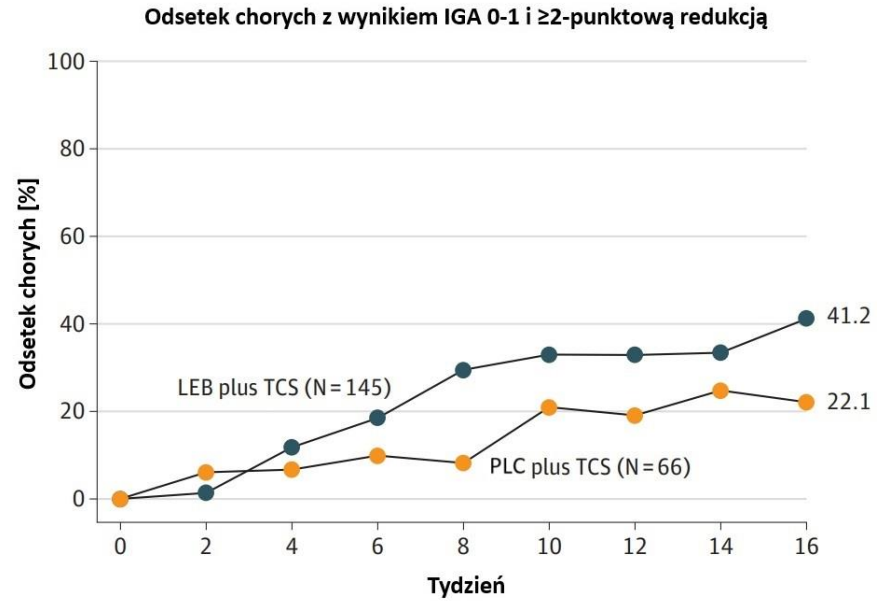
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Odpowiedź IGA										
<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	16 tyg.	mITT	MCMC-MI	41,2	145	22,1	66	18,3 (5,1; 31,5)	6 (4; 20)	TAK p<0,05
<i>ADhere</i> (<i>EPAR 2023</i>)		mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	57,3	32	28,6	14	b/d	b/d	NIE
<i>ADvantage</i> (<i>abs_ADvantage 2023</i> , <i>abs_ADvantage 2023a</i> , [redacted])		[redacted]	MCMC-MI	42,0	220	24,5	111	[redacted]	[redacted]	TAK p<0,01
[redacted]										

Rysunek 7.
Odsetek chorych z wynikiem IGA 0-1 i ≥ 2 -punktową redukcją w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* (A) oraz *ADhere* (B)

A



B



Źródło: opracowane na podstawie *Silverberg 2023* i *Simpson 2023*

8.1.2. EASI

8.1.2.1. Odpowiedź EASI

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere*, *ADvantage*) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Istotną statystycznie przewagę zarówno w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere* i *ADvantage*), jak i LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) w porównaniu z grupą kontrolną osiągnięto również w przypadku EASI-90.

Częstość występowania EASI-75 z równoczesną poprawą wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt była istotnie statystycznie wyższa u chorych leczonych LEB Q2W + TCS (*ADhere*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Należy zauważyć, że w przypadku odsetka chorych z wynikiem EASI-75 w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2* oraz *ADhere* do 16. tygodnia obserwowano trend wzrostowy. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 8).

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.2.

Młodzież

W 16. tygodniu w podgrupie młodzieży, odpowiedź EASI-75 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere*) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w podgrupie młodzieży w badaniu *ADhere*, jednak częstość występowania EASI-90 była prawie dwukrotnie większa w grupie LEB Q2W + TCS niż PLC + TCS (ok. 55% vs ok. 29%).

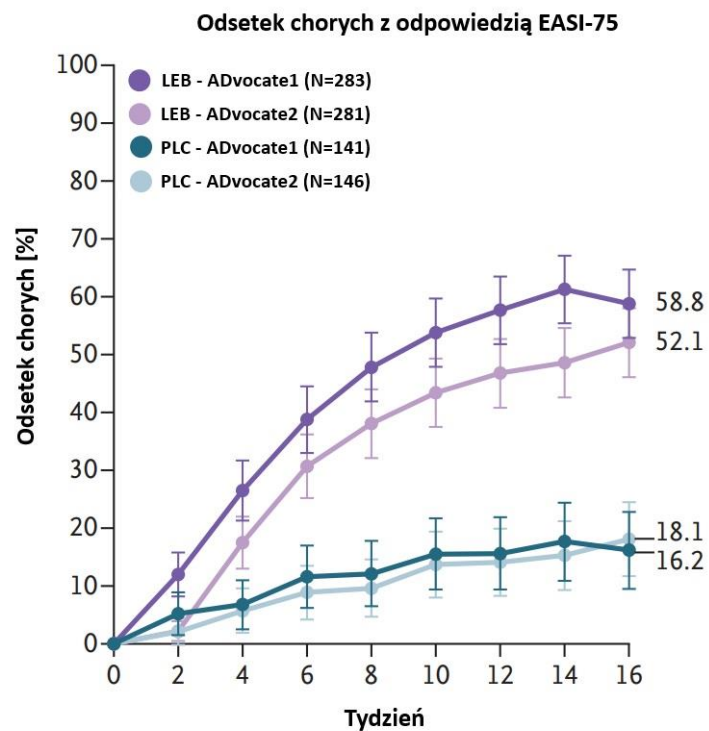
W badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* również odpowiedź EASI-90 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W w porównaniu z grupą kontrolną.

W jednoramiennym badaniu *ADore*, obejmującym wyłącznie młodzież, częstość występowania odpowiedzi EASI-75, EASI-90 i EASI-50, była wysoka i wyniosła odpowiednio ok. 73%, 44% i 90%.

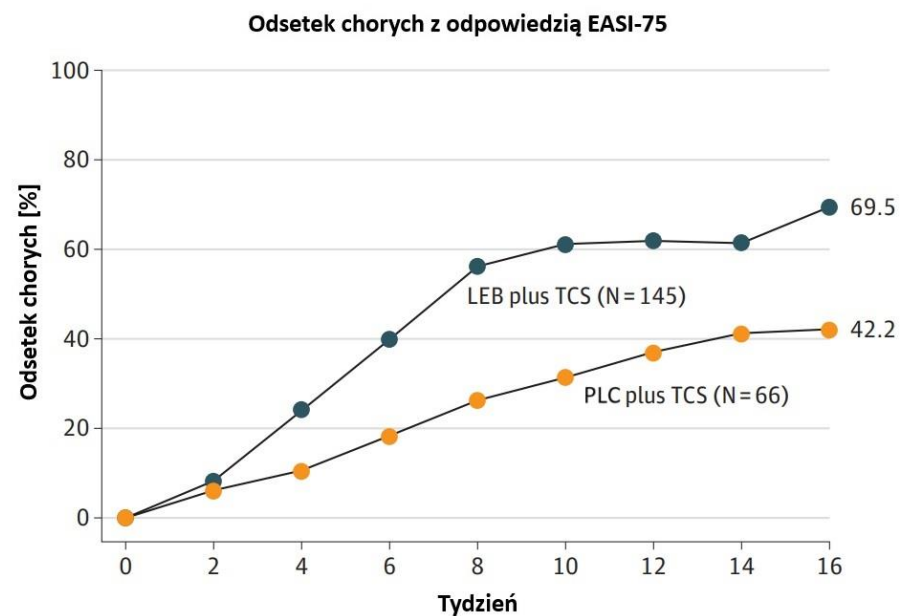
Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.2.

Rysunek 8.
Odsetek chorych z odpowiedzią EASI-75 w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* (A) oraz *ADhere* (B)

A



B



Źródło: opracowane na podstawie *Silverberg 2023* i *Simpson 2023*

8.1.2.2. EASI CFB

Wyniki dotyczące odpowiedzi EASI w grupie LEB Q2W i LEB Q2W + TCS zostały dodatkowo poparte średnią procentową zmianą wyniku EASI w stosunku do wartości początkowej.

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere*) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) w porównaniu z grupą kontrolną, tj. wyższej skuteczności w zakresie ustępowania zmian skórnych.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.3.

Młodzież

W jednoramiennym badaniu *ADore*, w 16. tygodniu odnotowano redukcję wyniku EASI o 81%, co potwierdza wysoką skuteczność terapii również w populacji obejmującej wyłącznie młodzież.

Wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.3.

Tabela 16.
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
EASI CFB [zmiana procentowa]								
<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	16 tyg.	mITT	-76,8 (4,1)	145	-53,1 (5,1)	66	-23,6 (-33,6; -13,7)	TAK p<0,001

8.1.3. NRS-P i NRS-SP

8.1.3.1. Poprawa wyniku NRS-P i NRS-SP

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere*, *ADvantage*) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Na wcześniejszym etapie badania tj. w 4. tygodniu również odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną.

Uzyskane wyniki wskazują na szybką poprawę w zakresie ustępowania świądu w wyniku stosowania lebrykizumabu.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.

Młodzież

W 16. tygodniu w podgrupie młodzieży poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu w badaniu *ADvocate-1* występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych LEB Q2W w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach *ADvocate-2* i *ADhere* poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu również występowała częściej w grupie badanej (odpowiednio ok. 42% i ok. 46%) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 0,3% i ok.14%).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w podgrupie młodzieży w badaniu *ADhere*. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty jest ponad dwukrotnie większa w grupie LEB Q2W + TCS niż PLC + TCS (ok. 46% vs ok. 14%). Zatem brak istotności statystycznej może wynikać ze zbyt małej liczebności populacji.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.

Tabela 17.
Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥4 pkt*										
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	MCMC-MI	50,6	130	31,9	57	19,2 (4,3; 34,1)	6 (3; 24)	TAK p<0,05
<i>ADhere (EPAR 2023)</i>		mITT – młodzież ≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	45,8	24	13,8	11	b/d	b/d	NIE
<i>ADvantage (abs_ADvantage 2023, abs_ADvantage 2023a, ██████████)</i>		██████████	MCMC-MI	49,9	██████████	29,7	██████████	██████████	██████████	TAK p<0,05
Poprawa wyniku wg NRS-SP o ≥4 pkt										
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg NRS-P ≥4 punkty

██████████

8.1.3.2. NRS-P CFB i NRS-SP CFB

Wyniki dotyczące odpowiedzi NRS-P w grupie LEB Q2W i LEB Q2W + TCS zostały dodatkowo poparte średnią procentową zmianą wyniku NRS-P w stosunku do wartości początkowej.

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere* ██████████) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF*) nad grupą kontrolną, tj. wyższą poprawę (redukcję) w zakresie nasilenia objawów świądu.

██
██
██

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.5.

Tabela 18.
Średnia zmiana wyniku NRS-P w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
NRS-P CFB [zmiana procentowa]								
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	-50,7 (4,5)	139	-35,5 (6,4)	63	-15,2 (-27,7; -2,7)	TAK p=0,02
NRS-P CFB								
██████████ ██████████	██████	████	██████████ ██████████	██	██████████ ██████████	██	██████████	████ ████
NRS-SP CFB								
██████████ ██████████	██████	████	██████████ ██████████	██	██████████ ██████████	██	██████████	████ ████

8.1.4. DLQI i CDLQI

8.1.4.1. Poprawa wyniku DLQI/CDLQI

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 punkty u chorych w wieku >16 r.ż., występowała istotnie statystycznie częściej w grupie w grupie LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) oraz LEB Q2W + TCS (*ADhere*) w porównaniu z grupą kontrolną.



Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.6.

Tabela 19.
Częstość występowania poprawy wyniku DLQI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥4 pkt*										
<i>Adhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	MCMC-MI	77,4	105**	58,7	48**	17,2 (0,1; 34,3)	6 (3; 10)	TAK p<0,05
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DLQI 0-1***										
<i>Adhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	NRI	27,5	b/d	8,0	b/d	b/d	b/d	TAK p<0,01

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI ≥4 punkty

**chorzy w wieku >16 r.ż., dla których dostępny był wynik DLQI na początku badania

***oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI >1

[REDACTED]

8.1.4.2. DLQI CFB i CDLQI CFB

Wyniki dotyczące odpowiedzi DLQI w grupie LEB Q2W i LEB Q2W + TCS zostały dodatkowo poparte średnią procentową zmianą wyniku DLQI w stosunku do wartości początkowej. Dodatkowo przedstawiono średnią procentową zmianą wyniku CDLQI w stosunku do wartości początkowej.

Kwestionariusz DLQI wykorzystano do oceny jakości życia u chorych w wieku >16 r.ż., natomiast w przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 16 lat wykorzystano kwestionariusz CDLQI.

DLQI (chorzy >16 r.ż.)

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere* ██████████) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną.

W badaniu *KGAF* nie przeprowadzono testowania statystycznego, jednak redukcja DLQI względem wartości początkowej była większa w grupie LEB Q2W w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku DLQI/CDLQI CFB.

Młodzież (<18 r.ż.)

W jednoramiennym badaniu *ADore*, w 16. tygodniu odnotowano redukcję wyniku DLQI o 6,9% w grupie LEB Q2W, co potwierdza wysoką skuteczność terapii również w populacji obejmującej wyłącznie młodzież.

CDLQI (chorzy ≤16 r.ż.)

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere*) nad grupą kontrolną.

W jednoramiennym badaniu *ADore*, w 16. tygodniu w grupie LEB Q2W odnotowano redukcję wyniku CDLQI o 6,1%.

Wyniki potwierdzają skuteczność terapii również w populacji obejmującej młodzież w wieku ≤16 r.ż.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.7.

Tabela 20.
Średnia zmiana wyniku DLQI/CDLQI w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
DLQI CFB [zmiana procentowa]								
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT – podgrupa ≥16 r.ż.	-9,8 (1,8)	109	-6,5 (1,9)	51	-3,33 (-5,3; -1,3)	TAK p<0,001
[Redacted]								
[Redacted]								
CDLQI CFB [zmiana procentowa]								
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT – podgrupa <16 r.ż.	-9,3 (0,9)	24	-4,7 (1,2)	11	-4,6 (-7,2; -2,0)	TAK p<0,001

8.1.5. SLS

8.1.5.1. Poprawa wyniku SLS

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu poprawa wyniku SLS o ≥2 punkty, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (*ADhere*) oraz w grupie LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.8.

Tabela 21.
Częstość występowania poprawy wyniku SLS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg SLS o ≥ 2 pkt*										
<i>ADhere</i> (EPAR 2023)	16 tyg.	mITT	MCMC-MI	34,5	88	18,4	34	20,8 (2,1; 39,5)	5 (3; 48)	TAK p=0,048

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg SLS ≥ 2 punkty

8.1.5.2. SLS CFB

Wyniki dotyczące odpowiedzi SLS w grupie LEB Q2W + TCS i LEB Q2W zostały dodatkowo poparte średnią procentową zmianą wyniku SLS w stosunku do wartości początkowej.

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere* ██████████) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.1.9.

Tabela 22.

Średnia zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
SLS CFB [zmiana procentowa]								
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	-1,1 (0,1)	139	-0,8 (0,1)	63	-0,3 (-0,6; -0,0)	TAK p=0,03
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

8.1.6. Jakość życia

POEM

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere* ██████████) oraz LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną.

W badaniu *KGAF* nie przeprowadzono testowania statystycznego, jednak redukcja wyniku wg skali POEM względem wartości początkowej była większa w grupie LEB Q2W w porównaniu z grupą kontrolną.

PROMIS

Populacja ITT/mITT – dorośli

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną, zarówno w domenie oceniającej niepokój, jak i domenie dotyczącej depresji.

Z kolei w badaniu *ADhere* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS.

Młodzież

W jednoramiennym badaniu *ADore*, w 16. tygodniu w grupie LEB Q2W odnotowano redukcję wyniku PROMIS o 6,2% w domenie oceniającej niepokój oraz o 3,1% w domenie oceniającej depresję. Wyniki były spójne z populacją ITT/mITT, co potwierdza skuteczność terapii również w populacji obejmującej wyłącznie młodzież.

EQ-5D-5L

Populacja ITT/mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) dla EQ-5D-5L (US Health Index) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) oraz LEB Q2W + TCS (*ADhere*) nad grupą kontrolną.

W badaniu *ADhere* stwierdzono istotną statystycznie przewagę interwencji badanej nad kontrolną również w przypadku oceny wg skali EQ-5D-5L (UK Health Index).

W przypadku EQ-5D-5L (VAS) różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) nad grupą kontrolną.

Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS (*ADhere*), chociaż poprawa wyniku była liczbowo wyższa w grupie leczonej LEB Q2W + TCS.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23), natomiast wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 12.2.1.

Tabela 23.
Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyników dotyczących jakości życia									
<i>ADhere</i> (Simpson 2023)	16 tyg.	mITT	EQ-5D-5L (VAS)	10,1 (1,8)	143	6,5 (2,4)	65	3,6 (-1,1; 8,3)	NIE
			EQ-5D-5L (UK Health Index)	0,15 (0,02)	143	0,05 (0,03)	65	0,1 (0,06; 0,16)	TAK p<0,001
			EQ-5D-5L (US Health Index)	0,1 (0,01)	143	0,03 (0,02)	65	0,07 (0,04; 0,1)	TAK p<0,001
			POEM	-10,2 (0,7)	101	-6,2 (1,04)	40	-4,0 (-6,3; -1,7)	TAK p<0,001
									
<i>ADhere</i> (Simpson 2023)		mITT – dorośli (≥18 r.ż.)	Niepokój wg PROMIS	-1,9 (1,0)	101	-1,1 (1,4)	43	-0,8 (-3,6; 2,0)	NIE
			Depresja wg PROMIS	-1,4 (0,8)	101	-1,2 (1,1)	43	-0,2 (-2,4; 2,1)	NIE

8.1.7. Stosowanie TCS/TCI

Populacja mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) między grupą LEB Q2W + TCS a PLC + TCS (*ADhere*) nie była istotna statystycznie.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Odsetek dni bez użycia TCS/TCI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Dni bez stosowania TCS/TCI [%]									
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	Średni odsetek dni bez użycia TCS/TCI	31,2 (3,5)	131	23,9 (4,8)	53	7,3 (-2,78; 17,4)	NIE

8.1.8. SCORAD CFB

Populacja mITT

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (*ADhere*) nad grupą kontrolną w ocenie nasilenie choroby wg skali SCORAD.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Średnia procentowa zmiana SCORAD w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
SCORAD CFB [zmiana procentowa]*								
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	mITT	-55,0 (3,5)	140	-37,4 (4,4)	65	-17,7 (-26,4; -9,0)	TAK p<0,001

8.2. Ocena skuteczności LEB + TCS w ramach LTE

W celu oceny skuteczności LEB Q4W +TCS vs PLC +TCS przedstawiono wyniki chorych, którzy ukończyli leczenie w ramach badania *ADhere* i kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin*. W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawkowania zgodnego z ChPL, tj. lebrykizumabu podawanego co 4 tygodnie (LEB Q4W). Odstąpiono od przedstawienia wyników dla dawki LEB Q2W + TCS.

8.2.1. IGA

Częstość występowania odpowiedzi IGA (chorzy z wynikiem 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego w 16. tygodniu) w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła w badaniu *ADjoin* 86,8% w 56. tygodniu oraz 78,6% w 104. tygodniu.

Wyniki wskazują, że u przeważającej części chorych odpowiedź uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania przez okres 2 lat.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Częstość występowania odpowiedzi IGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				Odsetek [%]	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADjoin</i> (EPAR 2023)	56 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	MCMC-MI	86,8	16
<i>ADjoin</i> (abs_Guttman-Yassky 2024)	104 tyg.		Brak	78,6	14

*chorzy, którzy utrzymali odpowiedź IGA 0-1, z ≥ 2 -punktową poprawą w porównaniu z wartością początkową i nie otrzymali leczenia ratunkowego po 56/104 tygodniach kontynuacji leczenia

W badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, częstość występowania odpowiedzi IGA w grupie LEB Q4W wyniosła natomiast 74,2% (*ADvocate-1*) i 80,6% (*ADvocate-2*) w 52. tygodniu. Dodatkowo w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* w podgrupie młodzieży częstość występowania odpowiedzi IGA również była wysoka i wyniosła ok. 64%.

Warto zaznaczyć, że w podgrupie bez odpowiedzi w 16. tygodniu, która kontynuowała leczenie LEB Q2W, późną odpowiedź IGA stwierdzono u ok. 39-55% chorych. W przypadku chorych z

badania *ADvocate-1* i *ADvocate-2* kontynuujących leczenie w ramach *ADjoin*, ok. 76% utrzymało odpowiedź IGA do 104. tygodnia.

Wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.2.1 oraz 14.2.3.1.

8.2.2. EASI

Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w badaniu *ADjoin* w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła ok. 81% w 56. tygodniu oraz 96% w 104. tygodniu. Ponadto, 72% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu

Wyniki wskazują, że u przeważającej części chorych odpowiedź uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania do 52.-56. tygodnia.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Częstość występowania odpowiedzi EASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
					Odsetek [%]	N
<i>ADjoin</i> (EPAR 2023)	56 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	EASI-75	MCMC-MI	81,2	29
<i>ADjoin</i> (abs_Guttman-Yassky 2024)	104 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu**	EASI-75	Brak	96,0	25
		Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu***	EASI-90		72,0	

*chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu *ADhere* i którzy nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 po 56 tygodniach kontynuacji leczenia

**chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu *ADhere* i którzy nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

***chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu *ADhere* i którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

W badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie LEB Q4W wyniosła ok. 79% (*ADvocate-1*) i ok. 85% (*ADvocate-2*) w 52. tygodniu. Z kolei częstość występowania odpowiedzi EASI-90 w 52. tygodniu w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* w grupie LEB Q4W wyniosła ok.66-67%. Dodatkowo w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* w podgrupie młodzieży częstość występowania odpowiedzi EASI-75 również była wysoka i wyniosła niemal 93%. Warto zaznaczyć, że w podgrupie bez odpowiedzi w 16. tygodniu, która kontynuowała leczenie LEB Q2W, późną odpowiedź EASI-75 stwierdzono u ok. 74-87% chorych, a EASI-90 u ok. 46-68% chorych. W przypadku chorych z badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2* kontynuujących leczenie w ramach *ADjoin*, ok. 96% utrzymało

odpowieź EASI-75 do 104. tygodnia, a ok. 83% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu. Wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.2.2 oraz 14.2.3.2.

8.2.3. NRS-P

W badaniu *ADjoin* w 68. tygodniu większość chorych zgłosiła utrzymanie ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS-P leczonych LEB Q4W + TCS. Chorzy leczeni LEB Q4W + TCS zgłaszali 59,4% utrzymanie poprawy NRS-P w 68. tygodniu w porównaniu z wartością początkową z badania *ADhere*. W 68. tygodniu co trzeci chory w grupie LEB Q4W + TCS zgłosił wynik NRS-P na poziomie 0 lub 1.

Wyniki długookresowe potwierdzają, że u chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych LEB Q4W + TCS poprawa w zakresie świądu utrzymywała się do 68 tygodnia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Poprawa wyniku NRS-P

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
					n (%)	N
<i>ADjoin</i> (<i>abs_Yosipovitch</i> 2024)	68 tyg.	Utrzymanie poprawy wyniku NRS-P o ≥ 3 pkt		Brak	16 (88,9)	18
		Osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt			6 (31,6)	19

8.2.4. SLS

W badaniu *ADjoin* w 68. tygodniu większość chorych zgłosiła utrzymanie zarówno ≥ 1 -punktowej, jak i ≥ 2 -punktowej poprawy w skali SLS leczonych LEB Q4W + TCS. Chorzy leczeni LEB Q4W + TCS zgłaszali 58,8% utrzymanie poprawy SLS w 68. tygodniu w porównaniu z wartością początkową z badania *ADhere*.

Wyniki długookresowe potwierdzają, że u chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych LEB Q4W + TCS poprawa w zakresie jakości snu utrzymywała się do 68 tygodnia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Poprawa wyniku SLS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
					n (%)	N
ADjoin (abs_Yosipovitch 2024)	68 tyg.	Poprawa wyniku SLS o ≥ 1 pkt		Brak	12 (85,7)	14
		Poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt			6 (75,0)	8

8.2.5. POEM

W przypadku chorych uczestniczących w badaniu *ADhere* i kontynuujących leczenie LEB Q4W +TCS w ramach *ADjoin*, średni wynik POEM po 16 tygodniach leczenia (w ramach *ADhere*) wyniósł 7,3 punktu, a po 104 tygodniach kontynuacji leczenia LEB Q4W + TCS wyniósł 5,8 punktu. Wynik POEM wynoszący 0 lub 1 w 16. tygodniu zgłosiło ok. 10% chorych, a w 104. tygodniu ok. 38% chorych. Poprawę wyniku POEM o ≥ 4 punkty względem wartości wyjściowej *ADhere* w 16. i 104. tygodniu zgłosiło odpowiednio ok. 89% i 83% chorych.

Wyniki długookresowe potwierdzają, że u chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych LEB Q4W + TCS poprawa w zakresie POEM utrzymywała się przez 2 lata.

Wyniki dla terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Poprawa wyniku POEM

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
					[%]	N
ADjoin (abs_Rosmarin 2024)	16 tyg.*	Poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt		Brak	89,3	b/d
		Osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt			10,3	
	104 tyg.	Poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt			83,3	
		Osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt			38,9	

*zakończenie udziału w badaniu *ADhere* i rozpoczęcie udziału w badaniu *ADjoin*

W przypadku chorych uczestniczących w badaniu *ADvocate-1/ADvocate-2* i kontynuujących leczenie LEB Q4W w ramach *ADjoin*, średni wynik POEM po 52 tygodniach leczenia (w ramach *ADvocate-1/ADvocate-2*) wyniósł 7,0 punktów, a po 104 tygodniach kontynuacji leczenia LEB Q4W wyniósł 5,3 punktu. Wynik POEM wynoszący 0 lub 1 w 52. tygodniu zgłosiło ok. 18% chorych, a w 104. tygodniu ok. 33% chorych. Poprawę wyniku POEM o ≥ 4 punkty względem wartości wyjściowej *ADvocate-1/ADvocate-2* w 52. i 104. tygodniu zgłosiło odpowiednio ok. 90% i 96% chorych.

Wyniki dla monoterapii zaprezentowano w załączniku 14.2.3.3.

9. Ocena bezpieczeństwa lebrykizumabu

Bezpieczeństwo lebrykizumabu oceniono w oparciu o wyniki 5 badań klinicznych, w tym:

- 2 badań dla lebrykizumabu stosowanego w skojarzeniu z TCS:
 - *ADhere* w oparciu o publikację *Simpson 2023*;
 - *ADvantage* w oparciu o abstrakty konferencyjne *abs_ADvantage 2023* i *abs_ADvantage 2023a* [REDACTED];
- 3 badań dla lebrykizumabu stosowanego w monoterapii:
 - *ADvocate-1*, w oparciu o publikacje *Silverberg 2023* i *Blauvelt 2023*;
 - *ADvocate-2* w oparciu o publikacje *Silverberg 2023* i *Blauvelt 2023*;
 - *KGAF*, w oparciu o publikację *Guttman-Yassky 2020*.

W głównej części raportu przedstawiono wyniki skuteczności dla terapii stosowanej w skojarzeniu z TCS, gdyż terapia skojarzona stanowi lepsze odzwierciedlenie aktualnej praktyki klinicznej niż monoterapia. Z kolei wyniki dla monoterapii, umożliwiają ocenę skuteczności lebrykizumabu bez zakłócającego wpływu terapii TCS na wyniki. W związku z tym wyniki dla lebrykizumabu w monoterapii będą stanowiły uzupełnienie niniejszej analizy.

Analizę bezpieczeństwa LEB Q2W ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (wyłącznie dla terapii skojarzonej);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (wyłącznie dla monoterapii);
- zdarzenia niepożądane.

Analizę bezpieczeństwa LEB Q4W w fazie podtrzymania przeprowadzono względem następujących punktów końcowych (dane dostępne wyłącznie dla monoterapii w oparciu o badania *ADcovate1* i *ADvocate-2*):

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii skojarzonej przedstawiono w rozdziale 9.1, natomiast wyniki dla monoterapii przedstawiono w załącznikach 14.2.5 i 14.2.6.

Ze względu na brak długookresowych wyników bezpieczeństwa w fazie podtrzymania dla terapii skojarzonej, w ramach niniejszej analizy przedstawiono dodatkowo zintegrowaną analizę bezpieczeństwa (rozdział 10.1.1).

9.1. Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

9.1.1. Profil bezpieczeństwa

W badaniu *ADhere* w 16-tygodniowym okresie obserwacji, TEAE zgłoszono u ok. 43% chorych leczonych LEB Q2W + TCS i ok. 35% chorych stosujących PLC + TCS. Przeważająca część raportowanych TEAE miała nasilenie łagodne (ok. 22% vs ok. 18%) lub umiarkowane (ok. 19% vs ok. 15%). Jedynie u ok. 2% chorych w każdej z grup zgłoszono TEAE o ciężkim stopniu nasilenia. Z kolei SAE zgłoszono jedynie u ok. 1% chorych w grupie LEB Q2W + TCS i ok. 2% chorych w grupie PLC + TCS. Równie rzadko raportowano TEAE prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ok. 2% chorych w grupie LEB Q2W + TCS i u żadnego chorego w grupie PLC + TCS. W badaniu *ADhere* w 16-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Z kolei w badaniu *ADvantage* w 16-tygodniowym okresie obserwacji, TEAE zgłoszono u ok. 62% chorych leczonych LEB Q2W + TCS i ok. 53% chorych stosujących PLC + TCS. Z kolei SAE zgłoszono jedynie u ok. 1% chorych w każdej z grup. Również TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadko w obu grupach (ok. 1% vs ok. 2%). Dla żadnego z wskazanych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				

*według opinii badacza

9.1.2. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym oraz specjalnego zainteresowania

W badaniu *ADhere* w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o znaczeniu klinicznym były zakażenia ogółem, które zgłoszono u ok. 17% chorych w grupie LEB Q2W +TCS i u ok. 14% chorych w grupie PLC + TCS. Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż 4% chorych.

Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym– LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym									
<i>ADhere (Simpson 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia ogółem*	24 (16,6)	145	9 (13,6)	66	1,26 (0,55; 2,88)	0,03 (-0,07; 0,13)	NIE
		Potencjalne zakażenie oportunistyczne**	3 (2,1)		0 (0,0)		4,35 (0,37; 50,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		Zakażenia skóry	2 (1,4)		1 (1,5)		0,91 (0,08; 10,21)	-0,00 (-0,04; 0,03)	NIE
		Zakażenie wirusem opryszczki [^]	5 (3,4)		1 (1,5)		2,32 (0,27; 20,27)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Eozynofilia	1 (0,7)		0 (0,0)		4,29 (0,06; 293,71)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
		Zaburzenie związane z eozynofilami	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [^]	4 (2,8)		1 (1,5)		1,84 (0,20; 16,82)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE

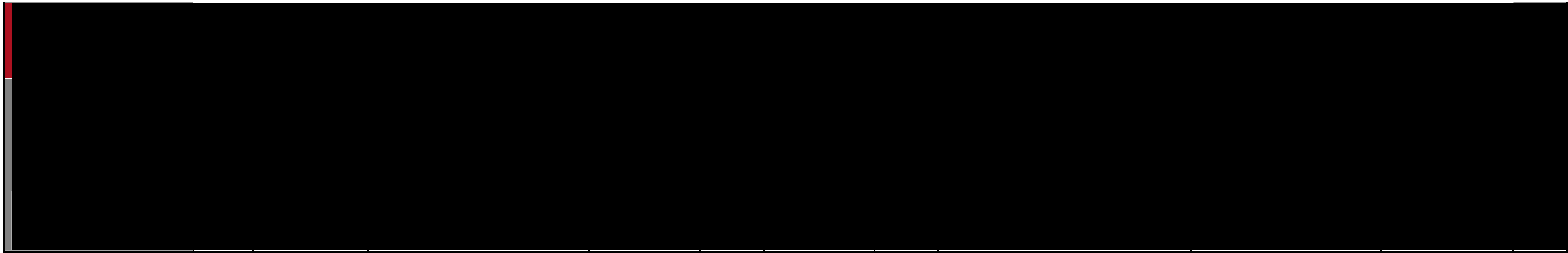
*zakażenia zdefiniowano według klas układów i narządów MedDRA

**potencjalne zakażenia oportunistyczne zdefiniowano zgodnie z definicją wg Winthrope i wsp. Przeprowadzono zaślepioną ocenę medyczną i wszystkie potencjalne zakażenia oportunistyczne uznano za nieoportunistyczne zgodnie z definicją Winthrope i wsp. [Winthrop 2015]

[^]zdefiniowano zgodnie z MedDRA

9.1.3.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



27 [Redacted text]

28 [Redacted text]

9.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *ADhere* w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie spojówek i ból głowy (po ok. 5% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 6% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż 5% chorych. Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *ADvantage* w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie nosa i gardła oraz zapalenie spojówek (odpowiednio ok. 13% i 11% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 13% chorych). Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS.

Obszerowane zdarzenia niepożądane są zgodne z opisanymi w *ChPL Ebglyss®*, gdzie wskazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi w przypadku leczenia lebrykizumabem są m.in. zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek i suchość oka. Jak podkreślono, w przypadku zapalenia spojówek i zdarzeń powiązanych, dostępne dowody wskazują, że objawy ustąpiły u 72% chorych, spośród których u 57% objawy ustąpiły w czasie 90 dni [ChPL Ebglyss®].

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane*										
<i>ADhere</i> (<i>Simpson 2023</i>)	16 tyg.	Zapalenie spojówek**	7 (4,8)	145	0 (0,0)	66	4,47 (0,88; 22,63)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
		Ból głowy	7 (4,8)		1 (1,5)		3,30 (0,40; 27,36)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	4 (2,8)		1 (1,5)		1,84 (0,20; 16,82)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie nosa i gardła	3 (2,1)		4 (6,1)		0,33 (0,07; 1,51)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
		Zaostrzenie AZS	3 (2,1)		3 (4,5)		0,44 (0,09; 2,26)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		Suchość oka	3 (2,1)		0 (0,0)		4,35 (0,37; 50,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>ADvantage</i> (<i>abs_Advantage 2023</i>)	16 tyg.	Zapalenie nosa i gardła	28 (12,7)	220	14 (12,6)	111	1,01 (0,51; 2,01)	0,001 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		Zapalenie spojówek	25 (11,4)		2 (1,8)		6,99 (1,62; 30,06)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (7; 20)	TAK
	16 tyg.			220		111				

*zdarzenia niepożądane zgłaszane u $\geq 2\%$ chorych leczonych LEB Q2W + TCS

**zapalenie spojówek jest tu zgłaszane wyłącznie jako jedno preferowane określenie

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Stein Gold 2023*;
- *EPAR 2023*;
- *ChPL Ebglyss®*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Dodatkowo, w związku z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa LEB względem komparatorów.

10.1.1. Zintegrowana analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *Stein Gold 2023*

Ocenę bezpieczeństwa uzupełniono o skumulowane dane z 8 badań klinicznych dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS.

Badania te obejmowały dorosłych oraz młodzież ≥ 12 . roku życia (≥ 40 kg) chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16):

- 5 badań RCT, podwójnie zaślepionych z grupą kontrolną PLC, w tym 2 badania fazy II (badanie *KGAF* i *TREBLE*) oraz 3 badania fazy III (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere*);
- 1 badanie randomizowane otwarte II fazy: badanie *ARBAN*;
- 1 badanie jednoramienne III fazy: badanie *ADore*;
- 1 badanie LTE III fazy: badanie *ADjoin*.

Badania *TREBLE* oraz *ARBAN* nie zostały włączone do analizy głównej w niniejszym raporcie, ponieważ nie spełniały kryterium interwencji zdefiniowanej *a priori* zgodnie z dawkowaniem opisanym w *ChPL Ebglyss®*.

Data odcięcia danych dla badań trwających był 6 czerwca 2022 r.

Z uwagi na różną metodykę badań, czas ich trwania oraz zróżnicowane dawkowanie LEB, przeprowadzono 2 analizy bezpieczeństwa:

- ocena w grupach kontrolowanych z placebo dla 16 tyg. (All-PLC 0-16)
Uwzględniono dane dla LEB w dawce 250 mg co 2 tyg. (LEB Q2W) vs PLC z 4 badań: *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* oraz *KGAF*. Analizę przeprowadzono łącznie dla LEB/PLC w monoterapii oraz w skojarzeniu z TCS – dawkowanie LEB zgodne z ChPL;
- ocena wszystkich chorych otrzymujących LEB (All-LEB)
Uwzględniono długoterminowe dane dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę LEB (LEB Q2W, LEB Q4W, LEB 125 mg pojedyncza dawka, LEB 250 mg pojedyncza dawka, LEB 125 mg Q4W) z 8 ww. badań.

Populacja obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z wyjątkiem 38 chorych z badań *ADhere*, *ADvocate-2* oraz *ADjoin*, z powodu niespełnienia kryterium umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby (populacja zmodyfikowana).

Dane w publikacji *Stein Gold 2023* przedstawiono jako liczba zdarzeń, a odsetek zdarzeń dla analizy All-PLC 0-16 został dostosowany (adj %) do wielkości badania w celu wyeliminowania ryzyka paradoksu Simpsona (w którym surowa częstość występowania z danych zbiorczych obejmujących badania o różnych współczynnikach randomizacji może dawać błędne wyniki).

Z uwagi na metodykę analizy, bezpośrednie porównanie grup między sobą nie było możliwe. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnic między grupami, a jedynie zestawiono wyniki dla poszczególnych grup. Dane te mają charakter poglądowy.

Ocenie poddano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE):

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem);
- częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (zapalenie spojówek, zakażenia, reakcje w miejscu podania oraz nowotwory).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1.1.1. Zdarzenia niepożądane TEAE ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE była zbliżona w grupie LEB Q2W (49,2%) oraz PLC (53,1%). Ciężkie zdarzenia raportowano u <2% chorych w obu grupach. Ogółem zgon stwierdzono jedynie u 1 chorego w grupie PLC.

Zdarzenia w grupie All-LEB występowały ze zbliżoną częstością podczas długoterminowego stosowania LEB (w różnych dawkach) w porównaniu z LEB Q2W podczas 16-tygodniowego okresu w ramach badań randomizowanych.

Na podstawie uzyskanych wyników, można stwierdzić, że dane długookresowe potwierdzają profil bezpieczeństwa z badań randomizowanych.

Warto zwrócić uwagę na wyniki podane w pacjentolatach. W okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni, wskaźnik dotyczący częstości występowania zdarzeń niepożądanych był niższy w grupie LEB Q2W ± TCS w porównaniu z PLC ± TCS i wyniósł odpowiednio dla TEAE ogółem 247,3 vs 307,0 oraz dla ciężkich TEAE 4,3 vs 7,0. W przypadku TEAE prowadzących do przerwania leczenia wskaźnik był nieznacznie wyższy w grupie LEB Q2W ± TCS w porównaniu z PLC ± TCS (7,9 vs 5,1).

Należy także podkreślić że dane dla grupy All-LEB potwierdzają długookresowe bezpieczeństwo leku, bowiem w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok wskaźnik TEAE ogółem, ciężkich TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia przypadający na pacjentolata wyniósł odpowiednio 137,9, 3,5 i 4,5. Ponadto w grupie All-LEB wskaźnik zgonów przypadający na pacjentolata, był bardzo niski i wyniósł jedynie 0,2.

Autorzy publikacji podali informację, że częstość TEAE była porównywalna w grupie młodzieży i u dorosłych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			All-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (%)	N	adj IR/100 PYR
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
Zdarzenia niepożądane TEAE										
Stein Gold 2023	TEAE ogółem	384 (49,2)	783	247,3	215 (53,1)	404	307,0	1106 (64,3)	1720	137,9
	TEAE o łagodnym nasileniu	201 (25,7)		n/o	98 (24,2)		n/o	505 (29,4)		n/o
	TEAE o umiarkowanym nasileniu	165 (21,2)		n/o	99 (24,6)		n/o	510 (29,7)		n/o
	TEAE o ciężkim nasileniu	18 (2,3)		n/o	18 (1,4)		n/o	91 (5,3)		n/o
	Ciężkie TEAE*	10 (1,3)		4,3	8 (1,9)		7,0	56 (3,3)		3,5
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia*^	18 (2,3)		7,9	6 (1,4)		5,1	73 (4,2)		4,5
	Zgony^^	0 (0,0)		n/d	1 (0,2)		0,9	3 (0,2)		0,2

Skróty: n (adj %) – liczba chorych ze zdarzeniem (skorygowany odsetek); adj IR/100 PYR – skorygowany wskaźnik wystąpienia zdarzenia w przeliczeniu na 100 pacjento-lat

*w tym zgony

^najczęstszym powodem przerwania leczenia było zaostrzenie AZS w grupie PLC (4 chorych) oraz zapalenie spojówek w grupie LEB Q2W (2 chorych). Również w grupie All-LEB najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było zaostrzenie AZS (7 chorych) oraz zapalenie spojówek (11 chorych)

^^w opinii badaczy niezwiązane z LEB (1 zgon w grupie PLC z powodu zawału mięśnia sercowego; 3 zgony w grupie All-LEB: 1 zgon z powodu rozlanego raka trzustki, 1 zgon naturalny u chorego z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i wcześniejszą ablacją serca oraz 1 zgon z powodu zatrzymania krążenia związanego z COVID-19).

10.1.1.2. Zdarzenia niepożądane TEAE

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych TEAE w ramach badań z 16-tygodniowym okresem obserwacji LEB vs PLC raportowano zaostrzenie atopowego zapalenia skóry (6,0% vs 18,4%), zapalenie nosogardzieli (4,4% vs 3,2%), ból głowy (4,4% vs 2,9%) oraz zapalenie spojówek (6,5% vs 1,8%).

Analiza profilu bezpieczeństwa LEB na podstawie 8 badań wykazała, że poszczególne zdarzenia niepożądane nie występowały z częstością wyższą niż 10%, a wśród najczęstszych zdarzeń raportowano: zapalenie nosogardzieli (9,1%), zakażenie COVID-19 (7,7%), zaostrzenie AZS (7,4%) oraz ból głowy 6,5%).

Dane dla grupy All-LEB potwierdzają długookresowe bezpieczeństwo leku, bowiem w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok wskaźnik częstości występowania poszczególnych zdarzeń przypadający na pacjentolata nie przekraczał wartości 10,2. Co więcej w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni wskaźnik częstości występowania poszczególnych zdarzeń przypadający na pacjentolata w większości przypadków był podobny w obu grupach. Jedynie wskaźnik częstości występowania zapalenia spojówek przypadający na pacjentolata był wyższy w grupie LEB Q2W ± TCS w porównaniu z PLC ± TCS (22,8 vs 6,2). Należy jednak zauważyć, że wyniki długookresowe wskazują na znaczną redukcję częstości występowania zapalenia spojówek (wskaźnik w pacjentolatach wyniósł 7,2).

Równocześnie warto podkreślić, że zapalenie spojówek i zdarzenia powiązane są znanym działaniem niepożądanym i obejmują zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie powiek i zapalenie rogówki. Równocześnie, we wszystkich badaniach klinicznych u chorych leczonych lebrykizumabem przerwanie leczenia z powodu zapalenia spojówek i alergicznego zapalenia spojówek wystąpiło odpowiednio w 0,7% i 0,3% przypadków. Objawy ustąpiły u 72% chorych, spośród których u 57% objawy ustąpiły w ciągu 90 dni. Oznacza to, że lebrykizumab jest dobrze tolerowaną i bezpieczną opcją w leczeniu AZS [ChPL Ebglyss®].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			AII-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR [PY=233,3]	n (adj %)	N	adj IR [PY=113,8]	n (%)	N	adj IR [PY=1637,0]
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Stein Gold 2023</i>	Zapalenie nosogardzieli	34 (4,4)	783	15,2	13 (3,2)	404	11,8	157 (9,1)	1720	10,2
	COVID-19	9 (1,1)		3,8	5 (1,3)		4,4	133 (7,7)		8,4
	Zapalenie spojówek	51 (6,5)		22,8	7 (1,8)		6,2	112 (6,5)		7,2
	Zapalenie górnych dróg oddechowych	3 (0,4)		1,3	7 (1,7)		6,3	66 (3,8)		4,1
	Opryszczka w jamie ustnej	15 (1,9)		6,5	9 (2,3)		8,1	50 (2,9)		3,1
	Zakażenie dróg moczowych	5 (0,6)		2,1	2 (0,5)		1,7	32 (1,9)		2,0
	Zapalenie mieszków włosowych	5 (0,6)		2,2	5 (1,2)		4,3	21 (1,2)		1,3
	Opryszczkowe zapalenie skóry	1 (0,1)		0,4	2 (0,5)		1,7	18 (1,0)		1,1
	Liszajec zakaźny	6 (0,8)		2,6	6 (1,5)		5,4	17 (1,0)		1,0
Zaburzenia psychiczne										
<i>Stein Gold 2023</i>	Niepokój	6 (0,8)	783	2,6	3 (0,7)	404	2,6	23 (1,3)	1720	1,4
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Stein Gold 2023</i>	Ból głowy	34 (4,4)	783	15,0	12 (2,9)	404	10,5	81 (4,7)	1720	5,1
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>Stein Gold 2023</i>	Alergiczne zapalenie spojówek	14 (1,8)	783	6,1	3 (0,7)	404	2,6	70 (4,1)	1720	4,4
	Zespół suchego oka	11 (1,4)		4,8	4 (0,9)		3,4	25 (1,5)		1,5

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			AII-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR [PY=233,3]	n (adj %)	N	adj IR [PY=113,8]	n (%)	N	adj IR [PY=1637,0]
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
Zaburzenia naczyniowe										
Stein Gold 2023	Nadciśnienie tętnicze	9 (1,1)	783	3,8	4 (1,0)	404	3,6	31 (1,8)	1720	1,9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Stein Gold 2023	Kaszel	5 (0,7)	783	2,2	1 (0,3)	404	0,9	27 (1,6)	1720	1,7
	Astma	5 (0,6)		2,1	1 (0,3)		0,9	20 (1,2)		1,2
	Katar alergiczny	8 (1,0)		3,5	1 (0,2)		0,9	18 (1,0)		1,1
Zaburzenia żołądka i jelit										
Stein Gold 2023	Biegunka	4 (0,5)	783	1,7	1 (0,2)	404	0,9	29 (1,7)	1720	1,8
	Nudności	6 (0,8)		2,6	2 (0,5)		1,8	21 (1,2)		1,3
	Ból brzucha	2 (0,3)		0,9	0 (0,0)		n/d	17 (0,1)		1,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Stein Gold 2023	Atopowe zapalenie skóry	47 (6,0)	783	21,2	74 (18,4)	404	76,9	128 (7,4)	1720	8,3
	Świąd	9 (1,2)		3,9	7 (1,8)		6,4	33 (1,9)		2,0
	Wysypka	2 (0,3)		0,8	3 (0,7)		2,6	26 (1,5)		1,6
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Stein Gold 2023	Ból stawów	6 (0,8)	783	2,6	3 (0,7)	404	2,5	27 (1,6)	1720	1,7
	Ból pleców	2 (0,3)		0,9	2 (0,5)		1,8	17 (1,0)		1,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Stein Gold 2023	Zmęczenie	5 (0,6)	783	2,2	3 (0,7)	404	2,6	25 (1,5)	1720	1,5
	Reakcja w miejscu podania	5 (0,6)		2,1	1 (0,3)		0,9	21 (1,2)		1,3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			AII-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR [PY=233,3]	n (adj %)	N	adj IR [PY=113,8]	n (%)	N	adj IR [PY=1637,0]
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Stein Gold 2023</i>	Wzrost aminotransferazy alaninowej	3 (0,4)	783	1,3	0 (0,0)	404	n/d	21 (1,2)	1720	1,3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>Stein Gold 2023</i>	Powikłania po szczepieniu	3 (0,4)	783	1,3	0 (0,0)	404	n/d	25 (1,5)	1720	1,5

Skróty: n (adj %) – liczba chorych ze zdarzeniem (skorygowany odsetek); adj IR/100 PYR – skorygowany wskaźnik wystąpienia zdarzenia w przeliczeniu na 100 pacjento-lat

10.1.1.3. Zdarzenia niepożądane TEAE specjalnego zainteresowania

Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania w publikacji *Stein Gold 2023* wymieniano zdarzenia z grupy zapalenia spojówek, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz nowotworów.

Zapalenie spojówek ogółem raportowano u 8,5% chorych z grupy LEB Q2W oraz u 2,5% chorych z grupy PLC. Analiza długoterminowa wykazała częstość zapalenia spojówek na poziomie 10,6%.

Zakażenia ogółem występowały u 21,1% chorych w grupie LEB Q2W oraz 18,9% chorych w grupie PLC. Analiza długoterminowa wykazała częstość zapalenia spojówek na poziomie 35,8%.

Częstość występowania nowotworów u chorych była niewielka. Podczas 16 tygodni biorąc pod uwagę badania RCT dla LEB Q2W vs PLC raportowano jedynie pojedyncze zdarzenia nowotworów skóry. W badaniach długoterminowych dla lebrykizumabu nowotwory wystąpiły ogółem u mniej niż 1% chorych.

Najwyższe wskaźniki (>30) częstości występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania przypadające na pacjentolata zgłoszono w przypadku zakażeń ogółem oraz zapalenia spojówek ogółem. W 16-tygodniowym okresie obserwacji, wskaźnik częstości występowania zapalenia spojówek ogółem przypadający na pacjentolata był wyższy w grupie LEB Q2W ± TCS w porównaniu z PLC ± TCS (30,6 vs 8,9). Należy jednak zauważyć, że wyniki długookresowe wskazują na znaczną redukcję częstości występowania zapalenia spojówek (wskaźnik w pacjentolatch wyniósł 12,2). Z kolei w 16-tygodniowym okresie obserwacji, wskaźnik częstości występowania zakażeń ogółem przypadający na pacjentolata był porównywalny w grupie LEB Q2W ± TCS i PLC ± TCS (82,1 vs 76,6). Warto zwrócić uwagę, że wyniki długookresowe wskazują na redukcję częstości występowania zakażeń ogółem (wskaźnik w pacjentolatch wyniósł 50,2), choć ze względu na stosowanie TCS, których znanym działaniem niepożądanym są zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym nadkażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, wtórne zakażenia, w związku z czym wskaźnik może utrzymywać się na wyższym poziomie.

Ponadto w grupie All-LEB wskaźnik dla pozostałych zdarzeń przypadający na pacjentolata, był bardzo niski i zawierał się w zakresie od 0,1 do 7,2.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			All-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (%)	N	adj IR/100 PYR
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
Zapalenie spojówek										
<i>Stein Gold 2023</i>	Zapalenie spojówek ogółem*	67 (8,5)	783	30,6	10 (2,5)	404	8,9	183 (10,6)	1720	12,2
	Zapalenie spojówek	51 (6,5)		22,8	7 (1,8)		6,2	112 (6,5)		7,2
	Alergiczne zapalenie spojówek	14 (1,8)		6,1	3 (0,7)		2,6	70 (4,1)		4,4
	Bakteryjne zapalenie spojówek	3 (0,4)		1,3	0 (0,0)		n/d	11 (0,6)		0,7
	Wirusowe zapalenie spojówek	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	2 (0,1)		0,1
	Zapalenie rogówki ogółem	5 (0,6)		2,2	1 (0,3)		0,9	9 (0,5)		0,6
	Zapalenie rogówki	1 (0,1)		0,4	1 (0,3)		0,9	3 (0,2)		0,2
	Nadżerkowe zapalenie rogówki i spojówki	2 (0,2)		0,8	0 (0,0)		n/d	3 (0,2)		0,2
	Atopowe zapalenie rogówki i spojówki	2 (0,3)		0,9	0 (0,0)		n/d	3 (0,2)		0,2
	Zapalenie powiek	6 (0,8)		2,6	1 (0,2)		0,9	11 (0,6)		0,7
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Stein Gold 2023</i>	Zakażenia ogółem	166 (21,1)	783	82,1	77 (18,9)	404	76,6	615 (35,8)	1720	50,2
	Zakażenie opryszczką ogółem	23 (2,9)		10,0	15 (3,7)		13,4	87 (5,1)		5,5
	Opryszczka w jamie ustnej	15 (1,9)		6,5	9 (2,3)		8,1	50 (2,9)		3,1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			AII-LEB				
		n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (%)	N	adj IR/100 PYR		
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni				
	Półpasiec	5 (0,6)		2,1		0 (0,0)		n/d		14 (0,8)		0,9
	Opryszczka wargowa	2 (0,3)		0,9		0 (0,0)		n/d		13 (0,8)		0,8
	Opryszczka ang. <i>eczema herpeticum</i>	0 (0,0)		n/d		3 (0,7)		2,6		1 (0,1)		0,1
	Zakażenie skóry ogółem**	17 (2,2)		7,5		24 (5,9)		21,8		63 (3,7)		3,9
	Zakażenie pasożytami jelitowymi	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1
	Potwierdzone zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d
	Reakcje w miejscu podania [#]	20 (2,6)		9,0		6 (1,5)		5,4		53 (3,1)		3,3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
<i>Stein Gold 2023</i>	Nowotwory złośliwe wyłączając nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	783	n/d	404	0 (0,0)		n/d	1720	8 (0,5)		0,5
	Rak prostaty	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1
	Chłoniak skóry z komórek T	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		2 (0,1)		0,4
	Gruczolakorak endometrium macicy	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1
	Inwazyjny rak piersi	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1
	Łagodny guz zarodkowy z komórek rozrodczych jajnika	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1
	Nowotwór neuroendokrynnny	0 (0,0)		n/d		0 (0,0)		n/d		1 (0,1)		0,1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	LEB Q2W ± TCS			PLC ± TCS			All-LEB		
		n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (adj %)	N	adj IR/100 PYR	n (%)	N	adj IR/100 PYR
		OBS: Mediana 112 dni (16 tyg.)						OBS: Mediana 365 dni		
	Rak trzustki z przerzutami***	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	1 (0,1)		0,1
	Nieczerniakowy rak skóry ogółem	2 (0,3)		0,8	2 (0,5)		1,7	5 (0,3)		0,3
	Rak płaskonabłonkowy	1 (0,1)		0,4	1 (0,2)		0,9	1 (0,1)		0,1
	Rogowiak kolczystkokomórkowy	1 (0,1)		0,4	0 (0,0)		n/d	1 (0,1)		0,1
	Choroba Bowena	0 (0,0)		n/d	1 (0,2)		0,9	1 (0,1)		0,1
	Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	1 (0,1)		0,1
	Rak podstawnokomórkowy skóry	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	1 (0,1)		0,1
	Rak płaskonabłonkowy prącia	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	1 (0,1)		0,1
	Eozynofilia [^]	5 (0,6)		2,1	3 (0,8)		2,7	27 (1,6)		1,7
	Zaburzenia związane z eozynofilią ^{^^}	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d	0 (0,0)		n/d

Skróty: n (adj %) – liczba chorych ze zdarzeniem (skorygowany odsetek); adj IR/100 PYR – skorygowany wskaźnik wystąpienia zdarzenia w przeliczeniu na 100 pacjento-lat

*w tym zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek oraz olbrzymie brodawkowe zapalenie spojówek

**w tym zakażenia struktur skóry i tkanek miękkich włączając: zapalenie tkanki łącznej, wyprysk pienneżkowaty, zapalenie mieszków włosowych, gronkowcowe zakażenie skóry, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, kurzajki, róża, grzybicze zakażenie skóry

***w tym przerzuty do kości i przerzuty do wątroby (1 chory)

#zdefiniowane przy użyciu wysokopoziomowego terminu MedDRA reakcji w miejscu podania, z wyłączeniem preferowanych terminów związanych ze stawami

[^]eozynofilia oraz eozynofilia alergiczna, a także nieprawidłowa liczba eozynofili, zwiększona liczba eozynofili, zwiększony odsetek eozynofili

^{^^}definiowane jako wszystkie terminy w ramach wysokiego poziomu eozynofili, z wyjątkiem eozynofili oraz eozynofili alergicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1.3. Jakościowa ocena bezpieczeństwa LEB vs UPA, DUP, BAR, TRA i ABR na podstawie danych zawartych w ChPL

Zaprezentowano również zestawienie działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych dla wszystkich zarejestrowanych wskazań na podstawie *Charakterystyk Produktów Lecznicznych* poszczególnych leków stanowiących komparator dla LEB (tj. UPA, DUP, BAR, TRA, ABR).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem poszczególnych leków.

Tabela 41.
Częstość występowania działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$)

	Działanie niepożądane występujące bardzo często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenie górnych dróg oddechowych	x	TAK [#]	x	TAK	TAK	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipercholesterolemia	x	x	x	TAK [^]	x	x
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	x	x	x	x	x	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Trądzik	x	TAK ^{**}	x	x	x	x

Źródło: ChPL Ebglyss®, ChPL Rinvoq®, ChPL Dupixent®, ChPL Olumiant®, ChPL Adtralza® i ChPL Cibinqo®

*w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często; W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często; U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania dla trądziku była określana jako często

[#]przedstawione jako termin zgrupowany

[^]Obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

Tabela 42.
Częstość występowania działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

	Działanie niepożądane występujące często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zapalenie spojówek	TAK	x	TAK [*]	x	TAK	x
Półpasiec ogółem	x	TAK [§]	x	TAK [#]	x	TAK ^{&&}

	Działanie niepożądane występujące często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Opryszczka ogółem	x	TAK [§]	TAK* (opryszczka jamy ustnej)	TAK	x	TAK ^{&&&}
Zapalenie mieszków włosowych	x	TAK	x	TAK ^{##}	x	x
Grypa	x	TAK	x	x	x	x
Zakażenie układu moczowego	x	TAK	x	TAK (zapalenie dróg moczowych)	x	x
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	x	x	x	TAK	x	x
Zapalenie oskrzeli	x	TAK ^{§,%}	x	x	x	x
Zapalenie płuc	x	TAK ^{§,%%}	x	TAK ^{@@}	x	x
Nowotworu łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Rak skóry niebędący czerniakiem	x	TAK ^{**}	x	x	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość ogółem	x	TAK [§]	x	x	x	x
Neutropenia ogółem	x	TAK [§]	x	x	x	x
Limfopenia	x	TAK	x	x	x	x
Eozynofilia	x	x	TAK	x	TAK	x
Trombocytoza > 600 x 10 ⁹ komórek/l	x	x	x	TAK ^{@@,&}	x	x
Zaburzenia układu immunologicznego						
Pokrzywka	x	TAK ^{***}	x	x	x	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipercholesterolemia ogółem	x	TAK ^{§,%}	x	x	x	x
Hiperlipidemia ogółem	x	TAK ^{§,%}	x	x	x	x
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy	x	TAK [§]	x	TAK	x	TAK
Zawroty głowy	x	x	x	x	x	TAK
Zaburzenia w obrębie oka						
Alergiczne zapalenie spojówek	TAK	x	TAK*	x	TAK	x
Zapalenie powiek	x	x	x	x	x	x
Świąd oka	x	x	x	x	x	x
Suchość oka	TAK	x	x	x	x	x

	Działanie niepożądane występujące często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel	x	TAK	x	x	x	x
Zaburzenia żołądka i jelit						
Ból brzucha	x	TAK ^{\$.@}	x	TAK ^{@@}	x	x
Ból w nadbrzuszu	x	x	x	x	x	TAK
Wymioty	x	x	x	x	x	TAK
Nudności	x	TAK	x	TAK ^{@@}	x	x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka ogółem	x	TAK ^{\$}	x	TAK	x	x
Trądzik	x	x	x	TAK ^{###}	x	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	x	x	TAK [^]	x	x	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	TAK	x	TAK ^{^^}	x	TAK	x
Zmęczenie	x	TAK	x	x	x	x
Gorączka	x	TAK	x	x	x	x
Badania diagnostyczne						
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	x	TAK	x	TAK ^{###.&}	x	TAK ^{&} (>5×GGN)
Zwiększenie masy ciała	x	TAK ^{^^^}	x	x	x	x
Zwiększenie aktywności AIAT	x	TAK [%]	x	TAK ^{@.&}	x	x
Zwiększenie aktywności AspAT	x	TAK [%]	x	x	x	x

Źródło: ChPL Ebglyss®, ChPL Rinvoq®, ChPL Dupixent®, ChPL Olumiant®, ChPL Adtralza® i ChPL Cibinqo®

*zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących AZS

**większość zdarzeń zgłaszano jako rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry

***w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych i chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania pokrzywki określono jako niezbyt często

^{\$}przedstawione jako termin zgrupowany

[@]W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często; ból brzucha był mniej częsty w przypadku upadacytynibu niż placebo

^{@@}w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry nudności i zwiększenie aktywności ALT do wartości ≥ 3 x GGN występowały niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego ból brzucha występował niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego zapalenie płuc i nadpłytkowość ($>600 \times 10^9$ komórek/l) występowały niezbyt często

[%]w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności AIAT i AspAT była określana jako niezbyt często

%%zapalenie płuc występowało często w chorobie Leśniowskiego-Crohna i niezbyt często w innych wskazaniach

^zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

^^w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie

^^^u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania zwiększenia masy ciała jako niezbyt często

#częstość występowania zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów

##w badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego obserwowano występowanie zapalenia mieszków włosowych. Zazwyczaj umiejscowione było w okolicy skóry głowy związanej z odrastaniem włosów

###W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów trądzik oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej do wartości >5 x GGN występowały niezbyt często

&obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

&&w tym półpasiec oczny

&&&w tym opryszczka jamy ustnej, opryszczka oczna, opryszczka narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry

Tabela 43.

Częstość występowania działań niepożądanych występujących niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)

	Działanie niepożądane występujące niezbyt często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Półpasiec	TAK	x	x	x	x	x
Zapalenie płuc ogółem	x	x	x	x	x	TAK
Kandydoza jamy ustnej	x	TAK	x	x	x	x
Zapalenie uchyłków	x	TAK	x	x	x	x
Posocznica	x	TAK	x	x	x	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hiperlipidemia ogółem	x	x	x	x	x	TAK&
Hipertriglicydemia	x	TAK	x	TAK%	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Eozynofilia	TAK	x	x	x	x	x
Trombopenia	x	x	x	x	x	TAK
Neutropenia	x	x	x	TAK% ($<1 \times 10^9$ komórek/l)	x	x
Limfopenia	x	x	x	x	x	TAK
Zaburzenia układu immunologicznego						
Ciężkie reakcje nadwrażliwości ogółem	x	TAK^@	x	x	x	x
Obrzęk naczynioruchowy	x	x	TAK*	x	x	x
Obrzęk twarzy	x	x	x	TAK	x	x

	Działanie niepożądane występujące niezbyt często					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Pokrzywka	x	x	x	TAK	x	x
Zaburzenia w obrębie oka						
Zapalenie rogówki	TAK	x	TAK*.#	x	TAK	x
Zapalenie powiek	TAK	x	TAK*.,##	x	x	x
Świąd oka	x	x	TAK*.,##	x	x	x
Suchość oka	x	x	TAK*.,## (zespół suchego oka)	x	x	x
Zaburzenia naczyniowe						
Zakrzepica żył głębokich	x	x	x	TAK\$\$	x	x
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	x	x	x	x	x	TAK&&
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Zatorowość płucna	x	x	x	TAK\$\$	x	x
Zaburzenia żołądka i jelit						
Perforacja przewodu pokarmowego	x	TAK**	x	x	x	x
Zapalenie uchyłków	x	x	x	TAK	x	x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka na twarzy	x	x	TAK*	x	x	x
Badania diagnostyczne						
Zwiększenie aktywności AspAT	x	x	x	TAK%,@	x	x
Przyrost masy ciała	x	x	x	TAK	x	x

Źródło: ChPL Ebglyss®, ChPL Rinvoq®, ChPL Dupixent®, ChPL Olumiant®, ChPL Adtralza® i ChPL Cibinqo®

^przedstawione jako termin zgrupowany

@ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy

*zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

**częstość występowania na podstawie badań klinicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna

#zaburzenia oka występowały głównie w badaniach dotyczących AZS

##częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często

%obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

@w badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego często występował wzrost aktywności AspAT ≥ 3 x GGN

\$\$częstość występowania zakrzepicy żył głębokich ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów; częstość występowania przypadków zatoru płucnego ustalono na podstawie danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry

&w tym dyslipidemia i hipercholesterolemia

&&w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich

Tabela 44.
Częstość występowania działań niepożądanych występujących rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

	Działanie niepożądane występujące rzadko					
	LEB	UPA	DUP	BAR	TRA	ABR
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna	x	x	TAK	x	x	x
Choroba posurowicza	x	x	TAK	x	x	x
Reakcje podobne do choroby posurowicznej	x	x	TAK	x	x	x
Zaburzenia w obrębie oka						
Wrzodzące zapalenie rogówki	x	x	TAK*	x	x	x

Źródło: ChPL Ebglyss®, ChPL Rinvoq®, ChPL Dupixent®, ChPL Olumiant®, ChPL Adtralza® i ChPL Cibinqo®

*zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zaburzenia oka występowały głównie w badaniach dotyczących AZS. Częstość występowania wrzodzącego zapalenia rogówki w badaniach dla AZS określano jako niezbyt często

10.1.4. Ocena na podstawie dokumentu EPAR 2023

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu EPAR opublikowanego 14 września 2023 roku.

Według danych przedstawionych w dokumencie, nie zidentyfikowano żadnych ważnych, a także potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Ebglyss®.

Jako obszary ryzyka, dla których brakuje wystarczających danych wymieniono: stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią oraz długookresowe bezpieczeństwo stosowania LEB. Rozpoczęte badania dotyczące długookresowego stosowania lebrykizumabu dostarczą dodatkowych informacji poszerzających wiedzę na temat bezpieczeństwa tego leku.

Pomimo dostępności kilku terapii w leczeniu chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, potrzeba jest nowych metod terapeutycznych, które będą zarówno skuteczne jak i bezpieczne w długookresowym stosowaniu w chorobie przewlekłej jaką jest AZS.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych wyraźnie wykazano korzyści płynące z leczenia lebrykizumabem w dawce 250 mg co 2 tyg. (z dawką indukcyjną) zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie wystarczająco reagują na leczenie miejscowe. Korzystny efekt wykazano w populacji dorosłych chorych oraz w populacji nastolatków, na

podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych, który były istotne statystycznie, jak i klinicznie. Korzyści stwierdzono również w ocenie punktów końcowych ocenianych przez chorego, w tym w ocenie nasilenia świądu, jakości życia oraz jakości snu. Na podstawie danych długookresowych (52 tyg.) potwierdzona została skuteczność lebrykizumabu uzyskana w 16 tyg., na podstawie kluczowych punktów końcowych.

U chorych na AZS istnieje zwiększone ryzyko występowania klinicznie istotnych chorób współwystępujących, tj. zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia spojówek, depresji oraz zaburzeń snu. Ryzyko występowania zakażeń skóry oraz zapalenia spojówek zostało odzwierciedlone w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych. Potencjał immunogeny oraz alergiczny dla lebrykizumabu uznany został za niski.

Ogólny profil bezpieczeństwa lebrykizumabu uznaje się za ogólnie akceptowalny oraz możliwy do kontrolowania. Dostępne dane kliniczne sugerują, że większość raportowanych zdarzeń niepożądanych w pierwszych miesiącach trwania terapii nie ulega zmianie w dłuższym okresie obserwacji chorych. Jedynie w przypadku niektórych częściej raportowanych zdarzeń, tj. zapalenie spojówek oraz alergiczne zapalenie spojówek może występować częściej w dłuższym okresie obserwacji.

Skuteczność LEB w leczeniu chorych ≥ 12 . roku życia (masa ciała ≥ 40 kg) na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego została udowodniona. Ryzyko związane ze stosowaniem LEB zostało szczegółowo opisane w ramach prowadzonego programu klinicznego.

W oparciu o dostępne dane uznano stosunek korzyści do ryzyka dla lebrykizumabu stosowanego zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych w wieku ≥ 12 . roku życia i masie ciała ≥ 40 kg, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowych za korzystny.

10.1.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.5.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

W przypadku wystąpienia ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości (natychmiastowej lub opóźnionej) należy przerwać podawanie lebrykizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zapalenie spojówek

Chorzy leczeni lebrykizumabem, u których rozwinię się zapalenie spojówek, które nie ustępuje po standardowym leczeniu, powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu.

Zakażenie pasożytnicze

Chorzy ze stwierdzonym zakażeniem pasożytniczym byli wyłączeni z możliwości udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy lebrykizumab będzie mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną przeciw zakażeniom pasożytniczym poprzez hamowanie sygnałów IL-13. Chorzy z wcześniej występującym zakażeniem pasożytniczym powinni być wyleczeni przed rozpoczęciem leczenia lebrykizumabem. Jeśli chorzy zostaną zakażeni podczas przyjmowania lebrykizumabu i nie odpowiedzą na leczenie przeciw pasożytnicze, wówczas leczenie lebrykizumabem należy przerwać, aż zakażenie ustąpi.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia lebrykizumabem zaleca się ukończenie wszystkich szczepień właściwych dla wieku, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Żywych i żywych atenuowanych szczepionek nie należy podawać jednocześnie z lebrykizumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności. Odpowiedź immunologiczną na szczepionki zabite oceniano w przypadku bezkomórkowej szczepionki złożonej przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (ang. *tetanus*, *diphtheria* and *acellular pertussis* - TdaP) oraz polisacharydowej szczepionki przeciw meningokokom.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lebrykizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania lebrykizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lebrykizumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu. Wiadomo, że matczyne IgG są obecne w ludzkim mleku. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie lebrykizumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono upośledzenia płodności.

10.1.5.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zapalenie spojówek (6,9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,6%), alergiczne zapalenie spojówek (1,8%) i suchość oka (1,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry lebrykizumab podawano łącznie 1 720 chorym, z czego 891 chorych otrzymywało lebrykizumab przez co najmniej rok. O ile nie określono inaczej, częstość występowania opiera się łącznie na 4 randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w których 783 chorych było leczonych lebrykizumabem podawanym podskórnie, w okresie z grupą kontrolną otrzymującą placebo (pierwsze 16 tygodni leczenia).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ebglyss®.

Tabela 45.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lebrykizumabem

	Lebrykizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie spojówek	Często
	Pólpasiec	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często

	Lebrykizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Alergiczne zapalenie spojówek, suchość oka	Często
	Zapalenie rogówki, zapalenie powiek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często

10.1.5.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie spojówek i zdarzenia powiązane

Podczas pierwszych 16 tygodni leczenia zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie powiek i zapalenie rogówki zgłaszano częściej u chorych leczonych lebrykizumabem (odpowiednio 6,9%, 1,8%, 0,8% i 0,6%) w porównaniu z placebo (1,8%, 0,7%, 0,2% i 0,3%). W okresie leczenia podtrzymującego (16-52 tygodnie) częstość występowania zapalenia spojówek i alergicznego zapalenia spojówek po zastosowaniu lebrykizumabu wynosiła odpowiednio 5,0% i 5,9%. We wszystkich badaniach klinicznych u chorych leczonych lebrykizumabem przerwanie leczenia z powodu zapalenia spojówek i alergicznego zapalenia spojówek wystąpiło odpowiednio w 0,7% i 0,3% przypadków. Ciężkie przypadki zapalenia spojówek i alergicznego zapalenia spojówek wystąpiły odpowiednio w 0,1% i 0,2% przypadków. Objawy ustąpiły u 72% chorych, spośród których u 57% objawy ustąpiły w czasie 90 dni.

Eozynofilia

U chorych leczonych lebrykizumabem wystąpił większy średni wzrost liczby eozynofili w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, w stosunku do punktu wyjściowego. U 20,3% chorych leczonych lebrykizumabem wystąpił wzrost liczby eozynofili w porównaniu do 11,7% otrzymujących placebo. Ogólnie rzecz biorąc, wzrost liczby u chorych leczonych lebrykizumabem miał nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i był przejściowy. Eozynofilię ≥ 5000 komórek/mcL obserwowano u 0,4% chorych leczonych lebrykizumabem i u żadnego z chorych otrzymujących placebo. Działania niepożądane w postaci eozynofilii zgłoszono u 0,6% chorych leczonych lebrykizumabem oraz podobny procent u chorych otrzymujących placebo podczas początkowego okresu leczenia. Eozynofilia nie spowodowała przerwania leczenia i nie zgłaszano zaburzeń związanych z eozynofilami.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból i zaczerwienienie) zgłaszano częściej u chorych, którzy otrzymywali lebrykizumab (2,6%) w porównaniu z placebo (1,5%). Większość (95%)

reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a kilku chorych (<0,5%) przerwało leczenie lebrykizumabem.

Półpasiec

Półpasiec zgłoszono u 0,6% chorych leczonych lebrykizumabem i u żadnego z chorych w grupie przyjmującej placebo. Wszystkie zgłaszane przypadki półpaśca miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żadne z nich nie prowadziło do trwałego przerwania leczenia.

Długoterminowe bezpieczeństwo

Długoterminowe bezpieczeństwo lebrykizumabu oceniano w 5 badaniach klinicznych. W dwóch badaniach dotyczących stosowania lebrykizumabu w monoterapii (*ADvocate-1*, *ADvocate-2*) trwających do 52 tygodni oraz u chorych włączonych do badania dotyczącego leczenia skojarzonego z TCS (*ADhere*) oraz w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym (*ADjoin*) trwającym łącznie 56 tygodni oraz w badaniu *ADore* prowadzonym w monoterapii u młodzieży również przez okres do 52 tygodni. Profil bezpieczeństwa lebrykizumabu stosowanego w monoterapii do tygodnia 52. lub w skojarzeniu z TCS do tygodnia 56. jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym do tygodnia 16.

Dzieci i młodzież – młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania lebrykizumabu oceniano u 372 chorych w wieku od 12 do 17 lat, z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym u 270 chorych eksponowanych na działanie produktu leczniczego przez co najmniej rok. Profil bezpieczeństwa lebrykizumabu u tych chorych był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

10.1.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania lebrykizumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReport raportowano 3 zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, 2 zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz pojedyncze

zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W bazie WHO raportowano 2 zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz pojedyncze zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń serca, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych lebrykizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 04.02.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Baza WHO (data zbierania danych: 14.01.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1

11. Ograniczenia

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

- nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Produkt leczniczy Ebglyss® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.11.2023 roku, w związku z tym, dane RWE nie są jeszcze dostępne;
- brak grupy kontrolnej w fazie podtrzymującej;
- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA. [REDACTED]
- nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dla badań *ADvantage* i *ADjoin*:
 - badanie *ADvantage* jest badaniem trwającym (zgodnie z informacją na stronie ClinicalTrials.gov planowana data zakończenia badania to 5.04.2024 r.), w związku z tym, nie są dostępne materiały pełnotekstowe, ani dane dla okresu obserwacji dłuższego niż 16. tygodni. Wyniki z badania *ADvantage* przedstawiono w oparciu o dane z abstraktów konferencyjnych [REDACTED]
 - badanie *ADjoin* jest badaniem trwającym (zgodnie z informacją na stronie ClinicalTrials.gov planowana data zakończenia badania to 30.09.2024 r.), w związku z tym, nie są dostępne materiały pełnotekstowe, ani szczegółowe dane na temat tego badania. Wyniki z badania *ADjoin* przedstawiono w oparciu o dane z dokumentu *EPAR 2023* oraz dane z abstraktów konferencyjnych;
- ocenę zgodności populacji włączonej do badań pierwotnych dla lebrykizumabu względem populacji wnioskowanej omówiono szczegółowo w rozdziale 3.7.2.1.

Populacja w badaniu *ADvantage* była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. W odniesieniu do pozostałych badań zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- dotyczące populacji włączonej do badań pierwotnych dla lebrykizumabu: w badaniach *KGAF* i *ADore* populacja była częściowo zgodna z wnioskowaną, gdyż obejmowała odpowiednio wyłącznie dorosłych i wyłącznie młodzież. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych;
- dotyczące wcześniejszego leczenia: stwierdzono, że w badaniach *ADhere*, *ADhere-J*, *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF* i *ADore* dostępne dowody dotyczą populacji, nieodpowiadającej na leczenie miejscowe lub kwalifikującej się do leczenia ogólnego i niestosujących terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową. Dotyczą one zatem populacji w części szerszej niż populacja wnioskowana, bowiem wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnego zgłoszono u około połowy chorych (jedynie w przypadku badania *KGAF* nie podano informacji). Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych;
- ocenę zgodności dawkowania interwencji badanej z zapisami *ChPL Ebglyss®* i wnioskowanym *Programem lekowym B.124* omówiono szczegółowo w rozdziale 3.7.2. Za ograniczenie dotyczące interwencji uznano stosowanie lebrykizumabu w monoterapii w badaniach *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF* i *ADore*, przy czym chorzy stosowali również emolienty bez właściwości leczniczych. Stosowanie TCS było dozwolone wyłącznie jako leczenie ratunkowe. Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* lebrykizumab można stosować z TCS lub bez nich, natomiast zapisy wnioskowanego *Programu lekowego B.124* wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy. W badaniach dla LEB w monoterapii interwencja jest zatem zgodna z *ChPL Ebglyss®*, jednakże ze względu na zapisy wnioskowanego *Programu lekowego B.124*, wyniki z tych badań stanowiły dodatkowe dane dla efektywności klinicznej lebrykizumabu. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych;
- nie zidentyfikowano danych dla analiz w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub zależnie do ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać). Należy jednak podkreślić, że pod względem wyniku EASI, populacja z badań pierwotnych była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną;

- badanie *ADore* było badaniem jednoramiennym. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badanie to stanowiło uzupełniające źródło danych;
- w populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS jako komparator wskazano terapię standardową rozumianą jako kontynuacja suboptymalnego leczenia. W badaniach *ADvantage* i *ADhere*, ze względu na kryteria włączenia, porównanie lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty + TCS) dotyczyło chorych zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią AZS, a zatem obejmowało populację szerszą niż określona *a priori* w *APD Ebglyss*®;

populacji chorych z ciężką postacią AZS jako komparatory wskazano leki finansowane w ramach *Programu lekowego B.124*, tj. UPA, BAR, ABR, DUP i TRA.

Należy zaznaczyć, że ograniczenie do postaci ciężkiej wynika wyłącznie z zapisów obowiązującego *Programu lekowego B.124*, pomimo, że wszystkie leki finansowane w programie zostały zarejestrowane w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

- w badaniu *ADhere-J* uczestniczyli chorzy rasy azjatyckiej (badanie uwzględniono na wniosek Agencji w związku z pismem w sprawie minimalnych wymagań);

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- długookresowe porównanie efektywności klinicznej było możliwe jedynie w przypadku bezpośredniego porównania lebrykizumabu ze standardową terapią. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy ocenie poddano efektywność kliniczną lebrykizumabu względem terapii stosowanych obecnie i finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W głównej części analizy zaprezentowano wyniki dla terapii skojarzonej, która najlepiej odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną. Porównanie lebrykizumabu względem terapii standardowej, przedstawiono w oparciu o wyniki z badań *ADvantage* i *ADhere*. Należy zwrócić uwagę, że populacja z badania *ADvantage* była w pełni zgodna z populacją docelową, natomiast populacja z badania *ADhere* była szersza względem populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] Badania pierwotne dla lebrykizumabu, [REDACTED] obejmowały dorosłych i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, populacja ta była zatem szersza niż docelowa. [REDACTED]

W celu kompleksowej oceny w załączniku przedstawiono dodatkowo wyniki dla monoterapii. Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss*®, lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich. Porównanie lebrykizumabu względem placebo, przedstawiono w oparciu o wyniki z badań *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF* i *ADore*. We wskazanych badaniach chorzy oprócz przypisanej interwencji (LEB lub PLC) stosowali miejscowo emolienty. Populacja włączona do ww. badań była szersza względem populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] Badania pierwotne dla lebrykizumabu, [REDACTED] obejmowały dorosłych i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, populacja ta była zatem szersza niż docelowa. Należy jednak podkreślić, że wyniki dla monoterapii stanowiły dane dodatkowe,

bowiem analiza umożliwi ocenę skuteczności samej terapii, bez wpływu terapii miejscowej na wyniki.

Co więcej analizę dla terapii skojarzonej uzupełniono o wyniki badania *ADhere-J*, w której uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej. Wyniki tej analizy również zaprezentowano w załączniku.

Analiza profilu bezpieczeństwa LEB została oparta o wyniki porównania bezpośredniego z PLC. [REDACTED]

[REDACTED] Analizę uzupełniono o zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa z badań dla LEB oraz dla komparatorów (tj. UPA, DUP, TRA, ABR i BAR).

12.1. Analiza główna

12.1.1. Ocena skuteczności dla terapii skojarzonej

Porównanie bezpośrednie

Wyniki badań *ADvocate* i *ADhere* potwierdzają **znamienną statystycznie**, wyższą korzyść z leczenia LEB+TCS w porównaniu z PLC+TCS dla kluczowych punktów końcowych. Wyniki porównania wskazują na **istotnie statystycznie wyższą częstość** występowania w grupie LEB+TCS względem PLC+TCS:

- odpowiedzi **EASI-90**: 42,9% vs 20,8% w badaniu *ADvantage* i 41,2% vs 21,7% w badaniu *ADhere*;
- odpowiedzi **EASI-75**: 68,4% vs 40,8% w badaniu *ADvantage* i 69,5% vs 42,2% w badaniu *ADhere*;

- odpowiedzi **IGA 0-1**: 42,0% vs 24,5% w badaniu *ADvantage* i 41,2% vs 22,1% w badaniu *ADhere*;
- poprawy **NRS-P o ≥4 pkt**: 49,9% vs 29,7% w badaniu *ADvantage* i 50,6% vs 31,9% w badaniu *ADhere*;

[REDACTED] poprawy **DLQI o ≥4 pkt**: 77,4% vs 58,7% w badaniu *Adhere*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skala EASI jest jednym z narzędzi umożliwiających określenie nasilenia choroby. Postać umiarkowaną stwierdza się przy wartościach w zakresie od 7 do 21, a postać ciężką przy wartościach 21,1 i wyższych [Hanifin 2022].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *APD Ebglyss®*, terapia standardowa (emolienty i miejscowe kortykosteroidy) stanowi komparator u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym, przy czym dotyczy to chorych wyłącznie z wynikiem EASI 16-19, bowiem chorzy z umiarkowaną postacią AZS z wynikiem EASI 20 kwalifikują się do leczenia w ramach *Programu lekowego B.124.*, gdzie kryterium kwalifikacji stanowi ciężkie nasilenie choroby (definiowane jako $EASI \geq 20$).

Od wielu lat zarówno eksperci kliniczni, jak i organizacje pacjenckie podnoszą potrzebę rozszerzenia obowiązującego *Programu lekowego B.124* o populację z umiarkowanym AZS zdefiniowanym jako $EASI \geq 16$, szczególnie, że chorzy z postacią umiarkowaną AZS, zwłaszcza z wyższymi wskaźnikami EASI (tj. 16-19, niekwalifikujący się do programu), często zmagają się niemal z takimi samymi problemami, jakie obserwowane są przy postaci ciężkiej.

Jak zostało wspomniane w rozdziale 11., ograniczenie analizy stanowi brak wyników w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub zależnie do ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać). W związku z tym, ocena LEB+TCS vs PLC+TCS w populacji wyłącznie z umiarkowanym AZS, tj. wynikiem EASI 16-19, nie była możliwa. Należy natomiast podkreślić, że w przypadku rozszerzenia kryterium kwalifikacji do *Programu lekowego B.124* dotyczącego wyniku EASI, właściwymi komparatorami dla LEB w populacji z $EASI \geq 16$, będą wyłącznie nowoczesne terapie, tj. UPA, BAR, ABR, DUP, TRA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Podsumowanie kluczowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Podsumowanie kluczowych wyników analizy – terapia skojarzona

Badanie	Porównanie LEB Q2W + TCS vs komparator + TCS	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.					
			Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1^	Poprawa NRS-P o ≥4 pkt^^	Poprawa DLQI o ≥4 pkt^^^
Terapia skojarzona								
<i>ADvantage</i>	PLC + TCS	Odsetek [%]	42,9 vs 20,8 p<0,001	68,4 vs 40,8 p<0,001	████████	42,0 vs 24,5 p<0,01	49,9 vs 29,7 p<0,05	████████
		RD (95% CI) [%]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>ADhere</i>	PLC + TCS	Odsetek [%]	41,2 vs 21,7 p<0,01	69,5 vs 42,2 p<0,001	-	41,2 vs 22,1 p<0,05	50,6 vs 31,9 p<0,05	77,4 vs 58,7 p<0,05
		RD (95% CI) [%]	18,9 (6,1; 31,7)	26,4 (12,1; 40,8)	-	18,3 (5,1; 31,5)	19,2 (4,3; 34,1)	17,2 (0,1; 34,3)

Badanie	Porównanie LEB Q2W + TCS vs komparator + TCS	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.				
			Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1^	Poprawa NRS-P o ≥4 pkt^^

Legenda: pogrubioną czcionką oznaczono wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę, kolorem jasno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na korzyść LEB Q2W + TCS, ale nieistotny statystycznie, kolorem ciemno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS, kolorem żółtym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę komparatora, kolorem szarym oznaczono brak wyniku dla danego punktu końcowego

*częstość występowania odpowiedzi EASI-90

** częstość występowania odpowiedzi EASI-75

*** częstość występowania odpowiedzi EASI-50

^częstość występowania odpowiedzi IGA 0-1 (wynik 0 lub 1)

^^częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥4 pkt względem wartości początkowej

^^^ częstość występowania poprawy wyniku DLQI o ≥4 pkt względem wartości początkowej

statystycznie przewagę LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie kluczowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Podsumowanie kluczowych wyników analizy – monoterapia

Badanie	Porównanie LEB Q2W vs komparator	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.					
			Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1 [^]	Poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt ^{^^}	Poprawa DLQI o ≥ 4 pkt ^{^^^}
ADvocate-1	PLC	Odsetek [%]	38,3 vs 9,0 p<0,001	58,8 vs 16,2 p<0,001	-	43,1 vs 12,7 p<0,001	45,9 vs 13,0 p<0,001	75,6 vs 33,8 p<0,001
		RD (95% CI) [%]	28,8 (21,3; 36,3)	42,0 (33,3; 50,6)	-	29,7 (21,6; 37,8)	32,9 (24,6; 41,3)	41,8 (31,2; 52,3)
ADvocate-2	PLC	Odsetek [%]	30,7 vs 9,5 p<0,001	52,1 vs 18,1 p<0,001	-	33,2 vs 10,8 p<0,001	39,8 vs 11,5 p<0,001	66,3 vs 33,6 p<0,001
		RD (95% CI) [%]	20,7 (13,3; 28,1)	33,3 (24,4; 42,2)	-	21,9 (14,2; 29,6)	28,3 (20,0; 36,5)	33,0 (22,2; 43,8)
KGAF	PLC	Odsetek [%]	44,0 vs 11,4 p<0,001	60,6 vs 24,3 p<0,001	81,0 vs 45,8 p<0,001	44,6 vs 15,3 p=0,002	70,0 vs 27,3 p<0,001	-
		RD (95% CI) [%]	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	-
ADore	Brak komparatora	Odsetek [%]	44,0	73,2	90,3	46,3	-	-

Badanie	Porównanie LEB Q2W vs komparator	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.					
			Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1 [^]	Poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt ^{^^}	Poprawa DLQI o ≥ 4 pkt ^{^^^}
<i>Rand 2023</i>	DUP 300 mg Q2W	RR (95% CI)	-	0,995 (0,842; 1,177)	-	1,334 (1,022; 1,742)	-	-

Legenda: pogrubioną czcionką oznaczono wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę, kolorem jasno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na korzyść LEB Q2W, ale nieistotny statystycznie, kolorem ciemno zielonym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W, kolorem żółtym zaznaczono wynik wskazujący na istotną statystycznie przewagę komparatora, kolorem szarym oznaczono brak wyniku dla danego punktu końcowego

*częstość występowania odpowiedzi EASI-90

** częstość występowania odpowiedzi EASI-75

*** częstość występowania odpowiedzi EASI-50

[^]częstość występowania odpowiedzi IGA 0-1 (wynik 0 lub 1)

^{^^}częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt względem wartości początkowej

^{^^^} częstość występowania poprawy wyniku DLQI o ≥ 4 pkt względem wartości początkowej

12.2.2. Ocena bezpieczeństwa dla monoterapii

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

W fazie przedłużonej dla terapii LEB Q4W TEAE ogółem raportowano u ok. 52% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz SAE raportowano jedynie u ok. 2% chorych. Większość TEAE miało umiarkowany stopień nasilenia. W fazie przedłużenia nie zgłoszono żadnego zgonu.

12.2.3. Ocena skuteczności w populacji azjatyckiej

Badanie pierwotne dla LEB w terapii skojarzonej z TCS, przeprowadzone z udziałem chorych rasy azjatyckiej, potwierdza skuteczność lebrykizumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Istotną statystycznie przewagę LEB + TCS nad PLC + TCS wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych, tj. oceny odpowiedzi IGA, odpowiedzi EASI, a także na podstawie skali NRS-P, SLS i DLQI. Wyniki dla 68 tyg. potwierdzają utrzymującą się długookresową skuteczność leczenia LEB.

12.2.4. Ocena bezpieczeństwa w populacji azjatyckiej

Badanie z udziałem chorych rasy azjatyckiej potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa LEB stosowanego w skojarzeniu z TCS.

Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna między LEB Q2W a PLC (różnica nieistotna statystycznie), w tym dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń

o ciężkim stopniu nasilenia. Podczas leczenia podtrzymującego, nie zidentyfikowano w badaniu zwiększonej częstości występowania poszczególnych zdarzeń, w tym zdarzeń specjalnego zainteresowania dla LEB.

12.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, ADRReports, WHO UMC oraz publikacji *Stein Gold 2023*. Przedstawiono także [REDACTED]

[REDACTED]
jakościową syntezę bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Ebglyss®* i *Charakterystyk* dla poszczególnych komparatorów.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Ebglyss®* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zapalenia spojówek i zdarzeń powiązanych, eozynofilii, reakcji w miejscu wstrzyknięcia czy pólpaśca. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Według danych przedstawionych w dokumencie *EPAR*, nie zidentyfikowano żadnych ważnych, a także potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ebglyss®, a stosunek korzyści do ryzyka dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych w wieku ≥ 12 . roku życia, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowych uznano za korzystny.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii LEB najczęściej występującą kategorią zaburzeń są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W ramach uzupełniającej oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo wyniki zintegrowanej analizy 8 badań dla LEB z publikacji *Stein Gold 2023*. Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W \pm TCS (49,2%) oraz PLC \pm TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u $< 2\%$ chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC \pm TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC). Analiza długoterminowa (mediana obserwacji 365 dni) wykazała, że u chorych leczonych LEB częstość poszczególnych zdarzeń TEAE była niska i wynosiła dla najczęstszych, tj. występujących u $\geq 5\%$ chorych: 9,1% w przypadku zapalenie

nosogardzieli, 7,7% w przypadku COVID-19, 7,4% w przypadku zaostrzenia AZS i 6,5% w przypadku zapalenia spojówek. Z kolei w przypadku TEAE specjalnego zainteresowania najczęściej (u $\geq 5\%$ chorych) raportowano: zapalenie spojówek ogółem [10,6%, w tym zapalenie spojówek (6,5%), alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek oraz olbrzymie brodawkowate zapalenie spojówek], zakażenia ogółem (35,8%) i zakażenie opryszczką ogółem (5,1%).

[REDACTED]

12.4. Wnioski

Analiza efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badań pierwotnych [REDACTED] w populacji chorych dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16) dla kluczowych punktów końcowych skuteczności (tj. odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50 i IGA 0-1) wykazała:

[REDACTED] znamienną statystycznie przewagę LEB + TCS względem terapii standardowej (emolienty w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania lebrykizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy podkreślić, że obecnie do *Programu lekowego B.124* kwalifikuje się wyłącznie chorych z wynikiem EASI ≥ 20 . Uzyskanie przez chorego wyniku w skali EASI < 20 stanowi kryterium

wykluczające. Oznacza to, że obecnie w Polsce chorzy z wynikiem EASI 16-19, których objawy praktycznie nie różnią się od obserwowanych w przypadku ciężkiego nasilenia AZS, nie posiadają dostępu do nowoczesnych terapii, pomimo, że UPA, BAR, ABR, DUP i TRA zostały zarejestrowane również w umiarkowanej postaci choroby. Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna wśród chorych na umiarkowaną postać AZS. W polskiej praktyce klinicznej znaczny problem stanowi obecnie nierówny dostęp do opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności również w postaci umiarkowanej AZS.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych lebrykizumabu i stosowanie go w praktyce klinicznej, bowiem stanowi on najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii AZS o nasileniu od umiarkowanym (EASI 16-19) oraz cechuje się lepszą lub porównywalną skutecznością względem pozostałych opcji dostępnych w terapii AZS o nasileniu ciężkim.

13. Dyskusja

Atopowe zapalenie skóry jest występującą bardzo często, nawrotową chorobą zapalną, której przewlekły charakter i główne objawy, takie jak nieustannie utrzymujący się świąd i suchość skóry oraz rumieniowe i zapalne zmiany o charakterze wyprysku znacząco obniżają jakość życia chorych, a także wpływają na doświadczenia życiowe ich rodzin. Świąd, będący najbardziej charakterystyczną cechą AZS, prowadzi do podrażnienia, powstawania nadżerek i nasilenia stanu zapalnego. Wpływa też na powstanie istotnych zaburzeń snu i koreluje z nasileniem choroby. Ponadto, AZS wywołuje poważne konsekwencje socjoekonomiczne, generując istotne obciążenie finansowe, zarówno dla samych chorych, jak i dla systemu ochrony zdrowia [Narbutt 2021, PTD 2019, Augustin 2022].

Obecnie w Polsce w leczeniu AZS stosowane są głównie miejscowe kortykosteroidy, a także wspomagająco emolienty. W przypadku chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wprowadza się dodatkowo leki przeciwhistaminowe, doustne kortykosteroidy, terapię immunomodulacyjną ogólną oraz fototerapię. Aby sprostać potrzebom chorych na AZS, konieczne jest zapewnienie im dostępu do nowoczesnych metod leczenia, co pozwoli efektywnie kontrolować stan zapalny i umożliwić prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Obecnie, do terapii za pomocą nowoczesnych metod leczenia (leki biologiczne i inhibitory JAK) kwalifikują się wyłącznie chorzy z ciężką postacią AZS [Gałązka-Sobotka 2020, Jahnz-Różyk 2021, Obwieszczenie MZ].

Skala EASI jest jednym z narzędzi umożliwiających określenie nasilenia AZS. Postać umiarkowaną stwierdza się przy wartościach w zakresie od 7 do 21, a postać ciężką przy wartościach 21,1 i wyższych [Hanifin 2022]. Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ*, do leczenia w ramach *Programu Lekowego B.124* kwalifikują się wyłącznie chorzy z wynikiem $EASI \geq 20$, tj. zdefiniowanym jako ciężkie nasilenie choroby (powyższe oznacza, że chorzy z umiarkowaną postacią AZS z wynikiem EASI 20-21 kwalifikują się do leczenia w ramach *Programu lekowego B.124.*, a z wynikiem 16-19 zostają wykluczeni). W związku z tym w Polsce w ramach *Programu lekowego B.124* tylko chorzy z wynikiem EASI 20, zdefiniowanym jako ciężkie nasilenie AZS, posiadają dostęp do wysokospecjalistycznego leczenia ogólnego, pomimo, że dupilumab, upadacytynib, baricytynib, abrocycytynib oraz tralokinumab zostały zarejestrowane również w umiarkowanej postaci tej choroby. Chorzy na AZS o nasileniu umiarkowanie ciężkim (EASI 16-19) pomimo znaczących dolegliwości choroby (często są to niemal takie same problemy jak przy postaci ciężkiej) nie mają dostępu do nowoczesnych form

leczenia. Należy podkreślić, że zarówno według polskich, jak i zagranicznych wytycznych, leczenie biologiczne jest rekomendowane u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [PTD 2020, AAD 2024, AAAAI 2023, EADV 2022a].

Przedmiot niniejszej analizy stanowi lebrykizumab, który zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss®* został zarejestrowany do stosowania w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Populacja docelowa została doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.124*.

Jako komparator dla lebrykizumabu w populacji docelowej, obejmującej chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym (EASI 16-19) wskazano terapię standardową, tj. emolienty wraz z leczeniem miejscowym – aktualnie w Polsce brak jest innej skutecznej metody leczenia tej grupy chorych. Z kolei komparatorami dla lebrykizumabu w przypadku AZS o nasileniu ciężkim (EASI ≥ 20) są UPA, BAR, ABR, DUP i TRA, które są finansowane w populacji zawężonej względem wskazania zarejestrowanego zapisami obowiązującego *Programu lekowego B. 124*.

Lebrykizumab stanowi lek o innowacyjnym mechanizmie działania. Wiąże się on z IL-13, zapobiegając tworzeniu się kompleksu IL4R α /IL-13R α 1 hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13, przy równoczesnym zachowaniu endogennej regulacji IL-13. Hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku takich chorób jak AZS, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby. Jest to mechanizm odmienny od większości leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej. Mechanizm działania innych leków biologicznych, stosowanych obecnie w leczeniu AZS wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Dupilumab działa mniej selektywnie, hamując przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I oraz zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II. Hamowanie IL4 może m.in. prowadzić do zapalenia spojówek. W przeciwieństwie do dupilumabu, lebrykizumab nie hamuje przekazywania sygnału IL-4 przez receptory typu I/II. Z kolei niskie powinowactwo i umiarkowany okres półtrwania, w połączeniu z interferencją z endogenną regulacją IL13, mogą ograniczać skuteczność i wygodę stosowania tralokinumabu poprzez konieczność wysokiej dawki i/lub częstego podawania. Co istotne, lebrykizumab wiąże się z IL-13 w innym epitopie niż tralokinumab, co potencjalnie wiąże się z innymi efektami. Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów JAK (BAR, UPA, ABR) działają mniej selektywnie, blokując wiele szlaków sygnałowych cytokin, co skutkuje złożonym profilem bezpieczeństwa z uwagi na ich immunosupresyjny charakter. W związku z powyższym lebrykizumab może stanowić wartościową alternatywę dla chorych zarówno z ciężkim, jak i umiarkowanym AZS, biorąc pod uwagę potrzebę indywidualizacji leczenia i rozszerzenia

możliwości terapeutycznych [Bieber 2019, ChPL Dupixent®, Goncalves 2021, Nakashima 2022, Jahnz-Różyk 2021].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano 6 wysokiej jakości badań pierwotnych oceniających jej skuteczność i bezpieczeństwo. Ocenę efektywności klinicznej lebrykizumabu stosowanego w skojarzeniu z TCS przedstawiono w oparciu o badania *ADhere* i *ADvantage*, a lebrykizumabu w monoterapii w oparciu o badania *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *KGAF* i *ADore*. Dodatkowo uwzględniono badanie *ADjoin*, stanowiące długookresowe przedłużenie (LTE) badań *ADhere*, *ADvocate-1*, *ADvocate-2* i *ADore*. Badania dla terapii skojarzonej posłużyły do bezpośredniego porównania LEB z terapią standardową. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki porównania dla terapii skojarzonej stanowiły podstawowe źródło danych, a wyniki dla monoterapii uwzględniono w ramach uzupełnienia analizy, bowiem umożliwiają ocenę efektywności klinicznej terapii bez wpływu leczenia miejscowego.

Do analizy włączono także 9 opracowań wtórnych spełniających kryteria systematyczności Cook, które uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej lub niskiej jakości. Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych są na ogół spójne z tymi, jakie sformułowano na podstawie przeprowadzonych analiz. Wynika z nich, że lebrykizumab wykazuje wysoką skuteczność leczenia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Co więcej, w rankingu dotyczącym jakości życia mierzonej za pomocą skali oceniającej maksymalne nasilenie świądu w skali numerycznej, lebrykizumab został wskazany jako najbardziej skuteczna terapia, niżej w rankingu znalazły się m.in. UPA, BAR i TRA. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych potwierdzają zatem, że lebrykizumab stanowi obiecującą opcję leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla lebrykizumabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. Co więcej, w niniejszej analizie uwzględniono częściowe wyniki dla dwóch spośród trwających badań. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono

na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ocenę efektywności klinicznej lebrykizumabu oparto na 5 randomizowanych²⁹, podwójnie zaślepionych badaniach *ADvantage* i *ADhere* dla terapii skojarzonej oraz *ADvocate-1*, *ADvocate-2* i *KGAF* dla monoterapii. W przypadku ww. badań ryzyko błędu systematycznego ocenione zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook określono jako niskie, a ponadto wszystkie badania uzyskały maksymalną liczbą punktów w skali Jadad. Do analizy włączono również jedno badanie jednoramienne *ADore*, którego jakość również określono jako wysoką, z wynikiem 7/8 w skali NICE. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki prezentowane w niniejszej analizie oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych oraz analizach cechujących się wysoką wiarygodnością, co pozwala stwierdzić, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań

²⁹ Dodatkowo w związku z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o badanie RCT *ADhere-J*, przeprowadzone w populacji azjatyckiej, którego wyniki nie będą w pełni reprezentatywne dla populacji polskiej

randomizowanych oraz długoterminowego przedłużenia (LTE). Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż wyniki badań obserwacyjnych jeszcze nie są dostępne. Należy przy tym podkreślić, iż lebrykizumab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Jednocześnie populacja z badania *ADvantage* jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

Wyniki dla terapii skojarzonej z leczeniem miejscowym stanowiły podstawę niniejszej analizy, gdyż taka terapia najlepiej odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną i jest zgodna z zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.124*. Ze względu na zapisy *ChPL Ebglyss®*, w których wskazano, że lebrykizumab można stosować z leczeniem miejscowym lub bez niego, w ramach uzupełnienia przedstawiono również wyniki dla monoterapii w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC +TCS oparto o wyniki badania *ADvantage*, w którym populacja jest w pełni zgodna z wnioskowaną oraz badania *ADhere*, w którym populacja jest częściowo zgodna z wnioskowaną (szersza niż wnioskowana). W badaniu *ADhere* uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu leczenia miejscowego i chociaż wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnego zgłoszono u prawie połowy chorych, to w kryteriach włączenia nie zawarto zapisu o niepowodzeniu terapii ogólnej. Należy zwrócić uwagę, że terapia standardowa została zdefiniowana jako komparator w populacji chorych z umiarkowanym AZS (EASI 16-19), natomiast wyniki zostały przedstawione dla populacji z AZS umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16). Mimo iż jest to pewne ograniczenie analizy, należy zauważyć, że chorzy z postacią umiarkowaną AZS, zwłaszcza z wyższymi wskaźnikami EASI, tj. 16-19, często zmagają się niemal z takimi samymi problemami jak przy postaci ciężkiej. Co więcej, od wielu lat zarówno eksperci kliniczni, jak i organizacje pacjenckie podnoszą potrzebę rozszerzenia obowiązującego *Programu lekowego B.124* o populację z umiarkowanym AZS zdefiniowanym jako EASI ≥ 16 . W sytuacji poszerzenia kryterium dotyczącego stopnia nasilenia choroby, jedynymi komparatorami w populacji wnioskowanej byłyby leki biologiczne (DUP, TRA) i inhibitory JAK (UPA, BAR, ABR). Wybór terapii standardowej jako komparatora jest zatem wymuszony brakiem dostępu do nowoczesnego leczenia ogólnego w podgrupie chorych z wynikiem EASI 16-19.

Wyniki porównań bezpośrednich dla terapii skojarzonej z obu badań są spójne i wskazują na znamienne statystycznie większą przewagę lebrykizumabu stosowanego z leczeniem miejscowym względem terapii standardowej (wyłącznie leczenie miejscowe) w zakresie kluczowych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo lebrykizumabu jest porównywalne z bezpieczeństwem terapii standardowej.

Wyniki dla monoterapii były spójne z wynikami dla terapii skojarzonej, zarówno w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności jak i bezpieczeństwa. Warto podkreślić, że wyniki długoterminowego przedłużenia wskazują, że u przeważającej części chorych odpowiedź uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania przez okres 2 lat, co potwierdza utrzymujący się efekt terapeutyczny interwencji badanej. Ponadto, analiza bezpieczeństwa w oparciu o badania dla monoterapii potwierdziła, że częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie LEB i PLC, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Analiza potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa lebrykizumabu w populacji docelowej.

[Redacted text block]

Zgodnie z zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.124*, jednym z kryteriów włączenia jest także niepowodzenie lub przeciwwskazanie do terapii CsA w przypadku dorosłych lub ogólnej terapii immunosupresyjnej w przypadku młodzieży. Badanie *ADvantage* dostarczyło dowodów na skuteczność LEB Q2W + TCS w tak zdefiniowanej populacji (populacja z badania *ADvantage* jest pełni zgodna z wnioskowaną) i potwierdziło znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej nad terapią standardową. [Redacted text block]

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak wyników w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać) oraz zależnie od wieku (dorośli vs młodzież). Wynika to głównie z braku analiz dla określonych podgrup w badaniach dla poszczególnych terapii. W związku z tym, niemożliwe było przedstawienie wyników uwzględniających równocześnie podział na dorosłych i młodzież, przy uwzględnieniu dodatkowego rozdzielenia zależnie od wyniku EASI (tj. EASI 16-19 vs EASI ≥ 20). Należy równocześnie pamiętać, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. definiowanym jako wynik EASI ≥ 16 .

Należy mieć na uwadze, że w populacji docelowej, analizowanej w ramach niniejszego raportu, większość wniosków o refundację dla dostępnych obecnie w ramach *Programu Lekowego B.124* terapii, dotyczyła postaci umiarkowanej do ciężkiej AZS, co jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. W przypadku lebrykizumabu wnioskowane wskazanie również obejmuje populację z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym, co istotne, postać umiarkowana została znacznie ograniczona. Nie obejmuje bowiem pełnego zakresu (tj. EASI 7-21), a jedynie chorych z wynikiem EASI ≥ 16 . Biorąc pod uwagę stopnie ciężkości definiowane skalą EASI, aktualnie *Program lekowy B.124* dopuszcza leczenie postaci umiarkowanej, tj. chorych z wynikiem EASI 20-21 (zapisy programu definiują ten wynik jako ciężką postać). Obecnie zwraca się uwagę, że chorzy z wynikiem EASI 16-19 mają bardzo często te same problemy jak chorzy z wynikiem EASI ≥ 20 . Tym samym, objęcie refundacją lebrykizumabu w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest w pełni zasadne.

Warto zwrócić uwagę, że Stanowisku Rady Przejrzystości nr 58/2023 z dnia 29 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Adtralza® (tralokinumab) w ramach *Programu lekowego B.124*, u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS w wieku 12-17 lat, podkreślono, że Rada wnosi o zmiany w programie lekowym polegające m.in. na: rozszerzeniu możliwości zastosowania wszystkich substancji stosowanych w Programie lekowym B.124 na chorych

z umiarkowanym AZS [Adtralza (tralokinumab)_SRP 2023]. Również ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny zwrócił uwagę, że obydwie grupy (tj. chorzy z umiarkowanym AZS oraz ciężkim AZS) wymagają szybkiej interwencji medycznej i wdrożenia leczenia ogólnoustrojowego [Adtralza (tralokinumab)_AWA 2023]. Z kolei we wniosku dla ABR, Rada Przejrzystości w stanowisku nr 118/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku uznała za niezasadne refundowanie terapii w postaci umiarkowanej, argumentując decyzję zapisami ówczesnych wytycznych klinicznych, z których wynikało, że w postępowaniu z umiarkowaną postacią AZS nie jest zalecane leczenie systemowe, obejmujące zarówno leki konwencjonalne jak i nowoczesne terapie [Cibinqo (abrocycytnib)_SRP 2022]. Należy podkreślić, że najnowsze wytyczne kliniczne wyraźnie wskazują, że jeżeli terapia podstawowa w skojarzeniu z terapią miejscową nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia ogólnego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje leki biologiczne (DUP, TRA) lub inhibitory JAK (BAR, UPA, ABR) [AAD 2024, AAAAI 2023, EADV 2022a].

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie obejmują kompleksową analizę dowodów zarówno dla interwencji badanej jak i komparatorów stosowanych obecnie w praktyce klinicznej. Wyniki analiz potwierdzają, że zastosowanie lebrykizumabu u dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż. chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pozwala istotnie statystycznie zredukować obszar zmieniony chorobowo oraz nasilenie wyprysku atopowego. Istotne jest również, że lebrykizumab pozwala osiągnąć istotną klinicznie poprawę jakości życia, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, które mogłyby wpłynąć na nią negatywnie.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ebglyss® w leczeniu populacji docelowej.

14. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

³⁰ Dawki nasycające są następujące: LEB: 500 mg podawane w 0. i 14. dniu; ABR: 100 mg; BAR: 4 mg; DUP: 600 mg; TRA: 600 mg; UPA: 15 mg.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

³¹ Przedstawiono charakterystykę dla ramienia DUP 300 mg Q2W/QW, ponieważ jedynie to ramie zostało wykorzystane w analizie MAIC

Przeprowadzona analiza MAIC obejmowała 2 etapy:

- ponowne ważenie indywidualnych danych chorych (IPD) z badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2* w celu dopasowania do rozkładu spodziewanych modyfikatorów efektu oraz czynników prognostycznych z danych zagregowanych z badania *SOLO-CONTINUE*. Wagi oszacowano przy użyciu wskaźnika skłonności (ang. *propensity score weighting*) stosując podejście zgodne z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich, skorygowanych o populację [Phillippo 2016];
- obliczanie skorygowanych wyników: do których użyto ponownie ważonych indywidualnych danych chorych z obu badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2* (dane zbiorcze). Wazona wartość RR oraz wazona wartość OR zostały oszacowane w celu porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa LEB vs DUP. W publikacji przedstawiono również porównanie grup bez przeprowadzonego ważenia danych (ang. *naive comparision*) – obie analizy przedstawiono w ramach niniejszej analizy.

Wybór odpowiednich czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu oparto dwutorowo na wyszukaniu odpowiednich zaleceń z literatury oraz na analizie próby z badań dla LEB w celu zidentyfikowania potencjalnych czynników prognostycznych. Autorzy badania *Rand 2023* przeprowadzili analizę regresji logistycznej na podzbiorze chorych z badań dla LEB dopasowanych do grupy chorych z badania dla DUP.

Na podstawie zebranych danych i w oparciu o dane literaturowe, jako czynniki prognostyczne w analizie MAIC dla LEB vs DUP określono: wiek (średnia i SD), płeć (% mężczyzn), rasę (% rasy innej niż biała), %BSA w 16. tyg. (średnia i SD), wynik EASI w 16. tyg. (średnia i SD).

W analizie zastosowano metodę imputacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (NRI) zarówno w IPD dla LEB, jak i w badaniu dla DUP.

Analizę statystyczną przeprowadzono w programie R wersja 4.2.2.

W publikacji *Rand 2023* przeprowadzono dodatkowo analizy wrażliwości z uwzględnieniem różnych czynników prognostycznych. Analizy te nie wykazały odmiennych wyników od analizy głównej MAIC, nie wpływając na wnioskowanie autorów publikacji.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy głównej (*base case*), w której jako zmienne towarzyszące przyjęto EASI i BSA oraz wyniki analiz wrażliwości, w których uwzględniono dwie zmienne towarzyszące.

Analizę MAIC przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- utrzymanie odpowiedzi EASI-75 w 52. tyg.;
- utrzymanie odpowiedzi IGA 0-1 w 52. tyg.;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych (podczas trwania badania).

Na podstawie wyników analizy MAIC stwierdzono, że skuteczność LEB Q4W jest porównywalna lub wyższa względem DUP QW/Q2W.

Ocenie poddano odpowiedzi IGA 0-1 oraz EASI-75 utrzymujące się w 52 tyg. względem odpowiedzi uzyskanej w 16. tygodniu leczenia. W publikacji *Rand 2023* przedstawiono dodatkowo analizy wrażliwości, które są spójne z wynikami analizy podstawowej. Wartości parametrów OR oraz RR, dla których p-wartość nie jest istotna statystycznie, również wskazują na przesunięcie wskaźników w kierunku przewagi LEB.

Analiza profilu bezpieczeństwa LEB Q4W względem DUP QW/Q2W dla 52 tygodni obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami. Świadczy to o porównywalnym profilu bezpieczeństwa LEB vs DUP w dłuższym okresie obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Analiza skuteczności LEB vs DUP – analiza MAIC

Publikacja	Zmienne towarzyszące	Rodzaj analizy	LEB Q4W (ADvocate-1, ADvocate-2)	DUP QW/Q2W (SOLO-CONTINUE)	OR		RR	
			n (wskaźnik siły efektu)	n (wskaźnik siły efektu)	OR (95% CI)	p-wartość	RR (95% CI)	p-wartość
Odpowiedź IGA 0-1*								
Rand 2023	EASI i BSA (base case)	Bez dopasowania	101,0 (56,0)	169 (68)	1,848 (1,118; 3,056)	0,017	1,378 (1,069; 1,776)	0,014
		MAIC	88,6 (47,6)		1,721 (0,983; 3,015)	0,058	1,334 (1,022; 1,742)	0,035
	IGA i BSA	Bez dopasowania	101,0 (56,0)		1,848 (1,118; 3,056)	0,017	1,378 (1,069; 1,776)	0,014
		MAIC	74,9 (44,1)		2,127 (1,156; 3,913)	0,015	1,463 (1,124; 1,905)	0,005
	DLQI i BSA	Bez dopasowania	100,0 (55,0)		1,815 (1,097; 3,005)	0,020	1,367 (1,059; 1,765)	0,017
		MAIC	77,4 (39,5)		1,546 (0,849; 2,816)	0,154	1,268 (0,953; 1,686)	0,104
	POEM i BSA	Bez dopasowania	96,0 (53,0)		1,831 (1,098; 3,051)	0,020	1,372 (1,061; 1,775)	0,016
		MAIC	80,7 (39,8)		1,441 (0,817; 2,542)	0,207	1,224 (0,918; 1,632)	0,170
Odpowiedź EASI-75*								
Rand 2023	EASI i BSA (base case)	Bez dopasowania	101,0 (69,0)	169 (116)	0,985 (0,577; 1,682)	0,956	0,995 (0,842; 1,177)	0,956
		MAIC	88,6 (57,0)		0,823 (0,448; 1,512)	0,530	0,937 (0,778; 1,128)	0,490
	IGA i BSA	Bez dopasowania	101,0 (69,0)		0,985 (0,577; 1,682)	0,956	0,995 (0,842; 1,177)	0,956
		MAIC	74,9 (51,1)		0,981 (0,507; 1,896)	0,954	0,994 (0,826; 1,196)	0,949
	DLQI i BSA	Bez dopasowania	100,0 (68,0)		0,971 (0,568; 1,659)	0,914	0,991 (0,837; 1,173)	0,914
		MAIC	77,4 (48,4)		0,762 (0,403; 1,443)	0,405	0,911 (0,746; 1,113)	0,362
	POEM i BSA	Bez dopasowania	96,0 (66,0)		1,005 (0,583; 1,734)	0,985	1,002 (0,846; 1,186)	0,985
		MAIC	80,7 (51,6)		0,809 (0,438; 1,491)	0,496	0,931 (0,767; 1,129)	0,467

Publikacja	Zmienne towarzyszące	Rodzaj analizy	LEB Q4W (ADvocate-1, ADvocate-2)	DUP QW/Q2W (SOLO-CONTINUE)	OR		RR	
			n (wskaźnik siły efektu)	n (wskaźnik siły efektu)	OR (95% CI)	p-wartość	RR (95% CI)	p-wartość
AE ogółem*								
Rand 2023	EASI i BSA (base case)	Bez dopasowania	101,0 (74,0)	167 (118)	1,138 (0,652; 1,987)	0,649	1,037 (0,890; 1,208)	0,643
		MAIC	88,6 (65,9)		1,203 (0,654; 2,213)	0,553	1,052 (0,900; 1,230)	0,526
	IGA i BSA	Bez dopasowania	101,0 (74,0)		1,138 (0,652; 1,987)	0,649	1,037 (0,890; 1,208)	0,643
		MAIC	74,9 (54,2)		1,085 (0,553; 2,131)	0,812	1,024 (0,863; 1,214)	0,789
	DLQI i BSA	Bez dopasowania	100,0 (73,0)		1,123 (0,643; 1,961)	0,684	1,033 (0,886; 1,205)	0,679
		MAIC	77,4 (54,3)		0,979 (0,498; 1,926)	0,952	0,994 (0,834; 1,184)	0,945
	POEM i BSA	Bez dopasowania	96,0 (70,0)		1,118 (0,635; 1,967)	0,699	1,032 (0,883; 1,206)	0,693
		MAIC	80,7 (59,0)		1,127 (0,602; 2,111)	0,709	1,034 (0,877; 1,219)	0,689

*przedstawiono wyniki dla *base case* oraz dodatkowo analizy wrażliwości uwzględniające 2 zmienne towarzyszące. Nie przedstawiono analiz wrażliwości uwzględniających 1 zmienną towarzyszącą, jednak wnioski z tych analiz są generalnie spójne z analizami dla 2 zmiennych towarzyszących

14.2. Wyniki dla lebrykizumabu w monoterapii

14.2.1. Ocena skuteczności LEB vs PLC w fazie indukcji

14.2.1.1. Odpowiedź IGA

Tabela 59.
Częstość występowania odpowiedzi IGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Odpowiedź IGA										
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	ITT	MCMC-MI	43,1	283	12,7	141	29,7 (21,6; 37,8)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>		mITT	MCMC-MI	33,2	281	10,8	146	21,9 (14,2; 29,6)	5 (4; 8)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		ITT – dorośli (≥18 r.ż.)	MCMC-MI	42,2	246	11,3	123	30,8 (22,1; 39,4)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>		mITT – dorośli (≥18 r.ż.)	MCMC-MI	31,8	251	11,5	129	20,4 (12,3; 28,6)	5 (4; 9)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1 (EPAR 2023)</i>		ITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	48,6	37	22,2	18	b/d	b/d	NIE
<i>ADvocate-2 (EPAR 2023)</i>		mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	44,1	30	5,9	17	b/d	b/d	TAK p<0,01
<i>ADore (Paller 2023)</i>		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	46,3	206	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		mITT	MCMC-MI	44,6	75	15,3	52	b/d	b/d	TAK p=0,002
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	4 tyg.	ITT	MCMC-MI	10,6	283	0,8	141	9,6 (5,7; 13,6)	11 (8; 18)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>		mITT	MCMC-MI	9,0	281	1,4	146	8,1 (4,1;12,0)	13 (9; 25)	TAK p=0,002

14.2.1.2. Odpowiedź EASI

Tabela 60.
Częstość występowania odpowiedzi EASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
					Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Odpowiedź EASI											
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	ITT	MCMC-MI	EASI-75	58,8	283	16,2	141	42,0 (33,3; 50,6)	3 (2; 4)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>		mITT	MCMC-MI		52,1	281	18,1	146	33,3 (24,4; 42,2)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1 (EPAR 2023)</i>		ITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) ³³	MCMC-MI		62,2	37	22,2	18	b/d	b/d	TAK p<0,01
<i>ADvocate-2 (EPAR 2023)</i>		ITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) ³³	MCMC-MI		61,7	30	12,0	17	b/d	b/d	TAK p<0,01

³³ oceniano wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki NRS-P ≥4 punkty

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS	
					Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N				
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI		73,2	206	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	MCMC-MI		60,6	75	24,3	52	b/d	b/d	TAK p<0,001	
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)		ITT	MCMC-MI	EASI-90	38,3	283	9,0	141	28,8 (21,3; 36,3)	4 (3; 5)	TAK p<0,001	
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023)		mITT	MCMC-MI		30,7	281	9,5	146	20,7 (13,3; 28,1)	5 (4; 8)	TAK p<0,001	
<i>ADvocate-1</i> (EPAR 2023)		ITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI		45,9	37	16,7	18	b/d	b/d	TAK p<0,05	
<i>ADvocate-2</i> (EPAR 2023)		mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) <small>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</small>	MCMC-MI		34,3	30	6,1	17	b/d	b/d	TAK p<0,05	
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI		44,0	206	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	MCMC-MI		44,0	75	11,4	52	b/d	b/d	TAK p<0,001	
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI		EASI-50	90,3	206	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	MCMC-MI			81,0	75	45,8	52	b/d	b/d	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)		4 tyg.	ITT	MCMC-MI	EASI-90	12,4	283	1,6	141	10,7 (6,2; 15,2)	10 (7; 17)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023)			mITT	MCMC-MI		6,3	281	1,5	146	4,9 (1,4; 8,4)	21 (12; 72)	TAK p<0,05

14.2.1.3. EASI CFB

Tabela 61.
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
EASI CFB [%]								
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	ITT	-64,3 (3,2)	283	-26,0 (4,0)	141	-38,3 (4,2)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>		mITT	-61,5 (3,3)	281	-28,0 (3,9)	146	-33,6 (3,9)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1 (Simpson 2024)</i>		mITT (z wykluczeniem chorych którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu)*	-71,9 (2,7)	235	-35,6 (3,9)	77	-36,3 (b/d)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2 (Simpson 2024)</i>			-75,0 (2,3)	213	-43,3 (3,3)	77	-31,7 (b/d)	TAK p<0,001
<i>ADore (Paller 2023)</i>		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	-81,0 (1,6)	206	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		mITT	-72,1 (SD: 37,2)	75	-41,1 (SD: 56,5)	52	b/d (95% CI: -48,3; -13,6)	TAK p<0,001

*analiza *post-hoc*

14.2.1.4. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 62.

Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt*										
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)	16 tyg.	ITT	MCMC-MI	45,9	263	13,0	130	32,9 (24,6; 41,3)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023)		mITT	MCMC-MI	39,8	253	11,5	134	28,3 (20,0; 36,5)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (EPAR 2023)		ITT – młodzież (≥ 12 r.ż. i <18 r.ż., ≥ 40 kg)*	MCMC-MI	54,3	31	22,8	17	b/d	b/d	TAK p<0,05
<i>ADvocate-2</i> (EPAR 2023)		mITT – młodzież (≥ 12 r.ż. i <18 r.ż., ≥ 40 kg)*	MCMC-MI	42,1	25	0,3	13	b/d	b/d	b/d**
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	Brak***	70,0	50	27,3	22	b/d	b/d	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)	4 tyg.	ITT	MCMC-MI	21,5	263	2,3	130	19,3 (13,7; 20,5)	6 (5; 8)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023)		mITT	MCMC-MI	16,8	253	3,0	134	13,2 (7,7; 18,7)	8 (6; 13)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)	2 tyg.	ITT	MCMC-MI	6,1	263	0,9	130	5,3 (1,9; 8,6)	19 (12; 53)	TAK p=0,02
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023)		mITT	MCMC-MI	3,6	253	0,7	134	2,7 (-0,1; 5,4)	n/d	NIE

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg NRS-P ≥ 4 punkty

**nie wskazano czy różnica jest istotna statystycznie

***różnicę między interwencjami określono w oparciu o test CMH, nie dokonano imputacji danych brakujących

14.2.1.5. NRS-P CFB

Tabela 63.

Średnia procentowa zmiana wyniku NRS-P w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
NRS-P CFB [%]								
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023, EPAR 2023)	16 tyg.	ITT	-45,5 (3,1)	276	-15,1 (3,8)	136	-30,4 (3,9)	TAK p<0,001
<i>Advocate2</i> (Silverberg 2023, EPAR 2023)		mITT	-36,6 (3,3)	268	-9,0 (3,9)	143	-27,5 (3,8)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (Simpson 2024)		mITT (z wykluczeniem chorych którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu)**	-53,3 (2,6)	221	-21,4 (3,9)	77	-31,9 (b/d)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Simpson 2024)			-46,3 (2,8)	204	-18,0 (4,1)	69	-28,3 (b/d)	TAK p<0,001
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	-60,6 (SD: 55,6)	50	4,3 (SD: 55,6)	22	b/d* (95% CI: -93,0; -36,8)	TAK p<0,001

*różnicę między grupami obliczono w oparciu o analizę kowariancji, w której jako zmienne towarzyszące przyjęto przypisane leczenie oraz początkową wartość zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała; nie dokonano imputacji danych brakujących

**analiza *post-hoc*

14.2.1.6. Poprawa wyniku DLQI

Tabela 64.

Częstość występowania poprawy wyniku DLQI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥ 4 pkt*										
<i>ADvocate-1</i> (<i>Silverberg 2023</i>)	16 tyg.	ITT	MCMC-MI	75,6	226**	33,8	116**	41,8 (31,2; 52,3)	3 (2; 4)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2023</i>)		mITT		66,3	215**	33,6	115**	33,0 (22,2; 43,8)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
DLQI 0-1										
<i>ADvocate-1</i> (<i>abs_Lio 2022</i>)	16 tyg.	ITT	NRI	26,3	b/d	4,2	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ADvocate-2</i> (<i>abs_Lio 2022</i>)		mITT		16,1	b/d	7,7	b/d	b/d	b/d	b/d

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI ≥ 4 punkty

**chorzy w wieku >16 r.ż., dla których dostępny był wynik DLQI na początku badania

14.2.1.7. DLQI/CDLQI CFB

Tabela 65.

Średnia procentowa zmiana wyniku DLQI/CDLQI w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
DLQI CFB [%]								
<i>ADvocate-1</i> (<i>Silverberg 2023, EPAR 2023</i>)	16 tyg.	ITT – podgrupa ≥ 16 r.ż.	-8,7 (1,1)	239	-2,9 (1,1)	121	-5,8 (0,7)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<i>ADvocate-2</i> (Silverberg 2023, EPAR 2023)		mITT– podgrupa ≥16 r.ż.	-7,3 (1,2)	218	-2,4 (1,2)	118	-4,9 (0,7)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (Simpson 2024)		mITT (z wykluczeniem chorych którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu)*	-64,2 (6,0)**	198	-28,5 (6,7)**	65	-35,7 (b/d)**	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Simpson 2024)			-60,5 (6,7)**	164	-32,2 (7,1)**	63	-28,3 (b/d)**	TAK p<0,001
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) – podgrupa ≥16 r.ż.	-6,9 (0,9)	206	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT	-9,7 (SD: 7,1)	59	-5,9 (SD: 6,9)	24	b/d^	n/d^
CDLQI CFB [%]								
<i>ADore</i> (Paller 2023)	16 tyg.	Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) – podgrupa <16 r.ż.	-6,1 (0,4)	206	n/d	n/d	n/d	n/d

*analiza *post-hoc*

**zmiana procentowa względem wartości początkowych [%]

^zgodnie z planem analizy statystycznej nie przeprowadzono testowania statystycznego; nie dokonano imputacji brakujących danych; w podsumowaniu nie uwzględniono odpowiedzi „nie wykonano”

14.2.1.8. Poprawa wyniku SLS

Tabela 66.

Częstość występowania poprawy wyniku SLS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg SLS o ≥2 pkt*										
<i>ADvocate-1</i> (Silverberg 2023)	16 tyg.	ITT	MCMC-MI	39,0	195	4,7	91	34,6 (26,2; 43,0)	3 (3; 4)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W		PLC		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
<i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2023</i>)		mITT	MCMC-MI	28,0	161	8,2	97	18,9 (9,6; 28,1)	6 (4; 11)	TAK p<0,001

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg SLS ≥ 2 punkty

14.2.1.9. SLS CFB

Tabela 67.
Średnia procentowa zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
SLS CFB								
<i>ADvocate-1</i> (<i>Silverberg 2023, EPAR 2023</i>)	16 tyg.	ITT	-1,1 (0,1)	276	-0,4 (0,1)	136	-0,8 (0,1)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2023, EPAR 2023</i>)		mITT	-1,1 (0,1)	268	-0,4 (0,1)	143	-0,7 (0,1)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (<i>Simpson 2024</i>)		mITT (z wykluczeniem chorych którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przerwali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu)*	-57,7 (2,8)**	219	-23,9 (4,3)**	77	-33,8 (b/d)**	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (<i>Simpson 2024</i>)			-55,6 (3,0)**	203	-25,5 (4,4)**	69	-30,1 (b/d)**	TAK p<0,001

*analiza *post-hoc*

**zmiana procentowa względem wartości początkowych [%]

14.2.1.10. Jakość życia wg pozostałych skal

Tabela 68.
Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyników dotyczących jakości życia									
<i>ADvocate-1</i> (EPAR 2023)	16 tyg.	ITT	POEM CFB	-11,3 (0,5)	275	-3,9 (0,7)	133	-7,3 (0,8)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (EPAR 2023)		mITT		-9,5 (0,5)	266	-3,5 (0,8)	141	-6,0 (0,9)	TAK p<0,001
<i>KGAF</i> (Guttman-Yassky 2020)		mITT		-12,4 (SD: 6,9)	59	-5,8 (SD: 6,9)	24	n/d^	n/d^
<i>ADvocate-1</i> (Simpson 2024)		mITT (z wykluczeniem chorych którzy otrzymali leczenie ratunkowe lub przegrali udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu)*	POEM CFB [%]	-54,4 (2,3)	205	-18,8 (3,5)	71	-35,6 (b/d)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (Simpson 2024)				-45,8 (2,5)	189	-16,9 (3,7)	65	-28,9 (b/d)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-1</i> (EPAR 2023)		ITT– dorośli (≥18 r.ż.)	Niepokój wg PROMIS CFB– analiza LOCF**	-3,9 (0,5)	244	-0,6 (0,7)	122	-3,3 (0,8)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (EPAR 2023)		mITT– dorośli (≥18 r.ż.)		-3,2 (0,4)	246	-0,5 (0,6)	128	-2,7 (0,7)	TAK p<0,001
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)		-6,2 (9,4)	206	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>ADvocate-1</i> (EPAR 2023)		ITT– dorośli (≥18 r.ż.)	Depresja wg PROMIS CFB – analiza LOCF**	-3,1 (0,4)	244	-0,4 (0,6)	122	-2,7 (0,7)	TAK p<0,001
<i>ADvocate-2</i> (EPAR 2023)		mITT– dorośli (≥18 r.ż.)		-2,6 (0,4)	246	0,2 (0,5)	128	-2,8 (0,7)	TAK p<0,001
<i>ADore</i> (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)		-3,1 (8,5)	206	n/d	n/d	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		LSMD (SE)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
ADvocate-1 (abs_Lio 2022)		ITT	EQ-5D-5L (VAS) CFB – analiza LOCF**	10,5 (b/d)	283	2,2 (b/d)	141	b/d	TAK
ADvocate-2 (abs_Lio 2022)		mITT		9,0 (b/d)	281	5,2 (b/d)	146	b/d	TAK
ADvocate-1 (abs_Lio 2022)		ITT	EQ-5D-5L (US Health Index) CFB – analiza LOCF**	0,13 (b/d)	283	0,03 (b/d)	141	b/d	TAK
ADvocate-2 (abs_Lio 2022)		mITT		0,08 (b/d)	281	0,03 (b/d)	146	b/d	TAK

*analiza *post-hoc*

**analizę przeprowadzono z wykorzystaniem imputacji brakujących danych metodą LOCF (ang. *last observation carried forward*), tj. ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji

^zgodnie z planem analizy statystycznej nie przeprowadzono testowania statystycznego; nie dokonano imputacji brakujących danych; w podsumowaniu nie uwzględniono odpowiedzi „nie wykonano”

14.2.1.1. BSA CFB

Tabela 69.

Średnia procentowa zmiana BSA w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	LEB Q2W		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
BSA CFB^ [%]								
KGAF (Guttman-Yassky 2020)	16 tyg.	mITT	-62,6 (40,6)	59	-41,8 (40,5)	24	b/d (-40,2; -1,4)*	TAK p=0,04
ADore (Paller 2023)		Młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	-33,5 (SE: 19,4)	206	n/d	n/d	n/d	n/d

*różnicę między grupami obliczono w oparciu o analizę kowariancji, w której jako zmienne towarzyszące przyjęto przypisane leczenie oraz początkową wartość zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała; nie dokonano imputacji danych brakujących

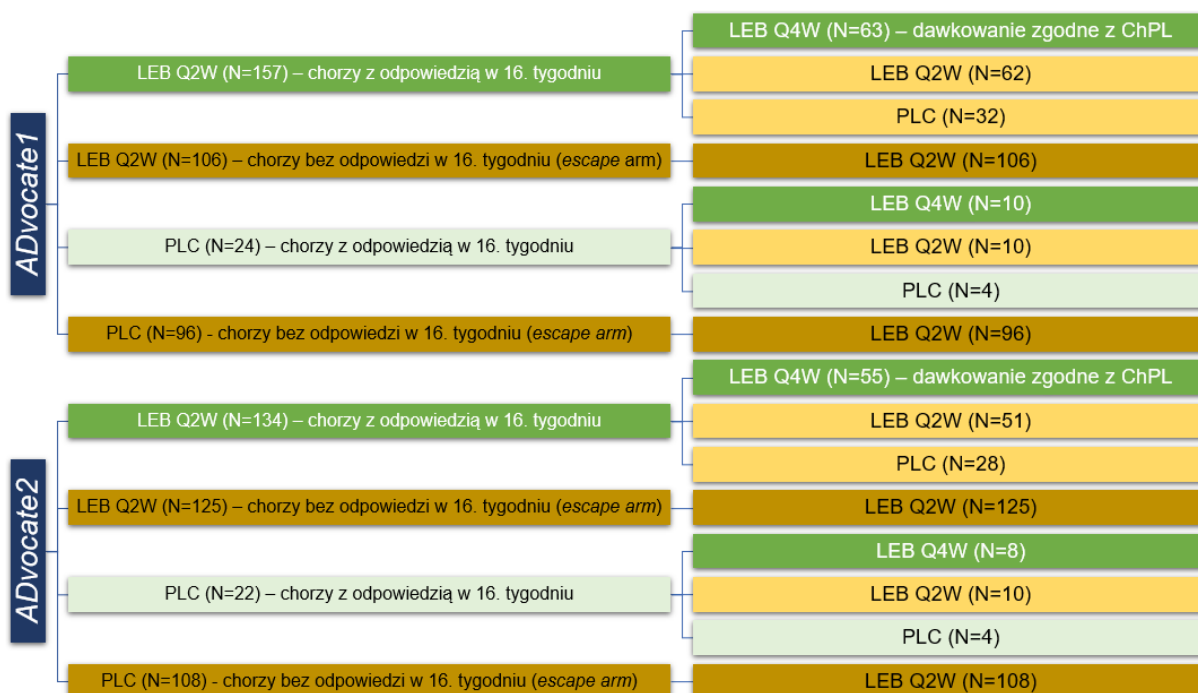
^w badaniach *KGAF* oraz *ADore* drugorzędowym punktem końcowym była zmiana zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała (BSA) w stosunku do wartości początkowej. Redukcja zajętej powierzchni wskazuje na poprawę i świadczy o skuteczności leczenia. W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W (*KGAF*) nad grupą kontrolną, tj. wyższą poprawę (redukcję) w zakresie powierzchni ciała zmienionej chorobowo. W jednoramiennym badaniu *ADore*, w 16. tygodniu odnotowano redukcję powierzchni ciała zmienionej chorobowo o 33,5% w grupie LEB Q2W, co potwierdza skuteczność terapii również w populacji obejmującej wyłącznie młodzież

14.2.2. Ocena skuteczności LEB vs PLC w fazie podtrzymania

Chorzy włączeni do fazy indukcji w ramach badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź EASI-75 lub IGA (wyniki 0-1 z ≥ 2 -punktową redukcją) i u których nie zastosowano leczenia ratunkowego, zostali ponownie poddani randomizacji do jednego z trzech ramion LEB Q4W, LEB Q2W lub PLC. Z kolei chorzy, którzy nie osiągnęli wymaganej odpowiedzi, zostali przydzieleni do ramienia LEB Q2W określonego jako *escape arm*.

Na rysunku poniżej przedstawiono szczegółowy schemat przydzielenia terapii z uwzględnieniem terapii stosowanej w fazie indukcji.

Rysunek 15.
Schemat przydziału chorych do grup w fazie podtrzymania w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2*



Źródło: opracowanie własne na podstawie *EPAR 2023*

Zgodnie z zapisami *ChPL Ebglyss®*, dawkowanie lebrykizumabu obejmuje podanie:

- 500 mg w tygodniu 0. i 2. (LEB 500 Q2W);
- 250 mg co 2 tygodnie do tygodnia 16. (LEB Q2W);
- dawki podtrzymującej 250 mg co 4 tygodnie u chorych z odpowiedzią kliniczną (LEB Q4W).

U chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach należy przerwać leczenie. Z kolei u chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień (LEB Q2W), do tygodnia 24.

W odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych wyników z uwzględnieniem podziału na terapię stosowaną w fazie indukcji. W związku z powyższym, dowody dla chorych leczonych LEB Q2W→LEB Q4W oraz PLC→PLC nie są dostępne, a tym samym nie jest możliwe przedstawienie bezpośredniego porównania skuteczności LEB vs PLC w 52. tygodniu.

Należy równocześnie zwrócić uwagę, że w fazie podtrzymania populacja w ramieniu LEB Q4W w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* obejmowała chorych, zarówno tych stosujących uprzednio LEB Q2W (odpowiednio 63 i 55 chorych), jak i chorych zrandomizowanych pierwotnie do grupy PLC (odpowiednio 10 i 8 chorych).

Z kolei w fazie podtrzymania populacja w ramieniu PLC w badaniach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* obejmowała przede wszystkim chorych stosujących uprzednio LEB Q2W (odpowiednio 32 i 28 chorych), a chorych stosujących uprzednio PLC było jedynie po 4 chorych z obu badań.

W ramach analizy dla fazy podtrzymania w ramach badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2* zrezygnowano zatem z zestawienia LEB Q4W vs PLC, ponieważ wyniki takiego porównania mogłyby prowadzić do błędnych wniosków, biorąc pod uwagę, że większość chorych w ramieniu PLC stosowała uprzednio LEB Q2W. Istnieje tym samym ryzyko, że skuteczność w ramieniu PLC wynikałaby z utrzymującej się skuteczności lebrykizumabu stosowanego w fazie indukcji.

W związku z powyższym w ramach oceny skuteczności przedstawiono wyłącznie wyniki dla ramienia LEB Q4W. Mimo, że w ramieniu część chorych stosowała PLC, stanowi to jedynie pewne ograniczenie. Jest to równocześnie podejście konserwatywne, ponieważ efekt interwencji został zaniżony przez brak wcześniejszego leczenia u części chorych.

14.2.2.1. IGA

Tabela 70.
Częstość występowania odpowiedzi IGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADvocate-1</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)	52 tyg.	MPP	MCMC-MI	74,2*	45
<i>ADvocate-2</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)		mMPP		80,6*	32
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>EPAR 2023</i>)		ITT/mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) [^]		63,7	15

*odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik IGA 0 lub 1 i poprawę o ≥2 punkty w 16. tygodniu, i którzy w 52. tygodniu nadal wykazywali wynik IGA 0 lub 1 i poprawę o ≥2 punkty w porównaniu z wartością początkową

[^]analiza łączna (ang. *pooled*) z badań *ADvocate-1* oraz *ADvocate-2*

14.2.2.2. Odpowiedź EASI

Tabela 71.
Częstość występowania odpowiedzi EASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W	
					Odsetek [%]	N
<i>ADvocate-1</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)	52 tyg.	MPP	EASI-75*	MCMC-MI	79,2	62
<i>ADvocate-2</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)		mMPP			84,7	53
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>EPAR 2023</i>)		ITT/mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg) [#]			92,8	16
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2024</i>)		ITT/mITT [#]	EASI-75 (80%) ^{**}	b/d	71,2	118
			EASI-75 (100%) ^{***}		55,1	118
<i>ADvocate-1</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)		MPP	EASI-90 [^]	MCMC-MI	66,6	62
<i>ADvocate-2</i> (<i>Blauevelt 2023</i>)		mMPP			66,2	53
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2024</i>)		ITT/mITT [#]	EASI-90 (80%) ^{^^}	b/d	50,8	118
	EASI-90 (100%) ^{^^^}		26,3		118	

*odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-75 w 16. tygodniu, i którzy w 52. tygodniu nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 (EASI-75 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI)

**odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-75 w 16. tygodniu, i którzy utrzymali EASI-75 przez 80% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (EASI-75 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI) – analiza *post-hoc*

***odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-75 w 16. tygodniu, i którzy utrzymali EASI-75 przez 100% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (EASI-75 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI) – analiza *post-hoc*

^odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-75 w 16. tygodniu, i którzy w 52. tygodniu osiągnęli EASI-90 (EASI-90 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI)

^odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-90 w 16. tygodniu, i którzy utrzymali EASI-90 przez 80% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (EASI-90 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI) – analiza *post-hoc*

^^odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-90 w 16. tygodniu, i którzy utrzymali EASI-90 przez 100% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania (EASI-90 obliczono w odniesieniu do początkowego EASI) – analiza *post-hoc*

#analiza łączna (ang. *pooled*) z badań *ADvocate-1* oraz *Advocate2*

14.2.2.1. EASI CFB

Tabela 72.

Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				LSM (SE)	N
EASI CFB [%]*					
<i>ADvocate-1</i> (<i>Blauvelt 2023</i>)	52 tyg.	MPP	MCMC-MI	-79,4 (4,5)^	63
<i>ADvocate-2</i> (<i>Blauvelt 2023</i>)		mMPP		-87,6 (4,4)^	55

*wartość początkowa odnosi się do tygodnia 0. Obejmuje 7 chorych, którzy nie spełnili kryteriów odpowiedzi w 16. tygodniu i zostali błędnie ponownie przydzieleni losowo do leczenia podtrzymującego w ramach zaślepionej części badania

^w czasie trwania badań obserwowano utrzymywanie się wartości LSM do 52 tyg.

14.2.2.2. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 73.

Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt^^					
<i>ADvocate-1</i> (<i>Blauvelt 2023</i>)	52 tyg.	MPP	MCMC-MI	80,4*	29
<i>ADvocate-2</i> (<i>Blauvelt 2023</i>)		mMPP		88,1*	36
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>abs_Yosipovitch 2023a</i>)		MPP/mMPP	b/d	63,6**	107
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>EPAR 2023</i>)		ITT/mITT – młodzież (≥ 12 r.ż. i < 18 r.ż., ≥ 40 kg)^	MCMC-MI	91,0***	8

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt (80%) ^{^^^}					
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2024</i>)	52 tyg.	ITT/mITT [^]	b/d	62,7 ^{***}	67
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 3 pkt (80%) [#]					
<i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (<i>Silverberg 2024</i>)	52 tyg.	ITT/mITT [^]	b/d	72,0 ^{***}	75

*odsetek chorych, którzy zgłosili poprawę wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu, i którzy w 52. tygodniu nadal zgłaszali redukcję o ≥ 4 punkty

**odsetek chorych zgłaszających poprawę NRS-P o ≥ 4 punkty

***odsetek chorych obliczono względem chorych z początkowym NRS-P ≥ 4 punkty

[^]analiza łączna (ang. *pooled*) z badań *ADvocate-1* oraz *Advocate2*

^{^^}wyniki wskazują że u przeważającej części chorych odpowiedź uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania do 52. tygodnia

^{^^^}odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę NRS-P o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu, i którzy utrzymali NRS-P o ≥ 4 punkty przez 80% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania – analiza *post-hoc*

[#]odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę NRS-P o ≥ 3 punkty w 16. tygodniu, i którzy utrzymali NRS-P o ≥ 3 punkty przez 80% wizyt kontrolnych w fazie podtrzymania – analiza *post-hoc*

14.2.2.3. NRS-P CFB

Tabela 74.

Średnia procentowa zmiana wyniku NRS-P CFB w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Średnia	N
NRS-P CFB [%]					
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>abs_Yosipovitch 2023a</i>)	52 tyg.	Chorzy zgłaszający poprawę NRS-P o ≥ 4 punkty	MCMC-MI	-59,9*	118

*odsetek chorych zgłaszających poprawę NRS-P o ≥ 4 punkty

14.2.2.4. Poprawa wyniku DLQI

Tabela 75.

Częstość występowania poprawy wyniku DLQI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥ 4 pkt [^]					
<i>Advocate1</i> (<i>abs_Blauvelt 2023</i>)	52 tyg.	MPP	MCMC-MI	62,7	b/d
<i>Advocate2</i> (<i>abs_Blauvelt 2023</i>)		mMPP		73,0	b/d

[^]wyniki wskazują że u przeważającej części chorych odpowiedź uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się w fazie podtrzymania do 52. tygodnia.

14.2.2.5. Poprawa wyniku SLS

Tabela 76.
Częstość występowania poprawy wyniku SLS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Poprawa wyniku wg SLS o ≥ 2 pkt					
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>abs_Yosipovitch 2023</i>)	52 tyg.	MPP/mMPP	MCMC-MI	56,3	64

14.2.2.6. SLS CFB

Tabela 77.
Średnia procentowa zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				LSM (SE)	N
SLS CFB [%]					
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>abs_Yosipovitch 2023</i>)	52 tyg.	MPP/mMPP	MCMC-MI	-1,46* (b/d)	118

*w abstrakcie konferencyjnym podano wartość dodatnią zmiany (bez minusa), co prawdopodobnie wynika z błędu edytorskiego

14.2.2.7. POEM

Tabela 78.
Wynik końcowy POEM

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Średnia (SD)	N
POEM ogółem					
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>Yosipovitch 2024</i>)	52 tyg.	ITT/mITT [^]	b/d	7,0 (b/d)	75*

[^]analiza łączna (ang. *pooled*) z badań *ADvocate-1* oraz *Advocate2*

*chorzy dla których dostępny był pomiar w 52. tyg.

Tabela 79.
Poprawa wyniku POEM

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q4W	
				n (%)	N
POEM-1 (domena 1, dot. swędzenia skóry)					
	52 tyg.	ITT/mITT [^]	POEM-1: wynik 0/1	36 (48,0)	75*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q4W	
				n (%)	N
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>Yosipovitch 2024</i>)			POEM-1: wynik 0	14 (18,7)	75*
POEM-2 (domena 2, dot. zaburzeń snu)					
<i>Advocate1</i> oraz <i>Advocate2</i> (<i>Yosipovitch 2024</i>)	52 tyg.	ITT/mITT [^]	POEM-2: wynik 0/1	58 (78,4)	74**
			POEM-2: wynik 0	44 (59,5)	74**

[^]analiza łączna (ang. *pooled*) z badań *ADvocate-1* oraz *ADvocate2*

*chorzy, którzy uzyskali 0/1 pkt POEM-1 w 16. tygodniu

**chorzy, którzy uzyskali 0/1 pkt POEM-2 w 16. tygodniu

14.2.3. Ocena skuteczności LEB w ramach badania *ADjoin*

14.2.3.1. IGA

Tabela 80.

Częstość występowania odpowiedzi IGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				Odsetek [%]	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADjoin</i> (<i>abs_Guttman-Yassky 2024</i>)	104 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	Brak	42 (76,4)	55

*chorzy, którzy utrzymali odpowiedź IGA 0-1, z ≥ 2 -punktową poprawą w porównaniu z wartością początkową i nie otrzymali leczenia ratunkowego po 56/104 tygodniach kontynuacji leczenia

14.2.3.2. EASI

Tabela 81.

Częstość występowania odpowiedzi EASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W	
					n (%)	N
<i>ADjoin</i> (<i>abs_Guttman-Yassky 2024</i>)	104 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	EASI-75	Brak	77 (96,3)	80
		Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu**	EASI-90		66 (82,5)	

*chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu *ADvocate-1/ADvocate-2* i którzy nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

**chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu *ADvocate-1/ADvocate-2* i którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

14.2.3.3. POEM

Tabela 82.
Poprawa wyniku POEM

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q4W	
					[%]	N
<i>ADjoin</i> (<i>abs_Rosmarin</i> 2024)	52 tyg.*	Poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt		Brak	89,9	b/d
		Osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt			18,2	
	104 tyg.	Poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt			96,3	
		Osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt			33,3	

*zakończenie udziału w badaniu *ADvocate-1/ADvocate-2* i rozpoczęcie udziału w badaniu *ADjoin*

14.2.4. Chorzy kontynuujący leczenie w ramach *escape arm*

14.2.4.1. Odpowiedź IGA

Tabela 83.
Częstość występowania odpowiedzi IGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W	
				n (%)	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADvocate-1</i> (<i>EPAR 2023</i>)	52 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		30 (39,0)	77
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		42 (55,3)	76
<i>ADvocate-2</i> (<i>EPAR 2023</i>)		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		34 (41,0)	83
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		42 (50,0)	84

^statystyka opisowa w oparciu o dostępne dane

14.2.4.2. Odpowiedź EASI

Tabela 84.
Częstość występowania odpowiedzi EASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q2W	
					n (%)	N
<i>ADvocate-1</i> (<i>EPAR 2023</i>)	52 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		EASI-75	62 (80,5)	77
				EASI-90	38 (49,4)	
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		EASI-75	66 (86,8)	76
				EASI-90	52 (68,4)	
				EASI-75	61 (73,5)	83

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Imputacja danych	LEB Q2W	
					n (%)	N
ADvocate-2 (EPAR 2023)		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	EASI-90		38 (45,8)	85
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	EASI-75		69 (81,2)	
			EASI-90		46 (54,1)	

^statystyka opisowa w oparciu o dostępne dane

14.2.4.3. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 85.

Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt*					
ADvocate-1 (EPAR 2023)	52 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	n/d^	52 (77,6)	67
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		46 (63,0)	73
ADvocate-2 (EPAR 2023)		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		40 (59,7)	67
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		49 (69,0)	71

^statystyka opisowa w oparciu o dostępne dane

*odsetek chorych z wynikiem NRS-P ≥ 4 punkty na początku badania i redukcją o ≥ 4 punkty w 52. tygodniu

14.2.5. Ocena bezpieczeństwa LEB vs PLC w fazie indukcji

14.2.5.1. Profil bezpieczeństwa

Tabela 86.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Profil bezpieczeństwa										
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	AE ogółem	129 (45,7)	282	73 (51,8)	141	0,79 (0,52; 1,18)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			150 (53,4)	281	96 (66,2)	145	0,58 (0,39; 0,89)	-0,13 (-0,22; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		TEAE ogółem	46 (61,3)	75	24 (46,2)	52	1,85 (0,90; 3,79)	0,15 (-0,02; 0,33)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		AE o łagodnym stopniu nasilenia	78 (27,7)	282	34 (24,1)	141	1,20 (0,76; 1,92)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			73 (26,0)	281	40 (27,6)	145	0,92 (0,59; 1,45)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	20 (26,7)	75	12 (23,1)	52	1,21 (0,53; 2,76)	0,04 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	45 (16,0)	282	32 (22,7)	141	0,65 (0,39; 1,07)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			70 (24,9)	281	49 (33,8)	145	0,65 (0,42; 1,01)	-0,09 (-0,18; 0,003)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	23 (30,7)	75	8 (15,4)	52	2,43 (0,99; 5,98)	0,15 (0,01; 0,30)	NNH=6 (3; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		AE o ciężkim stopniu nasilenia	6 (2,1)	282	7 (5,0)	141	0,42 (0,14; 1,26)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			7 (2,5)	281	7 (4,8)	145	0,50 (0,17; 1,46)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	3 (4,0)	75	4 (7,7)	52	0,50 (0,11; 2,33)	-0,04 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		SAE*	6 (2,1)	282	1 (0,7)	141	3,04 (0,36; 25,53)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			2 (0,7)	281	4 (2,8)	145	0,25 (0,05; 1,40)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		Ciężkie TEAE	2 (2,7)	75	2 (3,8)	52	0,68 (0,09; 5,02)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zgony	0 (0,0)	282	0 (0,0)	141	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			0 (0,0)	281	1 (0,7)	145	0,05 (0,001; 3,31)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		Zgony	0 (0,0)	75	0 (0,0)	52	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		AE prowadzące do przerwania leczenia*	3 (1,1)	282	1 (0,7)	141	1,51 (0,16; 14,60)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			9 (3,2)	281	4 (2,8)	145	1,17 (0,35; 3,85)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	3 (4,0)***	75	1 (1,9)**	52	2,13 (0,21; 21,01)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE niewynikające z leczenia	31 (41,3)		21 (40,4)		1,04 (0,51; 2,14)	0,01 (-0,16; 0,18)	n/d	NIE
	TEAE wynikające z leczenia	15 (20,0)	3 (5,8)		4,08 (1,12; 14,92)		0,14 (0,03; 0,25)	NNH=7 (4; 33)	TAK	

*w ramach SAE i AE prowadzących do przerwania leczenia uwzględniono również zgony

**zaostrzenie AZS

***alergiczne zapalenie skóry, złuszcające zapalenie skóry, zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia

14.2.5.1. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym

Tabela 87.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym LEB Q2W vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym										
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia ogółem*	61 (21,6)	282	28 (19,9)	141	1,11 (0,67; 1,84)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			65 (23,1)	281	30 (20,7)	145	1,15 (0,71; 1,88)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zakażenia skóry	8 (2,8)	282	8 (5,7)	141	0,49 (0,18; 1,32)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			4 (1,4)	281	9 (6,2)	145	0,22 (0,07; 0,72)	-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12; 100)	TAK
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Potencjalne zakażenie oportunistyczne**	1 (0,4)	282	1 (0,7)	141	0,50 (0,03; 8,02)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			3 (1,1)	281	1 (0,7)	145	1,55 (0,16; 15,07)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zakażenie wirusem opryszczki***	9 (3,2)	282	6 (4,3)	141	0,74 (0,26; 2,13)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			8 (2,8)	281	7 (4,8)	145	0,58 (0,21; 1,63)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		Zakażenie wirusem opryszczki#	2 (2,7)	75	2 (3,8)	52	0,68 (0,09; 5,02)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Eozynofilia	1 (0,4)	282	3 (2,1)	141	0,16 (0,02; 1,59)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			3 (1,1)	281	0 (0,0)	145	4,59 (0,42; 50,25)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zaburzenie związane z eozynofilami [^]	0 (0,0)	282	0 (0,0)	141	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			0 (0,0)	281	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{^^}	3 (1,1)	282	3 (2,1)	141	0,49 (0,10; 2,48)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			6 (2,1)	281	1 (0,7)	145	3,14 (0,37; 26,35)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>			7 (9,3)	75	1 (1,9)	52	5,25 (0,63; 44,02)	0,07 (-0,002; 0,15)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Rak skóry inny niż czerniak ^{^^^}	0 (0,0)	282	0 (0,0)	141	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			1 (0,4)	281	2 (1,4)	145	0,26 (0,02; 2,84)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Inne typy nowotworów	0 (0,0)	282	0 (0,0)	141	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			0 (0,0)	281	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>		Zapalenie spojówek ^{###}	2 (2,7)	75	0 (0,0)	52	5,51 (0,33; 93,37)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

*zakażenia zdefiniowano według klas układów i narządów MedDRA, wersja 24.1

**potencjalne zakażenia oportunistyczne zdefiniowano zgodnie z MedDRA i definicją wg Winthrope i wsp. Zdarzenia zgłoszone w obu badaniach obejmowały wyprysk opryszczkowy, zakażenie półpaścem i zakażenie wirusem opryszczki pospolitej. Przeprowadzono zaślepioną ocenę medyczną i wszystkie potencjalne zakażenia oportunistyczne uznano za nieoportunistyczne zgodnie z definicją Winthrope i wsp. [Winthrop 2015]

***zakażenia wirusem opryszczki zdefiniowano według klas układów i narządów MedDRA, obejmowały one opryszczkę jamy ustnej, półpasiec, opryszczkę narządów płciowych i zakażenia wirusem opryszczki pospolitej

#obejmuje: zakażenie wirusem opryszczki pospolitej opryszczki pospolitej i wyprysk opryszczkowy w grupie PLC oraz opryszczkę jamy ustnej i półpasiec w grupie LEB Q2W (zgodnie z MedDRA, wersja 20.1)

##obejmuje: zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie spojówek (zgodnie z MedDRA, wersja 20.1)

^obejmowały nieprawidłową liczbę eozynofili, zwiększoną liczbę eozynofili i zwiększony odsetek eozynofilii (zgodnie z MedDRA)

^^obejmowały ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, obrzęk, opuchliznę, wysypkę, zapalenie skóry, zakażenie i reakcję w miejscu wstrzyknięcia (zgodnie z MedDRA)

14.2.5.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 88.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
ADvocate-1 (Silverberg 2023)	16 tyg.	Bóle stawów	1 (0,4)	282	0 (0,0)	141	4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zapalenie błony maziowej	1 (0,4)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zawał mięśnia sercowego	1 (0,4)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Obrzęk obwodowy	1 (0,4)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Przypadkowe przedawkowanie	1 (0,4)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zespół cieśni nadgarstka	1 (0,4)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)		1 (0,7)		0,05 (0,001; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Posocznica	0 (0,0)		1 (0,7)		0,05 (0,001; 3,18)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
ADvocate-2 (Silverberg 2023)		AZS	1 (0,4)	281	1 (0,7)	145	0,51 (0,03; 8,28)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
		Niewydolność serca	1 (0,4)		0 (0,0)		4,55 (0,07; 284,97)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Wielokrotne urazy	1 (0,4)		0 (0,0)		4,55 (0,07; 284,97)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zakażenie jelita grubego	1 (0,4)		0 (0,0)		4,55 (0,07; 284,97)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zespół mózdzkowy	1 (0,4)		0 (0,0)		4,55 (0,07; 284,97)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)		1 (0,7)		0,05 (0,001; 3,32)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Złamanie kości strzałkowej	0 (0,0)		1 (0,7)		0,05 (0,001; 3,32)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)		1 (0,7)		0,05 (0,001; 3,32)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Mięśniak macicy*	0 (0,0)	136	1 (1,4)	74	0,06 (0,001; 3,54)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE

*w związku z tym, że mięśniak macicy jest zdarzeniem specyficznym dla płci żeńskiej, liczba N chorych odnosi się wyłącznie do kobiet

14.2.5.1. Zdarzenia niepożądane

Tabela 89.

Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane*										
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie spojówek**	21 (7,4)	282	4 (2,8)	141	2,76 (0,93; 8,19)	0,05 (0,005; 0,09)	NNH=20 (11; 200)	TAK
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			21 (7,5)	281	3 (2,1)	145	3,82 (1,12; 13,04)	0,05 (0,02; 0,09)	NNH=20 (11; 50)	TAK
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zaostrzenie AZS	17 (6,0)	282	30 (21,3)	141	0,24 (0,13; 0,45)	-0,15 (-0,23; -0,08)	NNT=7 (5; 13)	TAK
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			29 (10,3)	281	39 (26,9)	145	0,31 (0,18; 0,53)	-0,17 (-0,25; -0,09)	NNT=6 (4; 12)	TAK
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Zapalenie nosa i gardła	11 (3,9)	282	4 (2,8)	141	1,39 (0,43; 4,45)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			14 (5,0)	281	3 (2,1)	145	2,48 (0,70; 8,78)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>			9 (12,0)	75	2 (3,8)	52	3,41 (0,71; 16,48)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
<i>ADvocate-1 (Silverberg 2023)</i>		Ból głowy	9 (3,2)	282	2 (1,4)	141	2,29 (0,49; 10,75)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>ADvocate-2 (Silverberg 2023)</i>			14 (5,0)	281	6 (4,1)	145	1,21 (0,46; 3,23)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>KGAF (Guttman-Yassky 2020)</i>			4 (5,3)	75	3 (5,8)	52	0,92 (0,20; 4,29)	-0,00 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,7)		3 (5,8)		0,45 (0,07; 2,78)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (5,3)		1 (1,9)		2,87 (0,31; 26,47)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ chorych leczonych LEB Q2W

**zapalenie spojówek jest tu zgłaszane wyłącznie jako jedno preferowane określenie

14.2.6. Ocena bezpieczeństwa LEB vs PLC w fazie podtrzymania

14.2.6.1. Profil bezpieczeństwa

Tabela 90.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla LEB Q4W – 16-52 tyg.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W	
			n (%)	N
ADvocate-1 oraz ADvocate-2 (Blauvelt 2023)	16.-52. tydz.	TEAE ogółem	61 (51,7)	118
		TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	24 (20,3)	
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	31 (26,3)	
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	6 (5,1)	
		SAE*	2 (1,7)	
		Zgony	0 (0,0)	
		AE prowadzące do przerwania leczenia*	2 (1,7)	

*w ramach SAE i AE prowadzących do przerwania leczenia uwzględniono również zgony

14.2.6.1. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym

Tabela 91.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym				
ADvocate-1 oraz ADvocate-2 (Blauvelt 2023)	16.-52. tydz.	Zakażenie wirusem opryszczki*	7 (5,9)	118
		Zakażenia skóry**	4 (3,4)	
		Potencjalne zakażenie oportunistyczne^	1 (0,8)	
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia^^	1 (0,8)	

*zakażenie wirusem opryszczki zdefiniowano zgodnie z MedDRA

**Zakażenia skóry zdefiniowano zgodnie z MedDRA oraz dodatkowych pojedynczych preferowanych terminów: zapalenie tkanki łącznej, wyprysk liszajcowy, zapalenie mieszków włosowych, gronkowcowe zakażenie skóry, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, czyrak, róża i grzybicze zakażenie skóry

^przed zablokowaniem bazy danych przeprowadzono zaślepioną ocenę. Wszystkie potencjalne zakażenia oportunistyczne zostały ocenione jako nieoportunistyczne w oparciu o kryteria Winthrop [Winthrop 2015]

^^reakcje w miejscu wstrzyknięcia zdefiniowano zgodnie z MedDRA, z wyłączeniem preferowanych terminów związanych ze stawami

14.2.6.1. Zdarzenia niepożądane

Tabela 92.
Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane*				
<i>ADvocate-1 oraz ADvocate-2 (Blauvelt 2023)</i>	16.-52. tydz.	Zakażenie COVID-19	11 (9,3)	118
		Zapalenie nosa i gardła	9 (7,6)	
		Zaostrzenie AZS	7 (5,9)	
		Alergiczne zapalenie spojówek	7 (5,9)	
		Zapalenie spojówek	6 (5,1)	
		Ból głowy	5 (4,2**)	
		Opryszczka jamy ustnej	4 (3,4)	
		Powikłania po szczepieniu	3 (2,5)	
		Zapalenie mieszków włosowych	3 (2,5)	

*TEAE zgłaszane u $\geq 2\%$ chorych leczonych LEB

**w publikacji wskazano odsetek 5,2%, co wynika prawdopodobnie z błędu edytorskiego

14.3. Wyniki dla lebrykizumabu z badania *ADhere-J* (populacja azjatycka)

14.3.1. Ocena skuteczności LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji

14.3.1.1. Odpowiedź IGA

Tabela 93.

Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź IGA (0/1)										
<i>ADhere-J</i> (KatoH 2024)	16 tyg.	ITT	NRI/MI	41 (33,4)	123	5 (6,1)	82	27,3 (17,5; 37,0)	4 (3; 6)	TAK p<0,001

14.3.1.2. Odpowiedź EASI

Tabela 94.

Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź EASI-75										
<i>ADhere-J</i> (KatoH 2024)	16 tyg.	ITT	NRI/MI	63 (51,2)	123	11 (13,4)	82	37,6 (26,2; 49,0)	3 (3; 4)	TAK p<0,001
Odpowiedź EASI-90										
<i>ADhere-J</i> (KatoH 2024)	16 tyg.	ITT	NRI/MI	42 (34,3)	123	8 (9,8)	82	24,2 (13,9; 34,5)	5 (3; 8)	TAK p<0,001

14.3.1.3. EASI CFB

Tabela 95.
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (SE)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
EASI CFB [%]									
<i>ADhere-J (Katoń 2024)</i>	16 tyg.	ITT	NRI/MI	-64,2 (4,4)	123	-25,3 (4,8)	82	-39,0 (4,4)	TAK p<0,001

14.3.1.4. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 96.
Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥4 pkt*										
<i>ADhere-J (Katoń 2024)</i>	16 tyg.	ITT	NRI/MI	26 (32,7)	80	2 (3,3)	60	29,2 (17,9; 40,4)	4 (3; 6)	TAK p<0,001

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg NRS-P≥4 pkt.

14.3.1.5. Poprawa wyniku DLQI

Tabela 97.
Częstość występowania poprawy wyniku DLQI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥4 pkt*										
<i>ADhere-J (Katoń 2024)</i>	16 tyg.	ITT	NRI	66 (68,8)	96	13 (20,6)	63	48,1 (34,5; 61,7)	3 (2; 3)	TAK p<0,001

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg DLQI≥4 pkt.

14.3.1.6. SLS CFB

Tabela 98.
Średnia zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (SE)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
SLS CFB									
<i>ADhere-J (Katoh 2024)</i>	16 tyg.	ITT	MMRM	-0,78 (0,08)	114	-0,16 (0,09)	67	-0,62 (0,10)	TAK p<0,001

14.3.1.7. Stosowanie TCS/TCI

Tabela 99.
Odsetek dni bez użycia TCS/TCI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		Różnica	IS
				Mediana (min; max)	N	Mediana (min; max)	N		
Dni bez stosowania TCS/TCI [%]									
<i>ADhere-J (Katoh 2024)</i>	16 tyg.	ITT	OC	0,0 (0,0; 90,1)	123	0,0 (0,0; 66,1)	82	b/d	b/d

14.3.2. Ocena skuteczności LEB + TCS w fazie podtrzymania

Chorzy włączeni do fazy indukcyjnej w ramach badania *ADhere-J*, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź EASI-75 lub IGA (wyniki 0-1 z ≥ 2 -punktową redukcją) i u których nie zastosowano leczenia ratunkowego, zostali ponownie poddani randomizacji do jednego z trzech ramion LEB Q4W, LEB Q2W lub PLC. Z kolei chorzy, którzy nie osiągnęli wymaganej odpowiedzi, zostali przydzieleni do ramienia LEB Q2W określonego jako *escape arm*.

W odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych wyników z uwzględnieniem podziału na terapię stosowaną w fazie indukcyjnej. W związku z powyższym, dowody dla chorych leczonych LEB Q2W \rightarrow LEB Q4W oraz PLC \rightarrow PLC nie są dostępne, a tym samym nie jest możliwe przedstawienie bezpośredniego porównania skuteczności LEB vs PLC w 52. tygodniu. W ramach analizy dla fazy podtrzymania w ramach badania *ADhere-J* zrezygnowano zatem z zestawienia LEB Q4W vs PLC, ponieważ wyniki takiego porównania mogłyby prowadzić do błędnych wniosków, biorąc pod uwagę, że większość chorych w ramieniu PLC stosowała uprzednio LEB Q2W.

14.3.2.1. Odpowiedź IGA

Tabela 100.

Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI/MI	11 (66) [^]	16*

[^]odstępiono od samodzielnego obliczania %, z uwagi na imputację danych utraconych

*chorzy, którzy osiągnęli wynik IGA 0 lub 1 i poprawę o ≥2 punkty w 16. tygodniu

14.3.2.2. Odpowiedź EASI

Tabela 101.

Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Odpowiedź EASI-75					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI/MI	28 (83) [^]	33*

[^]odstępiono od samodzielnego obliczania %, z uwagi na imputację danych utraconych

*odsetek chorych, którzy osiągnęli EASI-75 w 16. tygodniu

14.3.2.3. EASI CFB

Tabela 102.

Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				Średnia (SE)	N
EASI CFB [%]*					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI/MI	-78,7 (5,6)	33

*wartość początkowa odnosi się do tygodnia 0.

14.3.2.4. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 103.
Częstość występowania odpowiedzi NRS-P (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI/MI	4 (57) [^]	7

[^]odstępiono od samodzielnego obliczania %, z uwagi na imputację danych utraconych

14.3.2.5. NRS-P CFB

Tabela 104.
Średnia procentowa zmiana wyniku NRS-P w porównaniu z wartością początkową (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				Średnia (SE)	N
NRS-P CFB [%]					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI/MI	-45,1 (5,9)	33

14.3.2.6. Poprawa wyniku DLQI

Tabela 105.
Częstość występowania odpowiedzi DLQI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				Odsetek [%]	N
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥ 4 pkt*					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	MPP	NRI	83 [^]	15 ^{**}

^{*}oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI ≥ 4 punkty i którzy osiągnęli poprawę DLQI ≥ 4 punkty w 16. tygodniu

^{**}chorzy w wieku >16 r.ż., dla których dostępny był wynik DLQI na początku badania (w badaniu nie było dostępnych wyników dla chorych ≤ 16 r.ż. – CDLQI)

[^]odstępiono od samodzielnego obliczania liczby n, z uwagi na imputację danych utraconych

14.3.3. Ocena skuteczności LEB + TCS: chorzy kontynuujący leczenie w ramach *escape arm*

14.3.3.1. Odpowiedź IGA

Tabela 106.
Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Odpowiedź IGA					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	OC	14 (31,8)	44
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		23 (38,3)	60

14.3.3.1. Odpowiedź EASI

Tabela 107.
Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Odpowiedź EASI-75					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	OC	35 (79,5)	44
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		45 (75,0)	60

14.3.3.1. Poprawa wyniku NRS-P

Tabela 108.
Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt*					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	OC	14 (43,8)	32
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		19 (38,8)	49

 *odsetek chorych z wynikiem NRS-P ≥ 4 punkty na początku badania

14.3.3.1. Poprawa wyniku DLQI

Tabela 109.
Częstość występowania poprawy wyniku DLQI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥ 4 pkt*					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	OC	31 (81,6)	38
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		29 (61,7)	47

 *odsetek chorych z wynikiem DLQI ≥ 4 punkty na początku badania

14.3.3.1. Poprawa wyniku cDLQI

Tabela 110.
Częstość występowania poprawy wyniku cDLQI (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				n (%)	N
Poprawa wyniku wg cDLQI o ≥ 4 pkt*					
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024a</i>)	68 tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	OC	2 (100,0)	2
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		2 (50,0)	4

 *odsetek chorych z wynikiem cDLQI ≥ 4 punkty na początku badania

14.3.4. Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji

Tabela 111.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W + TCS vs PLC + TCS (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Profil bezpieczeństwa										
<i>ADhere-J</i> (Katoń 2024)	16 tyg.	TEAE ogółem	93 (75,6)	123	52 (63,4)	82	1,79 (0,97; 3,29)	0,12 (-0,01; 0,25)	n/d	NIE
		TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	70 (56,9)		40 (48,8)		1,39 (0,79; 2,43)	0,08 (-0,06; 0,22)	n/d	NIE
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	22 (17,9)		10 (12,2)		1,57 (0,70; 3,51)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	1 (0,8)		2 (2,4)		0,33 (0,03; 3,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		SAE*	1 (0,8)		2 (2,4)		0,33 (0,03; 3,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		Zgony	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,6)**		0 (0,0)		5,34 (0,31; 90,99)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		TEAE wynikające z leczenia	31 (25,2)		11 (13,4)		2,17 (1,02; 4,62)	0,12 (0,01; 0,22)	8 (4; 100)	TAK

*zgodnie z klasyfikacją MedDRA v. 25.0

**w tym po 1 (0,8%) przypadku opuchnięcia i zawału mózgu

Tabela 112.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym – LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym										
<i>ADhere-J</i> (<i>KatoH</i> 2024)	16 tyg.	Zakażenia skóry*	9 (7,3)	123	14 (17,1)	82	0,38 (0,16; 0,93)	-0,10 (-0,19; -0,004)	10 (6; 250)	TAK
		Nadwrażliwość	6 (4,9)		2 (2,4)		2,05 (0,40; 10,42)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia**	7 (5,7)		4 (4,9)		1,18 (0,33; 4,15)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Pogorszenie objawów AZS	0 (0,0)		2 (2,4)		0,08 (0,005; 1,38)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Eozynofilia i zaburzenia związane z eozynofilią	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Samobójstwo lub samookaleczenie	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Nowotwory	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*zakażenie skóry zdefiniowano za pomocą klasyfikacji MedDRA struktur skóry i zakażeń tkanek miękkich

**reakcje w miejscu wstrzyknięcia zostały zdefiniowane za pomocą klasyfikacji MedDRA dotyczącego reakcji w miejscu wstrzyknięcia, z wyłączeniem reakcji związanych ze stawami

Tabela 113.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – półpasiec lub zakażenie wirusem opryszki											
<i>ADhere-J</i> (<i>KatoH</i> 2024)	16 tyg.	Zakażenie wirusem opryszczki lub półpasiec [^]	Ogółem	6 (4,9)	123	3 (3,7)	82	1,35 (0,33; 5,56)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zakażenia oportunistyczne											
<i>ADhere-J</i> (<i>KatoH</i> 2024)	16 tyg.	Potencjalne zakażenia oportunistyczne ^{^^}	Ogółem	2 (1,6)	123	3 (3,7)	82	0,44 (0,07; 2,66)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenia pasożytnicze [^]	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zaburzenia w obrębie oka										
<i>ADhere-J (KatoH 2024)</i>	16 tyg.	Grupa zapalenia spojówek*	32 (26,0)	123	6 (7,3)	82	4,45 (1,77; 11,22)	0,19 (0,09; 0,28)	5 (3; 11)	TAK
		Grupa zapalenia rogówki**	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

[^]na podstawie klasyfikacji MedDRA

^{^^}potencjalne zakażenia oportunistyczne zostały zdefiniowane jako szerokie terminy oparte na kryteriach Winthropa i wsp. potencjalne zakażenia oportunistyczne oceniono jako nieoportunistyczne na podstawie kryteriów Winthropa [Winthrop 2015]

*w tym: zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek, olbrzymie brodawkowe zapalenie spojówek

**w tym: zapalenie rogówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, alergiczne zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki i wiosenne zapalenie rogówki i spojówki

Tabela 114.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>ADhere-J (KatoH 2024)</i>	16 tyg.	Zakażenie COVID-19	0 (0,0)	123	1 (1,2)	82	0,08 (0,002; 4,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
		Zakażenie jelita grubego	0 (0,0)		1 (1,2)		0,08 (0,002; 4,49)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
		Zawał mózgu	1 (0,8)		0 (0,0)		5,29 (0,10; 289,29)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE	

Tabela 115.

Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych* LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie *ADhere-J*)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>ADhere-J</i> (<i>Katoh 2024</i>)	16 tyg.	Gorączka	25 (20,3)	123	13 (15,9)	82	1,35 (0,65; 2,83)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
		Alergiczne zapalenie spojówek	21 (17,1)		4 (4,9)		4,01 (1,32; 12,17)	0,12 (0,04; 0,20)	NNH=8 (5; 25)	TAK
		Zapalenie spojówek	12 (9,8)		2 (2,4)		4,32 (0,94; 19,86)	0,07 (0,01; 0,14)	NNH=14 (7; 100)	TAK
		Zapalenie mieszków włosowych	7 (5,7)		8 (9,8)		0,56 (0,19; 1,60)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		Zapalenie nosa i gardła	7 (5,7)		2 (2,4)		2,41 (0,49; 11,92)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Ból głowy	4 (3,3)		9 (11,0)		0,27 (0,08; 0,92)	-0,08 (-0,15; -0,003)	NNT=13 (7; 334)	TAK
		Ból w miejscu iniekcji szczepionki	4 (3,3)		4 (4,9)		0,66 (0,16; 2,70)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
		Opryszczka jamy ustnej	6 (4,9)		2 (2,4)		2,05 (0,40; 10,42)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Trądzik	4 (3,3)		5 (6,1)		0,52 (0,13; 1,99)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
		Biegunka	2 (1,6)		2 (2,4)		0,66 (0,09; 4,79)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Ból pleców	2 (1,6)		0 (0,0)		5,34 (0,31; 90,99)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie COVID-19	1 (0,8)		3 (3,7)		0,22 (0,02; 2,11)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Pokrzywka	0 (0,0)		2 (2,4)		0,08 (0,005; 1,38)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Ból mięśni	5 (4,1)		0 (0,0)		5,47 (0,90; 33,35)	0,04 (0,0008; 0,08)	NNH=25 (12; 1250)	TAK
		Świąd oka	3 (2,4)		0 (0,0)		5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Ból stawów	3 (2,4)	0 (0,0)	5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Złe samopoczucie	4 (3,3)		2 (2,4)		1,34 (0,24; 7,52)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Ból kończyn	4 (3,3)		0 (0,0)		5,43 (0,72; 40,72)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE
		Brodawczak skóry	3 (2,4)		0 (0,0)		5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu iniekcji	3 (2,4)		0 (0,0)		5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Kontaktowe zapalenie skóry	3 (2,4)		0 (0,0)		5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Katar alergiczny	3 (2,4)		0 (0,0)		5,38 (0,53; 54,84)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

* zdarzenia niepożądane zgłaszane u $\geq 2\%$ chorych leczonych LEB Q2W +TCS lub PLC + TCS

14.3.5. Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS w fazie podtrzymania

Tabela 116.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W + TCS	
			n (%)	N
<i>ADhere-J (KatoH 2024a)</i>	68. tyg.	TEAE ogółem	25 (75,8)	33
		TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	20 (60,6)	
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	5 (15,2)	
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	
		SAE	0 (0,0)	
		Zgony	0 (0,0)	
		AE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	
		TEAE związane z leczeniem	9 (27,3)	

Tabela 117.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W + TCS	
			n (%)	N
TEAE o znaczeniu klinicznym				
<i>ADhere-J (KatoH 2024a)</i>	68. tyg.	Zakażenia skóry	2 (6,1)	33
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	3 (9,1)	
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	
		Nadwrażliwość	0 (0,0)	
		Obrzęk naczynioruchowy	0 (0,0)	
		Nowotwory	0 (0,0)	
		Zaostrzenie AZS	0 (0,0)	
		Samobójstwo lub samookaleczenie	0 (0,0)	
		Eozynofilia	0 (0,0)	
		Zaburzenia związane z eozynofilią	0 (0,0)	

Tabela 118.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (badanie ADhere-J)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W + TCS	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania				
ADhere-J (Katoń 2024a)	68. tyg.	Zapalenie spojówek ogółem*	1 (3,0)	33
		Zapalenie rogówki ogółem**	0 (0,0)	
		Zakażenie opryszczką***	3 (9,1)	
		Potencjalne zakażenie oportunistyczne [^]	3 (9,1)	
		Zakażenia pasożytnicze***	0 (0,0)	

*w tym: zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek, olbrzymie brodawkowe zapalenie spojówek

**w tym: zapalenie rogówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, alergiczne zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki i wiosenne zapalenie rogówki i spojówki

***na podstawie klasyfikacji MedDRA

[^]potencjalne zakażenia oportunistyczne zostały zdefiniowane jako szerokie terminy oparte na kryteriach Winthrope i wsp. potencjalne zakażenia oportunistyczne oceniono jako nieoportunistyczne na podstawie kryteriów Winthrope [Winthrop 2015]

Tabela 119.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie ADhere-J)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	LEB Q4W + TCS	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
ADhere-J (Katoń 2024a)	68. tyg.	Wstrząs anafilaktyczny	0 (0,0)	33
		Uraz więzadła	0 (0,0)	

14.3.6. Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS: chorzy kontynuujący leczenie w ramach *escape arm*

Tabela 120.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w ramach *escape arm* (badanie ADhere-J)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
ADhere-J (Katoń 2024a)	68. tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	TEAE ogółem	49 (89,1)	55
				63 (88,7)	71
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	33 (60,0)	55
				46 (64,8)	71

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	15 (27,3)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		17 (23,9)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	SAE	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		1 (1,4)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zgony	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	TEAE związane z leczeniem	9 (16,4)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		23 (32,4)	71

Tabela 121.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym w ramach *escape arm* (badanie *ADhere-J*)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
TEAE o znaczeniu klinicznym					
<i>ADhere-J (KatoH 2024a)</i>	68. tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zakażenia skóry	9 (16,4)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		10 (14,1)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	2 (3,6)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		5 (7,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Nadwrażliwość	2 (3,6)	55

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		2 (2,8)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Obrzęk naczynioruchowy	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Nowotwory	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zaostrzenie AZS	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Samobójstwo lub samookaleczenie	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Eozynofilia	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zaburzenia związane z eozynofilią	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71

Tabela 122.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w ramach escape arm (badanie ADhere-J)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania					
ADhere-J (KatoH 2024a)	68. tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zapalenie spojówek ogółem*	5 (9,1)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		22 (31,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zapalenie rogówki ogółem**	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zakażenie opryszczką lub opryszczka***	6 (10,9)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		5 (7,0)	71

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Potencjalne zakażenie oportunistyczne [^]	4 (7,3)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		5 (7,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zakażenia pasożytnicze***	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71

*w tym: zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek, olbrzymie brodawkowe zapalenie spojówek

**w tym: zapalenie rogówki, atopowe zapalenie rogówki i spojówki, alergiczne zapalenie rogówki, wrzodzące zapalenie rogówki i wiosenne zapalenie rogówki i spojówki

***na podstawie klasyfikacji MedDRA

[^]potencjalne zakażenia oportunistyczne zostały zdefiniowane jako szerokie terminy oparte na kryteriach Winthrope i wsp. potencjalne zakażenia oportunistyczne oceniono jako nieoportunistyczne na podstawie kryteriów Winthrope [Winthrop 2015]

Tabela 123.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach *escape arm* (badanie *ADhere-J*)

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>ADhere-J</i> (KatoH 2024a)	68. tyg.	Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zakażenie COVID-19	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		1 (1,4)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Zapalenie migdałków	1 (1,8)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Choroba Hodgkina	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71
		Chorzy leczeni LEB Q2W w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.	Ekstrakcja zęba	0 (0,0)	55
		Chorzy leczeni PLC w ramach indukcji, bez odpowiedzi w 16. tyg.		0 (0,0)	71

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

Tabela 124

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Phase 3b, Open-label Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Lebrykizumab Treatment in Adults and Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADhope)	ClinicalTrials: NCT05990725 EudraCT: 2023-505558-16	Przed fazą rekrutacji	Almirall S.A.	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy IIIb	Ocena skuteczności 24-tygodniowej terapii LEB u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	30.10.2023 r.	01.05.2025 r.
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lebrykizumab Compared to Placebo in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADorable-1)	ClinicalTrials: NCT05559359 EudraCT: 2021-005232-29	W trakcie rekrutacji	Eli Lilly and Company	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną PLC, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska)	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz poziomu wchłaniania LEB u chorych w wieku od 6 miesięcy do 18. roku życia z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	18.10.2022 r.	15.07.2025 r.
A Phase 3, Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADorable-2)	ClinicalTrials: NCT05735483	W trakcie rekrutacji	Eli Lilly and Company	Długookresowe przedłużenie badania, eksperymentalne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska)	Ocena długookresowego bezpieczeństwa oraz skuteczności LEB u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku od 6 miesięcy do 18. roku życia, którzy ukończyli terapię LEB w ramach badania <i>ADorable1</i> .	09.03.2023 r.	26.06.2026 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADjoin)	ClinicalTrials: NCT04392154 EudraCT: 2020-001211-24	Trwające, nierekrutujące	Eli Lilly and Company	Badanie długookresowe, eksperymentalne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska)	Ocena długookresowego (110 tyg.) bezpieczeństwa oraz skuteczności LEB u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy otrzymywali uprzednio LEB w ramach badań <i>ADvocate-1</i> , <i>ADvocate-2</i> , <i>ADhere</i> oraz <i>ADore</i> .	15.06.2020 r.	30.09.2024 r.
A 2-year Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADlong)	ClinicalTrials: NCT05916365	W trakcie rekrutacji	Almirall S.A.	Długookresowe przedłużenie badania ADjoin, eksperymentalne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska)	Ocena długookresowego bezpieczeństwa oraz skuteczności LEB u dorosłych oraz u nastolatków chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy ukończyli 100 tyg. terapii LEB w ramach badania <i>ADjoin</i> .	23.05.2023 r.	04.2026 r.
An Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated With Dupilumab (ADapt)	ClinicalTrials: NCT05369403	Trwające, nierekrutujące	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy III, wieloośrodkowe (USA)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa LEB u dorosłych oraz nastolatków chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, leczonych uprzednio dupilumabem.	19.12.2022 r.	31.12.2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrykizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable.	ClinicalTrials: NCT05149313 EudraCT: 2021-002967-23	Trwające, nierekrutujące	Almirall S.A.	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, z grupą kontrolną PLC, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w tym Polska)	Ocena skuteczności LEB względem PLC u chorych na AZS, u których nie uzyskano kontroli choroby podczas leczenia cyklosporyną lub w przypadku braku możliwości jej zastosowania.	23.12.2021 r.	05.04.2024 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.02.2024 r.

14.5. Strategia wyszukiwania

14.5.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 125.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(dermatitis OR neurodermatitis OR eczema)	149 611	120 145	13 848
#2	(lebrykizumab OR "RO-5490255" OR "RG-3637" OR "TNX-650" OR MILR1444A OR "MILR-1444A" OR PRO301444 OR "PRO-301444" OR "milr 1444a" OR "rg 3637" OR "rg3637")	165	315 [^]	157
#3	#1 AND #2	79	151	79 [^]
#4	limit 3 to "remove medline records"	n/d	90	n/d

[^] dodatkowo zastosowano deskryptor tn

[^] 75 rekordów w bazie CENTRAL, 3 rekordy Cochrane Reviews, 1 rekord Clinical Answers

Data wyszukiwania: 12.04.2024 r.

14.5.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 126.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Lebrykizumab	3
	Ebglyss	1
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	lebrykizumab	1
	Ebglyss	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(lebrykizumab OR Ebglyss)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Lebrykizumab	1
	Ebglyss	0

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
[REDACTED]		
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
[REDACTED]		

14.6. Opracowania wtórne

14.6.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 127.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Alahmadi 2024</i>	Cook: 4/5 (brak sprecyzowanego pytania badawczego) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov registry, EBSCO, Science Direct, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Google Scholar bez ograniczeń czasowych ani językowych. Nie podano daty przeszukiwania baz.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa LEB.	Do metaanalizy włączono 4 badania, w których łącznie uczestniczyło 1 686 chorych którzy stosowali LEB vs PLC w leczeniu AZS. Uczestnicy wszystkich badań charakteryzowali się zbliżonym nasileniem AZS (mierzone za pomocą skali EASI) oraz byli zróżnicowani rasowo. Oceniano wyniki dla 16 tyg. Pełna metaanaliza*** wszystkich 4 badań wykazała statystycznie istotną poprawę** w zmianie wyniku w skali: <ul style="list-style-type: none"> EASI dla LEB vs z PLC: MD: -25,60 (95%CI: -38,01; -13,18), p<0,0001; BSA dla LEB vs z PLC: MD: -10,33 (95%CI: -16,50; -4,15), p<0,0006; EASI75 dla LEB vs PLC: RR: 2,71 (95%CI: 2,13; 3,45), p<0,00001; IGA z LEB vs PLC: RR: 0,92 (95%CI: 0,83; 1,02). Analiza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nieciężkich AE w grupie LEB vs PLC: RR: 0,89 (95%CI: 0,79; 0,99), p=0,03 oraz SAE w grupie LEB vs PLC: RR: 0,68 (95%CI: 0,33; 1,42), P=0,30.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Bashrahi 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	Medline, Embase, ClinicalTrials.gov, CENTRAL Cochrane. Brak ograniczeń językowych oraz daty publikacji. Data przeszukania baz: do 01.10.2022 r. Przeszukano dodatkowo bibliografie kwalifikujących się publikacji.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lebrykizumabu w monoterapii względem placebo w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 3 badania RCT dla LEB vs PLC, w których uczestniczyło łącznie 1 149 chorych: Badanie <i>ADvocate-1</i> , <i>ADvocate-2</i> oraz <i>KGAF</i> . Przeprowadzono metaanalizę wyników w podziale na dawkowanie LEB dla 16 tyg., w tym dla dawki zgodnej z ChPL (indukcja 500 mg w 0 i 2 tyg., a następnie 250 mg co 2 tyg.). Terapia LEB prowadziła do istotnej redukcji średniego wyniku w skali EASI (SMD (95%CI): -0,68 (-0,81; -0,54)), uzyskania odpowiedzi w skali IGA (RR (95%CI): 3,13 (2,32; 4,22)), redukcji wyniku w skali BSA (SMD (95%CI): -0,77 (-1,07; -0,47)) oraz uzyskania odpowiedzi EASI-75 (RR (95%CI): 3,02 (2,39; 3,82)) względem PLC w czasie 16 tyg. Nie wykazano różnic między LEB a PLC w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR (95%CI): 0,72 (0,18; 2,90), nieciężkich zdarzeń niepożądanych (RR (95%CI): 0,93 (0,74; 1,16) oraz zgonów (RR (95%CI): 0,17 (0,01; 4,12)). Lebrykizumab stanowi obiecującą opcję leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Wykazuje wysoką skuteczność leczenia oraz wysoki profil bezpieczeństwa.
<i>Chu 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	Medline, Embase, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform, GREAT (Global Resource of Eczema Trials). Brak ograniczeń językowych. Data przeszukania baz: do 29.11.2022 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry na podstawie randomizowanych badań klinicznych z wykorzystaniem metaanalizy danych.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 149 badań RCT, w tym 4 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla LEB vs PLC: badanie <i>ADhere</i> , <i>ADvocate-1</i> , <i>ADvocate-2</i> oraz <i>KGAF</i> . Do przeglądu włączono również badanie <i>TREBLE</i> , w którym dawkowanie LEB było niezgodne z ChPL. W metaanalizie ramiona z badań z dawkowaniem odmiennym od standardowego analizowano oddzielnie. Metaanaliza wyników w zakresie ciężkości nasilenia świądu ocenianego w skali NRS-P wykazała umiarkowaną skuteczność LEB vs PLC (MD (95%CI): -1,77 (-2,32; -1,24)). W zakresie zaburzeń snu ocenianych w skali NRS LEB

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wymieniany jest wśród terapii o najwyższej skuteczności w stosunku do PLC (MD (95%CI): -1,59 (-2,09; -1,08).</p> <p>Umiarkowaną skuteczność na podstawie dowodów wysokiej jakości wykazano również w ocenie jakości życia zależnej od AZS (skala DLQI) dla LEB vs PLC (MD (95%CI): -3,92 (-5,55; -2,31).</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa terapii LEB częstość występowania zapalenia spojówek była istotnie statystycznie wyższa względem PLC (OR (95%CI): 2,58 (1,33; 4,99)) i była zbliżona do częstości występowania tego zdarzenia dla DUP i TRA. Dla pozostałych analizowanych interwencji nie stwierdzono znamienych różnic względem PLC lub dowody były niskiej jakości. W ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia nie stwierdzono znamienych różnic między LEB i PLC.</p>
<i>Drucker 2024[^]</i>	<p>Cook: 5/5[^] Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Latin American and Caribbean Health Science Information database, Global Resource of Eczema Trials database, ClinicalTrials.gov oraz World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform.</p> <p>Data przeszukiwania baz 3.11.2023 r.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ogólnoustrojowych immunomodulujących metod leczenia AZS w tym lebrykizumabu.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 97 badań, w których łącznie uczestniczyło 24 679 chorych.</p> <p>Lebrykizumab w porównaniu do DUP prawdopodobnie nie wiązał się z istotną różnicą w redukcji w skalach EASI, POEM, DLQI oraz nie był związany z różnicą w zmniejszeniu wyniku w skali NRS-P w trakcie badania do 16 tygodni. Wykazano wyższe wyniki OR w ocenie EASI-50, EASI-75, EASI-90 oraz odpowiedzi IGA u chorych przyjmujących DUP względem LEB.</p> <p>Skuteczność LEB względem pozostałych leków immunomodulujących była zbliżona, z przewagą UPa oraz ABR stosowanych w wysokich dawkach.</p> <p>Wyniki przeglądu potwierdzają, że LEB jest kolejnym skutecznym leczeniem biologicznym stosowanym przez chorych na AZS. Pomimo że skuteczność oceniana na podstawie dychotomicznych punktów końcowych wykazywała korzyść w stosowaniu DUP, różnice</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Lin 2024</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Embase, Web of Science, Medline oraz ClinicalTrials.gov. Data przeszukiwania baz 8.08.2023 r.</p>	<p>Analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa LEB w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>w skuteczności między DUP a LEB w wynikach ciągłych były niewielkie.</p> <p>Do metaanalizy włączono 5 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 1 551 chorych (784 mężczyzn oraz 767 kobiet).</p> <p>Wśród metaanalizy badań dla LEB zauważono istotne zmniejszenie wyniku EASI we wszystkich włączonych badaniach względem PLC: SMD: -0,527 (95% CI: -0,617; - 0,436); p<0,001. Zauważono również istotną poprawę w skali NRS-P w grupie LEB w porównaniu z PLC: SMD: - 0,515 (95% CI: -0,718; -0,312), p<0,01. Brak istotnie statystycznej różnicy w grupie LEB vs PLC w skali P-VAS: SMD: -0,194 (95% CI: -0,415; 0,027), p=0,086. W skali POEM nastąpiła mierzalna poprawa w grupie LEB w porównaniu z PLC: SMD: -0,653 (95% CI: -0,911; -0,395), p<0,001. Wynik SLS w grupie LEB uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z grupą PLC: SMD: -0,475 (95% CI: -0,598; -0,351), p<0,001. Wyniki wszystkich włączonych badań wykazały wyższe wyniki DLQI w grupach przyjmujących LEB vs PLC: SMD: -2,52 (95% CI: -0,350; - 0,153), p<0,001. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w grupie LEB vs PLC w częstości występowania działań niepożądanych: RR: 0,984 (95% CI: 0,907; 1,068), p=0,701 oraz ciężkich działań niepożądanych: RR: 0,748 (95% CI: 0,410; 1,364), p=0,343.</p>
<p><i>Mostafa 2021</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Ovid Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club, Database of Abstracts of Review of Effectiveness. Brak ograniczeń językowych.</p>	<p>Ocena wpływu terapii biologicznych i inhibitorów JAK na jakość życia u chorych na atopowe zapalenie skóry.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 16 badań (13 publikacji), w których uczestniczyło łącznie 7 933 chorych. Włączono 1 badanie dla LEB vs PLC: KGAF dla 16 tyg. okresu obserwacji.</p> <p>Lebrykizumab 250 mg co 2 tyg. został uszeregowany jako najbardziej skuteczny lek w ocenie jakości życia za pomocą skali oceniającej maksymalne nasilenie świądu w skali numerycznej. Niżej w rankingu uszeregowano UPA, LEB w niższych dawkach, nemolizumab, BAR oraz TRA.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Data przeszukania baz: do 21.03.2021 r.</p> <p>Przeszukano dodatkowo bibliografie kwalifikujących się publikacji.</p>		<p>Ocena jakości życia za pomocą skali DLQI wykazała najwyższą skuteczność względem PLC dla DUP co tydzień, a następnie kolejno dla DUP co 2 tyg, ABR 200mg, BAR 4 mg oraz LEB 250 mg co 2 tyg. (metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie między tymi lekami). Niżej uszeregowane zostały: LEB 250 mg co 4 tyg., TRA, ABR 100mg, BAR 2mg i 1 mg.</p> <p>W ocenie skali POEM najwyższą skuteczność względem PLC stwierdzono dla ABR 200mg, a następnie kolejno dla DUP co tydzień, DUP co 2 tyg., i LEB 250 mg co 2 tyg., oraz 250 mg co 4 tyg. (metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie między tymi lekami). Niżej uszeregowane zostały: BAR 4 mg, i 2mg, ABR 100mg oraz TRA.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy autorzy publikacji stwierdzają, wszystkie analizowane terapie biologiczne wydają się relatywnie skuteczne w leczeniu chorych na AZS względem PLC.</p>
<p>Nusbaum 2022</p>	<p>Cook: 4/5 (brak strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Embase, Medline, Cochrane Central Registry of Clinical Trials.</p> <p>Data przeszukania baz: do 26.03.2021 r.</p> <p>Przeszukano dodatkowo bibliografie kwalifikujących się publikacji.</p> <p>American Academy of Dermatology, the European Academy of Dermatology and Venerology, the Society for Investigative Dermatology (dodatkowe dane niezawarte w publikacjach)</p>	<p>Ocena skuteczności leków biologicznych oraz leków małocząsteczkowych podawanych doustnie, w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 27 badań RCT, w tym 1 badanie dla LEB vs PLC spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: badanie <i>KGAF</i> dla 16 tyg. okresu obserwacji. Do przeglądu włączono również badanie <i>TREBLE</i>, w którym dawkowanie LEB było niezgodne z ChPL.</p> <p>Wśród analizowanych monoterapii najwyższą pozycję w rankingu w ocenie uzyskania odpowiedzi EASI-75 uzyskał UPA 30 mg, a następnie zbliżoną skuteczność uzyskał ABR 200mg, UPA 15 mg oraz LEB 250 mg co 2 tyg. lub co 4 tyg. LEB, UPA oraz ABR były bardziej skuteczne względem DUP, który z kolei wykazał wyższą skuteczność względem pozostałych analizowanych leków.</p> <p>Analiza jakości życia w skali DLQI wykazała zbliżoną z namiennie statystycznie wyższą skuteczność większości</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>analizowanych leków względem PLC, w tym LEB, Zdecydowaną przewagę stwierdzono dla ABR.</p> <p>Najwyższą skuteczność w ocenie objawów ocenianych przez chorego w skali NRS-P stwierdzono dla LEB 250mg co 2 tyg., ABR 200mg oraz UPA 30mg w monoterapii.</p>
<p><i>Silverberg 2023a</i> <i>Silverberg 2022*</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Medline (Ovid), Embase (Ovid), LILACS, PsycINFO (Ovid), Cochrane CENTRAL (Wiley), Cochrane CDSR (Wiley), PubMed (NLM), DARE (CRD), baza HTA (CRD) oraz baza INAHTA.</p> <p>Data przeszukania baz: do 17.05.2021 r.</p> <p>Przeszukano rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe (NICE, SMC, PBAC, CADTH), abstrakty konferencyjne (Embase, CPCI-S), a także bazy abstraktów konferencyjnych AAD, EADV, ISAD oraz RAD.</p> <p>Data przeszukiwania baz: 2018-2021 rok.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia literatury szarej oraz danych nieopublikowanych.</p>	<p>Porównanie skuteczności celowanych terapii ogólnoustrojowych stosowanych w monoterapii w leczeniu chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 13 badań RCT (w których uczestniczyło łącznie 7 105 chorych), w tym 2 badania dla LEB vs PLC: <i>ADvocate-1</i> oraz <i>ADvocate-2</i> (okres obserwacji 16 tyg.).</p> <p>Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz sieciowych utworzono ranking hierarchiczny prawdopodobieństwa wyższej skuteczności leku. LEB w dawce 250 mg na 9 ocenianych terapii przypisano 7. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-90, 4. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-75, oraz w ocenie redukcji świądu w skali NRS-P o co najmniej 4 punkty, a także 5. miejsce w ocenie odpowiedzi IGA 0-1.</p> <p>Najwyższe miejsca w rankingu uzyskiwał UPA 30 mg lub 15 mg oraz ABR 200 mg.</p> <p>Niemniej autorzy przeglądu podkreślają, iż przy wyborze terapii oprócz jej skuteczności należy wziąć pod uwagę również jej bezpieczeństwo, stosunek korzyści do ryzyka oraz preferencje chorego.</p>
<p><i>Silverberg 2024a^^</i></p>	<p>Cook: 3/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy, brak strategii wyszukiwania)</p>	<p>Brak danych na temat przeszukiwanych baz.</p> <p>Data przeszukiwania baz do 04.2023 r.</p>	<p>Ocena względnej skuteczności lebrykizumabu (nowego leku biologicznego) oraz zatwierdzonych ukierunkowanych terapii ogólnoustrojowych stosowanych na AZS.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 22 badania kliniczne fazy II oraz III, które dotyczyły ukierunkowanych terapii ogólnoustrojowych, w zatwierdzonych schematach dawkowania.</p> <p>Przeegląd przeprowadzony dla maksymalnie 16 tygodni leczenia wykazał, że LEB Q2W wykazuje podobny wskaźnik odpowiedzi jak DUP, najszerzej stosowana</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o bardzo niskiej jakości			ukierunkowana terapia ogólnoustrojowa w przypadku choroby AZS. W przypadku zatwierdzenia może stanowić wartościową opcję leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz sieciowych utworzono ranking hierarchiczny prawdopodobieństwa wyższej skuteczności leku. Prawdopodobieństwo skuteczności w zakresie odpowiedzi EASI (50/75/90) oraz IGA 0/1 w 12-16 tyg. było najwyższe dla UPA 30mg i UPA 15mg oraz ABR 200 mg. Lebrykizumabowi na 9 ocenianych terapii przypisano 5. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-90, 5. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-75, oraz 4. miejsce w ocenie redukcji świądu w skali NRS-P o co najmniej 4 punkty, a także 5. miejsce w ocenie odpowiedzi IGA 0-1.

*publikacja *Silverberg 2023a* stanowi aktualizację przeglądu *Silverberg 2022*, w ramach której uwzględniono najnowsze badania dla LEB. Opis metodyki przeglądu został opracowany na podstawie publikacji *Silverberg 2022*.

**w tekście publikacji autorzy najprawdopodobniej przedstawili błędny wynik, który nie jest zgodny z wynikiem przedstawionym na wykresie forrest-plot. W analizie przedstawiono wyniki z wykresu forrest-plot, które są bardziej prawdopodobne.

***wyniki dla większości opisanych punktów końcowych nie są spójne z wynikami przedstawionymi na wykresach forrest-plot. Znacząco obniża to jakość publikacji, dlatego też zdecydowano o obniżeniu jakości przeglądu w skali AMSTAR 2.

^szczegółowy opis metodyki został przedstawiony w publikacji *Drucker 2024b* [Drucker 2024b]

^^na podstawie materiałów konferencyjnych (abstrakt + poster); Przegląd nie uzyskał minimalnych 4 punktów w skali Cook świadczących o jego systematyczności. Niemniej jednak przegląd został włączony do analizy w związku z pismem OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań

14.6.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 128.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Bashrahil 2023</i>	<i>Chu 2023</i>	<i>Mostafa 2021</i>	<i>Nusbaum 2022</i>	<i>Silverberg 2023a Silverberg 2022</i>	<i>Drucker 2024</i>	<i>Silverberg 2024a</i>	<i>Alahmadi 2024</i>	<i>Lin 2024</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	b/d	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	b/d	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	b/d	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Bashrahil 2023</i>	<i>Chu 2023</i>	<i>Mostafa 2021</i>	<i>Nusbaum 2022</i>	<i>Silverberg 2023a Silverberg 2022</i>	<i>Drucker 2024</i>	<i>Silverberg 2024a</i>	<i>Alahmadi 2024</i>	<i>Lin 2024</i>
13	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska***	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczone podkreśleniem

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

***zdecydowano o obniżeniu jakości do bardzo niskiej ze względu na błędy piśmiennicze

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

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

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

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

14.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.7.1. Badania pierwotne dla terapii skojarzonej

14.7.1.1. *ADhere*

<i>ADhere (Simpson 2023)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Po zakończeniu badania <i>ADhere</i> chorzy mogli przejść do przedłużonego badania <i>ADJoin</i>. Chorzy, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie lub nie przeszli do przedłużenia badania odbyli wizytę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa po około 12 tyg. od podania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Identyfikator badania: NCT04250337;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, w 1. dniu badania chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy lebrykizumabu (LEB) Q2W lub placebo (PLC) Q2W w obu przypadkach w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (TCS). Randomizacja przy użyciu elektronicznego systemu przechwytywania danych, ze stratyfikacją w oparciu o region geograficzny (USA vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież vs dorośli) i nasilenie choroby (wynik IGA 3 vs 4).</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: do etykietowania badanego leku zastosowano zaślepiony system numeracji leków, a szczegóły nie były dostępne dla osób zaangażowanych w prowadzenie badania. Sponsor lub wyznaczona osoba, badacz, personel ośrodka badawczego i chorzy byli zaślepieni co do przydziału leczenia, a integralność badania klinicznego została zachowana przez cały czas jego trwania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 19 (9,0%) z 211 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy LEB Q2W + TCS 11 (7,6%) z 145 chorych: po 3 (2,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 2 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania; • z grupy PLC Q2W + TCS 8 (12,1%) z 66 chorych: 4 (6,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 2 (3,0%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (1,5%) chorym z powodu decyzji lekarza i braku skuteczności leczenia; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>RoB2: niskie ryzyko;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, ponieważ łącznie 17 chorych z jednego ośrodka zostało wykluczonych. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 17 chorych z wspomnianego powyżej ośrodka;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Dermira, Inc; spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company;</p> <p>Liczba ośrodków: 54 (Niemcy, Polska, Kanada i Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 16 tyg. (analizy dla daty blokady bazy danych: 16.12.2021 r.);</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, testowano wielokrotnie z bramkowaniem, w celu kontroli wskaźnika błędów typu I dla całego zbioru hipotez przy dwustronnym poziomie istotności 0,05. W ramach analizy skuteczności pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie.</p> <p>Dane dychotomiczne dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), natomiast dane ciągłe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą analizy kowariancji za pomocą modelu ANCOVA. W obu przypadkach analizy zostały skorygowane o czynniki stratyfikujące tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).</p>

ADhere (Simpson 2023)

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.3.1

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- dorośli lub młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 40 kg;
- rozpoznanie przewlekłego AZS, zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową;
- umiarkowane do ciężkiego AZS, definiowane jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów podczas wizyty początkowej:
 - wynik EASI ≥ 16 ;
 - wynik IGA ≥ 3 ;
 - BSA ≥ 10 ;
- chorzy będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej;

Kryteria wykluczenia:

- wystąpienie istotnych skutków ubocznych TCS, w ocenie badacza lub lekarza prowadzącego, które uniemożliwiłyby dalsze ich stosowanie takich jak:
 - nietolerancja leczenia;
 - reakcje nadwrażliwości;
 - znaczna atrofia skóry lub
 - ogólnoustrojowe skutki uboczne.

Dane demograficzne

Parametr		LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS
Liczba chorych		145	66
Mężczyźni, n (%)		75 (51,7)	33 (50,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,5 (19,9)	36,7 (17,9)
Grupa wiekowa, n (%)	≥ 12 i < 18 lat	32 (22,1)	14 (21,2)
	≥ 18 lat	113 (77,9)	52 (78,8)
Rasa, n (%)	Biała	90 (62,1)	40 (60,6)
	Azjatycka	18 (12,4)	13 (19,7)
	Czarna/Afroamerykanie	19 (13,1)	9 (13,6)
Region geograficzny, n (%)	USA	103 (71,0)	48 (72,7)
	Europa	28 (19,3)	10 (15,2)
	Reszta świata	14 (9,7)	8 (12,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		74,6 (23,3)	79,8 (24,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,5 (7,2)	27,9 (7,5)
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		66 (45,5)	34 (51,5)
Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, n (%)		41 (28,3)	22 (33,3)
Stosowanie fototerapii, n (%)		24 (16,6)	14 (21,2)
Stosowanie dupilumabu, n (%)		20 (13,8)	9 (13,6)
Stosowanie cyklosporyny, n (%)		18 (12,4)	4 (6,1)
Stosowanie MTX, n (%)		13 (9,0)	6 (9,1)
Stosowanie inhibitorów JAK, n (%)		5 (3,4)	4 (6,1)

ADhere (Simpson 2023)			
Stosowanie PUVA, n (%)		3 (2,1)	2 (3,0)
Stosowanie MMF, n (%)		4 (2,8)	0 (0,0)
Stosowanie TRA, n (%)		1 (0,7)	1 (1,5)
Stosowanie innych leków biologicznych, n (%)		16 (11,0)	5 (7,6)
Czas od rozpoznania AZS, średnia (SD) [lata]		21,0 (17,4)	21,2 (13,9)
Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	98 (67,6)	48 (72,7)
	4 (ciężka postać AZS)	47 (32,4)	18 (27,3)
Wynik EASI, średnia (SD)		27,7 (11,1)	26,4 (10,6)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)		7,3 (1,8)	6,8 (2,0)
Wynik w skali utraty snu z powodu świądu, średnia (SD)		2,1 (0,9)	1,9 (0,9)
BSA, średnia (SD) [%]		40,4 (21,9)	38,2 (20,8)
Wynik DLQI, średnia (SD)		14,9 (7,2)	13,5 (7,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu).</p> <p>Badany lek odstawiano u chorych otrzymujących ogólnoustrojowe leczenie ratunkowe, ale chorzy ci musieli nadal uczestniczyć we wszystkich wizytach i ocenach.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali KS o niskiej sile działania, począwszy od wizyty początkowej. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny były dozwolone do stosowania na wrażliwych obszarach skóry. Ośrodki badawcze zapewniły TCS o średniej sile działania (acetonid triamcynolonu, 0,1% krem) i TCS o niskiej sile działania (hydrokortyzon, 1% krem).</p> <p>Chorzy mogli ograniczyć lub przerwać stosowanie TCS w razie potrzeby, a leczenie można było wznowić według uznania chorych. Wszystkie TCS i miejscowe inhibitory kalcyneuryny były codziennie rejestrowane przez chorych za pomocą elektronicznego dziennika.</p> <p>Jeśli u chorych wystąpiło kliniczne pogorszenie objawów AZS, które były nie do zniesienia, dozwolone było stosowanie TCS o dużej mocy lub leczenie ogólnoustrojowe (w tym między innymi doustne kortykosteroidy, fototerapia i cyklosporyna).</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; ○ poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt oraz DLQI/CDLQI CFB; ○ poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; ○ POEM CFB; ○ PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); ○ EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index, UK Health Index); ○ SCORAD CFB; ○ stosowanie TCS/TCI; ○ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: brak.</p>			

14.7.1.2. ADvantage

ADvantage [redacted] abs_Advantage 2023, abs_Advantage 2023a, clinicaltrials.gov)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3*

W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LEB w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które nie jest odpowiednio kontrolowane cyklosporyną lub u których cyklosporyna nie jest wskazana*

W badaniu zastosowano 16-tygodniowy podwójnie zaślepiony okres indukcji i 36-tygodniowy otwarty okres badania, w którym zastosowano leczenie podtrzymujące. Chorzy, którzy otrzymywali PLC w okresie indukcji, otrzymali dawki nasycające LEB w 16. i 18. tygodniu*

Identyfikator badania: NCT05149313*;

[redacted]

Zaślepienie: podwójne*;

[redacted]

Sponsor: Almirall S.A.*;

Liczba ośrodków: ośrodki w Austrii, Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii*;

[redacted]

ADvantage ([redacted] abs_Advantage 2023, abs_Advantage 2023a, clinicaltrials.gov)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- dorośli lub młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 40 kg*;
[redacted] rozpoznanie przewlekłego AZS, co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową*, [redacted]
- wynik IGA ≥ 3 *;
- wynik BSA $\geq 10\%$ *;
- nieodpowiednia reakcja na leki do zastosowania miejscowego w wywiadzie*, [redacted]
- [redacted] CsA oraz brak wskazań do leczenia CsA* [redacted]
- [redacted] cześniejsza ekspozycja na CsA, jednakże leczenie CsA nie było kontynuowane lub wznowione

Kryteria wykluczenia:

- [redacted] cześniejsze leczenie biologiczne antagonistami IL-4 lub IL-13 przed wizytą początkową. Wyjątkiem było wcześniejsze leczenie DUP*, [redacted]
- stosowanie miejscowych kortykosteroidów w czasie 1 tygodnia przed wizytą początkową*;
- leczenie miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, lub kannabinoidami w czasie 2 tygodni przed wizytą początkową*;
- stosowanie leków immunosupresyjnych/immunomodulujących, fototerapii i fotochemioterapii w czasie 4 tygodni przed wizytą początkową*;
- niekontrolowana choroba przewlekła, która może wymagać podania doustnych kortykosteroidów*;
- ciężkie, oportunistyczne, przewlekłe lub nawracające zakażenia, które wystąpiły w czasie 3 miesięcy od badania przesiewowego lub przed randomizacją*;
- obecne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C, marskość wątroby i/lub przewlekłe zapalenie wątroby o dowolnej etiologii*;
- znana lub podejrzewana immunosupresja w wywiadzie, zakażenie wirusem HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badania przesiewowego*;
- wszelkie klinicznie istotne wyniki badań laboratoryjnych uzyskane podczas wizyty przesiewowej*;

ADvantage [REDACTED] abs_Advantage 2023, abs_Advantage 2023a, clinicaltrials.gov)

- obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania*;
- [REDACTED] które uniemożliwiłyby dalsze stosowanie*;

[REDACTED]

Dane demograficzne

Parametr	LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS
Liczba chorych		
Mężczyźni, n (%)		
Wiek, średnia (SD) [lata]		
Młodzież od 12 do <18 r.ż., n (%)		
Dorośli, n (%)		
Rasa, n (%)	Azjatycka	
	Czarna	
	Biała	
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	
	Inna	
	Mieszana	
	n/o	
Masa ciała średnia (SD) [kg]		
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		
Ośrodek badawczy, n (%)	Polska	
	Niemcy	
	Francja	
	Hiszpania	
	Wielka Brytania	
	Holandia	
	Włochy	
	Belgia	
Austria		
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		
Wcześniejsze leczenie DUP, n (%)		
Wynik IGA, n (%)	3	
	4	
Wynik EASI, średnia (SD)		

ADvantage ([REDACTED] abs_Advantage 2023, abs_Advantage 2023a, clinicaltrials.gov)					
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)					
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), n (%)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><4</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥4</td> <td></td> </tr> </table>	<4		≥4	
<4					
≥4					
Wynik oceny bólu skóry w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)					
BSA, średnia (SD)					
Wynik DLQI, średnia (SD)					
Wynik CDLQI, średnia (SD)					
Wynik w skali utraty snu, średnia (SD)					
Wynik SCORAD, średnia (SD)					
Wynik POEM, średnia (SD)					
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu)*.</p> <div style="background-color: black; height: 100px; width: 100%;"></div>					
<p>Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W*.</p> <div style="background-color: black; height: 100px; width: 100%;"></div>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA*; ○ odpowiedź EASI*; <div style="background-color: black; height: 100px; width: 100%;"></div>					

ADvantage ([redacted] abs_Advantage 2023, abs_Advantage 2023a, clinicaltrials.gov)

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- w przypadku publikacji danych dla okresu obserwacji dłuższego niż 16. tyg., nie będą ekstrahowane wyniki skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa prezentowane dla fazy podtrzymania (dla 52. tyg.), ponieważ chorzy stosowali dawkę LEB Q2W + TCS przez cały okres trwania badania, co jest niezgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL Ebglyss®.

*dane jawne, pochodzące z *clinicaltrials.gov*, *abs_ADvantage 2023* lub *abs_ADvantage 2023a*

14.7.1.3. ADhere-J

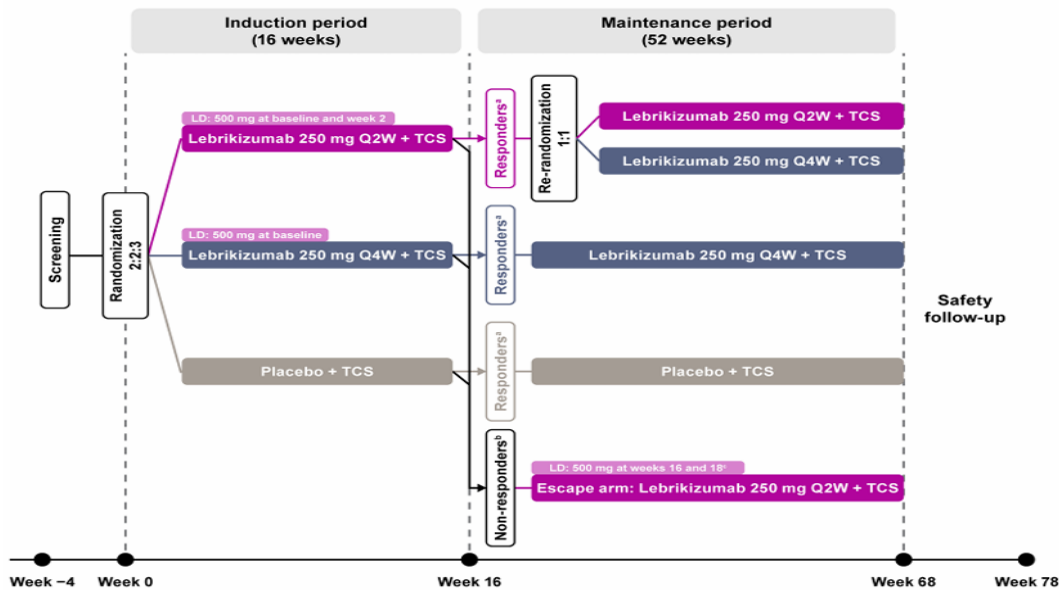
ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III
Badanie składało się z okresu przesiewowego, okres indukcji, okresu leczenia podtrzymującego oraz okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa

W badaniu chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB Q2W + TCS w czasie okresu leczenia podtrzymującego

Poniżej przedstawiono schemat badania ADhere-J (dla okresu indukcji oraz okresu przedłużenia)



^a chorzy odpowiadający na leczenie zostali zdefiniowani jako ci, którzy osiągnęli IGA (0,1) i/lub EASI 75 w 16. tyg. bez stosowania leczenia ratunkowego

^b chorych nieodpowiadających na leczenie zdefiniowano jako tych, którzy nie osiągnęli IGA (0,1) i/lub EASI 75 w 16. tyg., wymagali miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia ratunkowego o dużej sile działania w okresie indukcji, oraz chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg., u których nie utrzymano odpowiedzi EASI 50 w tygodniach 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60 i 64. W przypadku chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, którzy przeszli do grupy „escape arm” od 16. tyg., chorzy przegrali udział w badaniu, jeśli nie osiągnęli wskaźnika EASI 50 podczas dwóch kolejnych wizyt w grupie „escape arm” po 32. tyg. W przypadku osób, które przeszły do grupy „escape arm” po 20. tyg., chorzy przegrali udział w badaniu, jeśli nie osiągnęli wskaźnika EASI 50 podczas dwóch kolejnych wizyt w grupie „escape arm” po 8 tyg. leczenia

^c dawkę nasycającą 500 mg w 16. i 18. tygodniu podawano tylko chorym, którzy otrzymywali PLC w okresie indukcji.

Wszyscy chorzy rozpoczęli przyjmowanie TCS o średniej sile działania (i TCS o niskiej sile działania i/lub TCI w przypadku wrażliwych obszarów) ≥ 7 dni przed wizytą początkową (tydzień 0); chorzy mogli zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie TCS po wizycie początkowej w zależności od potrzeb na podstawie odpowiedzi na leczenie, ale nie podczas badań przesiewowych

Źródło: KatoH 2024

Identyfikator badania: NCT04760314;

Opis metody randomizacji: tak, w okresie indukcji chorych zrandomizowano w stosunku 2:2:3 do grupy placebo (PLC) lebnikizumabu (LEB) Q4W lub LEB Q2W.

ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)

Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi i stratyfikowano według wieku (≥ 12 do < 18 lat vs. ≥ 18 lat) i nasilenia choroby (IGA 3 vs. 4).

Po 16 tyg. chorzy z grupy LEB Q2W odpowiadający na leczenie w okresie indukcji zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy LEB Q2W lub LEB Q4W. Natomiast chorzy z grupy LEB Q4W w okresie indukcji pozostali w tej grupie w okresie leczenia podtrzymującego.

Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu, przeszli do grupy „escape arm” i otrzymywali LEB Q2W w okresie leczenia podtrzymującego. Chorzy z grupy PLC, którzy przeszli do grupy „escape arm” otrzymali LEB Q2W wraz z dawką nasycającą LEB w 16. i 18. tyg.

Chorzy, z grupy PLC otrzymywali PLC również w okresie leczenia podtrzymującego.

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: sponsor, badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy, pozostawali zaślepieni na przydział leczenia, a integralność zaślepienia była utrzymywana przez cały czas trwania badania (indukcja + podtrzymanie)*.

Aby zachować zaślepienie wszyscy chorzy otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień LEB lub PLC, a także takie samo leczenie TCS/TCI, niezależnie od ich przydziału do leczenia;

Opis utraty chorych z badania:

Okres indukcji (0-16 tyg.)

Utracono łącznie 4 (1,4%) z 286 chorych włączonych do badania, w tym:

- z grupy LEB Q2W + TCS, 3 (2,4%) ze 123 chorych: 2 (1,6%) chorych³⁴ z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,8%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- z grupy LEB Q4W + TCS, 1 (1,2%) z 81 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Okres przedłużenia (16-52 tyg.)

Utracono łącznie 24 (8,9%) z 271 chorych, w tym:

wśród chorych z odpowiedzią na leczenie w okresie indukcji – 7 (6,8%) ze 103 chorych:

- z grupy LEB Q2W, 2 (6,3%) z 32 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Dodatkowo 3 (9,4%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy LEB Q4W, 3 (7,9%) z 38 chorych: 2 (5,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (2,6%) chorego z powodu przypisania go do niewłaściwej grupy leczenia;
- z grupy LEB Q2W→LEB Q4W, 2 (6,1%) z 33 chorych: po 1 (3,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz naruszenia protokołu przez chorego. Dodatkowo 4 (12,1%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;

wśród chorych nieodpowiadających na leczenie w okresie indukcji (escape arm) – 17 (10,1%) ze 168 chorych:

- z grupy LEB Q2W 7 (12,7%) z 55 chorych: 5 (9,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,8%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu;
- z grupy PLC→LEB Q2W 8 (11,3%) z 71 chorych: 5 (7,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (2,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- z grupy LEB Q4W→LEB Q2W 2 (4,8%) z 42 chorych: po 1 (2,4%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz zdarzeń niepożądanych;

Skala Jadad: 5/5;

RoB2: wysokie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji w okresie indukcji.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly Japan K.K.;

Liczba ośrodków: 37 (Japonia);

Okres obserwacji:

³⁴ w tym jeden chory, u którego zdarzenie niepożądane rozpoczęło się w okresie indukcji, co doprowadziło do przerwania leczenia w 18. tyg.

ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)

- okres przesiewowy (≤ 4 tyg.);
- okres indukcji (16 tyg.) – DCO: 30.07.2022 r.;
- okres leczenia podtrzymującego (52 tyg.);
- okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa (10 tyg. po ostatniej dawce badanego leku).

Analiza statystyczna: dla równorzędnych pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych w 16. tygodniu zastosowano wstępnie określone graficzne podejście do wielokrotnego testowania w celu kontroli ogólnego błędu typu I przy dwustronnym $\alpha=0,05$.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.3.3.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 lat;
- masa ciała ≥ 40 kg;
- rozpoznanie przewlekłego umiarkowanego do ciężkiego AZS zgodnie z kryteriami konsensusu AAD ≥ 1 rok przed wizytą przesiewową, definiowanego jako:
 - wynik EASI ≥ 16 ;
 - wynik IGA ≥ 3 ;
 - $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS;
- w wywiadzie nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, zdefiniowane jako ≥ 1 z poniższych:
 - brak osiągnięcia dobrej kontroli choroby po zastosowaniu ≥ 1 TCS o średniej sile działania przez ≥ 4 tyg. lub przez maksymalny zalecany czas leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy;
 - nieskuteczne leczenie ogólnoustrojowe AZS (np. cyklosporyna) w czasie 6 mies. przed badaniem przesiewowym, co uznano za surogat niewystarczającej odpowiedzi na leki miejscowe;
- mężczyźni lub kobiety nie będące w ciąży oraz nie karmiące piersią*;
- odpowiednia, skuteczna antykoncepcja (kobiety)*.

Kryteria wykluczenia:

- anafilaksja w wywiadzie;
- niekontrolowana choroba przewlekła wymagająca wielu przerywanych dawek doustnych kortykosteroidów;
- aktywne, przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające ogólnoustrojowych antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwpasożytniczych, przeciwprzotniakowych lub przeciwgrzybiczych w czasie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- powierzchowne zakażenie skóry w czasie 1 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- znana lub podejrzewana immunosupresja w wywiadzie;
- znane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;
- dowody na aktywną gruźlicę lub utajone zakażenie gruźlicą;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym;
- przyjmowanie LEB w ramach jakiegokolwiek wcześniejszego badania klinicznego;
- wcześniejsze leczenie badaną interwencją w czasie 8 tyg. lub pięciu okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
- wcześniejsze leczenie TCS o dużej sile działania, miejscowymi inhibitorami kinazy Janus lub inhibitorami fosfodiesterazy-4 w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania;
- wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu) lub fototerapią i fotochemioterapią w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- wcześniejsze leczenie dupilumabem w czasie 8 tyg. przed rozpoczęciem leczenia;
- wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi niszczącymi komórki B (np. rytuksymabem) w czasie 6 mies. lub innymi lekami biologicznymi w czasie 16 tyg. lub pięciu okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Dane demograficzne – okres indukcji

Parametr	LEB Q2W + TCS	LEB Q4W + TCS	PLC + TCS
Liczba chorych	123	81	82
Mężczyźni, n (%)	82 (66,7)	56 (69,1)	58 (70,7)

ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)				
Wiek**, średnia (SD) [lata]		35,5 (12,2)	37,8 (12,0)	34,8 (13,6)
Grupa wiekowa, n (%)	≥12 i <18 lat	8 (6,5)	4 (4,9)	6 (7,3)
	≥18 lat	115 (93,5)	77 (95,1)	76 (92,7)
Rasa azjatycka, n (%)		123 (100,0)	81 (100,0)	82 (100,0)
Czas trwania AZS, średnia (SD) [lata]		28,2 (13,1)	28,7 (13,7)	29,0 (14,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		64,9 (11,4)	66,5 (13,8)	65,6 (12,5)
Masa ciała, n (%)	<60 kg	47 (38,2)	29 (35,8)	29 (35,4)
	≥60 to <100 kg	76 (61,8)	51 (63,0)	53 (64,6)
	≥100 kg	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		23,6 (3,8)	23,7 (3,9)	23,6 (3,8)
Historia medyczna, n (%)	Zapalenie skóry dłoni	28 (22,8)	16 (19,8)	24 (29,3)
	Wyprysk twarzy	23 (18,7)	13 (16,0)	18 (22,0)
	Zapalenie spojówek	41 (33,3)	27 (33,3)	26 (31,7)
	Półpasiec	22 (17,9)	17 (21,0)	17 (20,7)
	Ospa wietrzna	51 (41,5)	42 (51,9)	37 (45,1)
	Wyprysk opryszczkowy	12 (9,8)	5 (6,2)	10 (12,2)
	Zanokcica opryszczkowa	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (2,4)
	Rozsiana noworodkowa opryszczka zwykła	4 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Opryszczka wargowa	19 (15,4)	18 (22,2)	14 (17,1)
	Opryszczka narządów płciowych	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (2,4)
	Astma	41 (33,3)	22 (27,2)	25 (30,5)
	Łysienie	13 (10,6)	3 (3,7)	7 (8,5)
	Alergia pokarmowa	39 (31,7)	23 (28,4)	22 (26,8)
	Alergiczny nieżyt nosa	66 (53,7)	35 (43,2)	35 (42,7)
	Katar sienny	69 (56,1)	38 (46,9)	47 (57,3)
Wcześniejsze leczenia, n (%)	TSC	115 (93,5)	76 (93,8)	75 (91,5)
	TCI	50 (40,7)	33 (40,7)	40 (48,8)
	Miejscowe inhibitory JAK	29 (23,6)	22 (27,2)	19 (23,2)
	Miejscowe inhibitory PDE-4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ogólnoustrojowe kortykosteroidy	42 (34,1)	29 (35,8)	35 (42,7)
	Leki immunosupresyjne	19 (15,4)	13 (16,0)	13 (15,9)
	Leki biologiczne	2 (1,6)	3 (3,7)	2 (2,4)
	Fototerapia	21 (17,1)	17 (21,0)	11 (13,4)
Wynik IGA, n (%)	3	84 (68,3)	55 (67,9)	55 (67,1)
	4	39 (31,7)	26 (32,1)	27 (32,9)

ADhere-J (Katoh 2024, Katoh 2024a)			
Wynik EASI, średnia (SD)	32,0 (11,5)	34,2 (13,0)	33,7 (11,8)
Wynik EASI podskala głowa/szyja, średnia (SD)	2,9 (1,5)	3,4 (1,4)	3,1 (1,5)
Wynik EASI podskala tułów, średnia (SD)	10,6 (3,8)	10,9 (4,7)	11,4 (3,9)
Wynik EASI podskala kończyny górne, średnia (SD)	5,9 (2,8)	6,5 (3,1)	6,1 (3,2)
Wynik EASI podskala kończyny dolne, średnia (SD)	12,5 (5,8)	13,3 (6,0)	13,1 (6,1)
Wynik SCORAD, średnia (SD)	61,8 (13,6)	65,8 (13,4)	63,2 (12,1)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)	5,1 (2,2)	5,4 (2,1)	5,2 (1,9)
Wynik NRS ≥ 4 , n (%)	80 (65,0)	59 (72,8)	60 (74,1)
Wynik w skali utraty snu z powodu świądu, średnia (SD)	1,4 (0,8)	1,5 (0,9)	1,5 (0,9)
Wynik w skali utraty snu z powodu świądu ≥ 2 , n (%)	36 (29,3)	26 (32,1)	26 (32,1)
BSA, średnia (SD) [%]	58,4 (18,2)	59,6 (20,7)	60,6 (18,4)
Stężenie chemokiny regulowanej przez grasicę i aktywację, mediana (min.; maks.) [pg/ml]	1 356,3 (117,5; 27 383,3)	1 745,2 (227,1; 35 200,0)	1 549,4 (259,7; 35 200,0)
Wynik DLQI, średnia (SD)	8,3 (4,9)	8,4 (5,6)	8,1 (5,3)
Wynik POEM, średnia (SD)	15,9 (6,8)	16,7 (7,1)	17,0 (7,4)
Dane demograficzne – okres przedłużenia			
Parametr	LEB Q2W + TCS	LEB Q4W + TCS	LEB Q2W →LEB Q4W + TCS
Liczba chorych	32	38	33
Mężczyźni, n (%)	20 (62,5)	23 (60,5)	21 (63,6)
Wiek**, średnia (SD) [lata]	34,0 (12,9)	38,6 (11,7)	33,1 (10,3)
Grupa wiekowa, n (%)	≥ 12 i < 18 lat	6 (18,8)	1 (2,6)
	≥ 18 lat	26 (81,3)	37 (97,4)
Rasa azjatycka, n (%)	32 (100,0)	38 (100,0)	33 (100,0)
Czas trwania AZS, średnia (SD) [lata]	25,1 (12,4)	29,0 (14,1)	28,8 (11,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	62,8 (10,8)	62,4 (12,3)	62,6 (8,0)
Masa ciała, n (%)	< 60 kg	13 (40,6)	19 (50,0)
	≥ 60 to < 100 kg	19 (59,4)	19 (50,0)
	≥ 100 kg	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	22,9 (3,3)	22,5 (3,9)	23,0 (3,1)
Wynik IGA w tyg. 0, n (%)	3	24 (75,0)	25 (75,8)
	4	8 (25,0)	6 (15,8)
Wynik EASI w tyg. 0, średnia (SD)	29,6 (10,4)	29,4 (9,7)	29,1 (9,2)
Wynik SCORAD w tyg. 0, średnia (SD)	59,8 (13,1)	60,9 (11,4)	58,7 (11,8)
BSA w tyg. 0, średnia (SD) [%]	57,9 (18,6)	54,1 (19,3)	54,0 (16,7)

ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)				
Stężenie TARC ³⁵ w tyg. 0, mediana (zakres) [pg/ml]		1 277,7 (117,5; 27 383,3)	1 297,2 (227,1; 12 600,3)	1 711,5 (287,5; 25 373,2)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w tyg. 0, średnia (SD)		5,1 (2,2)	5,3 (1,9)	5,0 (2,0)
Wynik NRS ≥4 w tyg. 0, n (%)		20 (62,5)	27 (71,1)	21 (63,6)
Wynik SLS w tyg. 0, średnia (SD)		1,3 (0,9)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
Wynik SLS ≥2 w tyg. 0, n (%)		11 (34,4)	12 (31,8)	7 (21,2)
Wynik POEM w tyg. 0, średnia (SD)		16,7 (6,1)	15,2 (7,4)	14,5 (7,3)
Wynik DLQI w tyg. 0, średnia (SD)		7,7 (4,5)/N=29	8,1 (4,7)/N=37	7,6 (4,6)/N=31
Wynik IGA, n (%)	0	2 (6,3)^	2 (5,3)	4 (12,1)
	1	22 (68,8)^	21 (55,3)	12 (36,4)
	>1	7 (21,9)^	15 (39,5)	17 (51,5)
Wynik EASI w tyg. 16, średnia (SD)		2,6 (2,9)^	3,1 (2,7)	3,0 (2,6)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w tyg. 16, średnia (SD)		2,5 (1,9)^	3,1 (1,9)	2,4 (1,9)
Wynik NRS ≥4 w tyg. 16, n (%)		7 (21,9)^	12 (31,6)	5 (15,2)
Wynik SLS w tyg. 16, średnia (SD)		0,6 (0,6)^	0,8 (0,8)	0,6 (0,7)
Wynik SLS ≥2 w tyg. 16, n (%)		1 (3,1)^	6 (15,8)	2 (6,1)
Stężenie TARC w tyg. 16, mediana (zakres) [pg/ml]		467,6 (155,8; 2 307,6)^	519,2 (95,3; 6 129,4)	564,2 (183,5; 1 640,5)
Wynik POEM w tyg. 16, średnia (SD)		7,5 (5,4)^	8,7 (6,6)	7,1 (5,8)
Wynik DLQI w tyg. 16, średnia (SD)		2,3 (2,1)/N=28	2,5 (3,3)/N=37	2,6 (2,9)/N=31
INTERWENCJA				
Interwencja badana:				
<u>Okres indukcji</u>				
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu).				
LEB s.c. w dawce 250 mg Q4W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania).				
Chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB Q2W w sposób otwarty po zakończeniu wizyty w 16. tyg. i okresu wyplukiwania dla ogólnoustrojowych leków ratunkowych.				
Chorzy, którzy przeszli z grupy PLC do grupy „escape arm” w tygodniu 16., otrzymali w sposób zaślepiiony nasycającą dawkę LEB 500 mg w tygodniach 16. i 18.				
<u>Okres podtrzymania</u>				
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W lub LEB s.c. w dawce 250 mg Q4W.				
Chorzy, którzy nie utrzymali akceptowalnej odpowiedzi w postaci co najmniej EASI50 kwalifikowali się do grupy „escape arm”.				
Chorzy, którzy przeszli z grupy PLC do grupy „escape arm” w tygodniu 16., otrzymali w sposób zaślepiiony nasycającą dawkę LEB 500 mg w tygodniach 16. i 18.				
Leczenie wspomagające:				
<u>Okres indukcji</u>				
Wszyscy chorzy stosowali TCS o średniej sile działania (maść z maślanem hydrokortyzonu 0,1% lub odpowiednik) oraz TCS o niskiej sile działania (krem z prednizolonem 0,5% lub odpowiednik) i/lub TCI (maść				

³⁵ chemokina regulowana przez grasicę i aktywację

ADhere-J (KatoH 2024, KatoH 2024a)

z wrodzianym takrolimusu 0,1% lub 0,03%) wyłącznie na wrażliwe obszary (twarz, szyja, okolice międzypalcowe i narządy płciowe) ≥ 7 dni przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku TCS nie stosowano okresu wymywania przed randomizacją, nie można było też zmniejszyć ich dawki lub przerwać podawania aż do wizyty początkowej. Po wizycie początkowej, stosowanie TCS o niskiej i/lub średniej sile działania mogło zostać zmniejszone lub przerwane w oparciu o odpowiedź na leczenie, lub wznowione na polecenie chorego i/lub badacza, jeśli zmiany AZS pojawiły się ponownie lub jeśli chorzy doświadczyli zaostrzenia objawów.

Stosowanie leków na schorzenia wpływające na AZS było zabronione w okresie indukcji. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy i inne ogólnoustrojowe terapie stosowane w leczeniu AZS były zabronione i skutkowały trwałym przerwaniem podawania interwencji w badaniu. Jednak TCS o wysokiej sile działania i leczenie ogólnoustrojowe stosowane w przypadku niedopuszczalnych objawów AZS lub zdarzeń niepożądanych były uważane za leczenie ratunkowe i nie prowadziły do przerwania podawania interwencji badawczej.

Okres podtrzymania

Dozwolone było przerywane stosowanie TCS o dużej mocy. Krótkoterminowe leczenie ogólnoustrojowe objawów AZS było dozwolone w indywidualnych przypadkach.

Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg.):
 - odpowiedź IGA;
 - odpowiedź EASI oraz EASI CFB;
 - poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt;
 - poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt;
 - SLS CFB;
 - stosowanie TCS/TCI;
 - stężenie TARC;
 - profil bezpieczeństwa.
- w ramach fazy podtrzymania (dla 68 tyg.):
 - odpowiedź IGA;
 - odpowiedź EASI oraz EASI CFB;
 - poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB;
 - poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt;
 - stężenie TARC;
 - profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano wyników dla grup stosujących w fazie indukcji LEB 250 mg Q4W oraz w fazie podtrzymania LEB 250 mg Q2W u chorych z odpowiedzią na leczenie (niezgodnej z określoną w *ChPL Ebglyss*®).
- nie ekstrahowano bardzo szczegółowych wyników bezpieczeństwa przedstawionych w suplemencie do publikacji, gdyż stanowiły one jedynie uzupełnienie do kluczowych wyników przedstawionych w głównym tekście publikacji;
- punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki.

*na podstawie protokołu do badania

**wiek (w latach) obliczono w dniu wyrażenia świadomej zgody. Data urodzenia dorosłych chorych została przypisana jako 1 lipca w zgłoszonym roku urodzenia. Data urodzenia młodzieży została przypisana jako 15. dzień w zgłoszonym miesiącu urodzenia

^w publikacji podano, iż 1 chory został uznany za utraconego z powodu nie pojawienia się na wizycie kontrolnej. Nie podano jednakże czy należy uwzględnić tego chorego w powyższych danych demograficznych. W związku z powyższym przedstawiono własne przeliczenie wartości procentowych dla pełnej liczby chorych w grupie; N=32

14.7.2. Badania pierwotne dla monoterapii

14.7.2.1. ADvocate-1

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

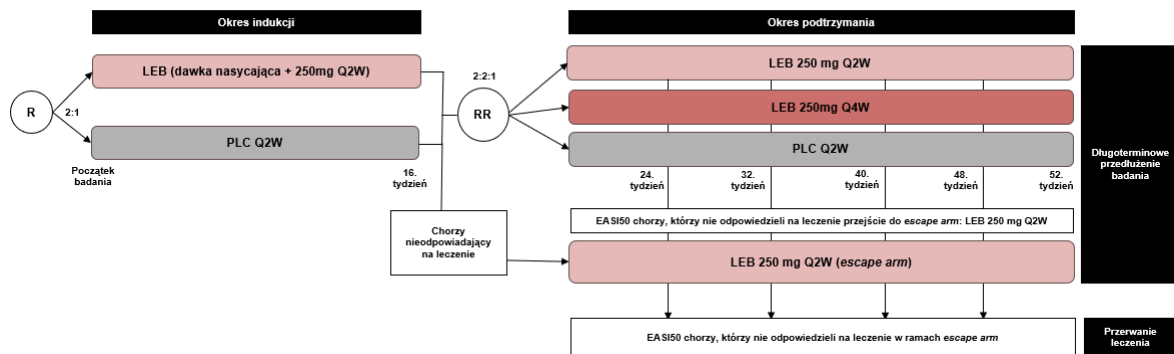
METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III
W badaniu chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB w sposób otwarty po zakończeniu wizyty w 16. tygodniu i okresu wyflukiwania dla ogólnoustrojowych leków ratunkowych.

Po ukończeniu 16 tyg. chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie przeszli do okresu przedłużenia, natomiast po zakończeniu okresu przedłużenia, chorzy mogli zostać zakwalifikowani do długoterminowego, trwającego przedłużenia badania.

Badanie ADvocate-1 było badaniem bliźniaczym do badania ADvocate-2

Poniżej przedstawiono schemat badania ADvocate-1 (dla okresu indukcji oraz okresu przedłużenia)



Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR 2023

Identyfikator badania: NCT04146363;

Opis metody randomizacji: tak, podczas wizyty początkowej (dzień 1) chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy lebrykizumabu (LEB) Q2W lub placebo (PLC) Q2W. Randomizację przeprowadzono przy użyciu elektronicznego systemu przechwytywania danych, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego (Stany Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata), grupy wiekowej (młodzież vs. dorośli) i stopnia zaawansowania choroby (wynik IGA 3 vs. 4).

Po 16 tyg. leczenia chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (EASI 75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego), ponownie poddano randomizacji przy użyciu systemu EDC w stosunku 2:2:1 do otrzymywania LEB Q2W, LEB Q4W lub PLC Q2W (grupa LEB→PLC).

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: sponsor, badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy, pozostawali zaślepieni na przydział leczenia, a integralność zaślepienia była utrzymywana przez cały czas trwania badania.

Aby zachować zaślepienie, LEB i PLC były nieodróżnialne od siebie, a wszyscy chorzy otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć, niezależnie od ich przydziału do leczenia;

Opis utraty chorych z badania:

Okres indukcji (0-16 tyg.)

utracono łącznie 41 (9,7%) z 424 chorych włączonych do badania, w tym:

- z grupy LEB Q2W, 20 (7,1%) z 283 chorych: 6 (2,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 4 (1,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (1,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, po 2 (0,7%) chorych z powodu pandemii COVID-19, braku skuteczności leczenia i zdarzeń niepożądanych, 1 (0,4%) chorego z innych powodów. Dodatkowo spośród 263 chorych, którzy ukończyli 16 tyg. badania 106 (40,3%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy PLC Q2W, 21 (14,9%) z 141 chorych: 7 (5,0%) chorych z powodu utraty skuteczności, 6 (4,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 5 (3,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (0,7%) chorym z powodu pandemii COVID-19 i zdarzeń niepożądanych.

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

Dodatkowo spośród 120 chorych, którzy ukończyli 16 tyg. badania 96 (80,0%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;

Okres przedłużenia (16-52 tyg.)

utracono łącznie 16 (10,2%) z 157 chorych poddanych ponownej randomizacji, w tym:

- z grupy LEB Q2W, 8 (12,9%) z 62 chorych: 5 (8,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego oraz po 1 (1,6%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności oraz utraty z okresu obserwacji. Dodatkowo 6 (9,7%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy LEB Q4W, 5 (7,9%) z 63 chorych: 3 (4,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i po 1 (1,6%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji. Dodatkowo 4 (6,3%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy PLC Q2W (LEB→PLC), 3 (9,4%) z 32 chorych: 2 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i 1 (3,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji. Dodatkowo 7 (21,9%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;

Skala Jadad: 5/5;

RoB2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Dermira, spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 171 (Ameryka Północna, Europa, region Azji i Pacyfiku);

Okres obserwacji: 52 tyg. (16 tyg. okresu indukcji oraz 36 tyg. okresu przedłużonego);

Analiza statystyczna: dane dychotomiczne dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), natomiast dane ciągłe dotyczące skuteczności analizowano za pomocą analizy kowariancji za pomocą modelu ANCOVA. W obu przypadkach analizy zostały skorygowane o czynniki stratyfikujące tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).

Wykorzystano różne metody imputacji brakujących danych.

Wszystkie testy statystyczne były dwustronne i przeprowadzono je na poziomie istotności 0,05.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.2.1

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- dorośli w wieku ≥18 lat;
- młodzież w wieku od 12 do <18 lat, o masie ciała ≥40 kg;
- rozpoznanie umiarkowanego do ciężkiego AZS zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową;
- wynik EASI ≥16;
- wynik IGA ≥3;
- ≥10% BSA zajętej przez AZS podczas wizyty początkowej;
- w wywiadzie nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo lub leczenie miejscowe jest z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia;
- stabilna dawka nieleczniczego, miejscowego kremu nawilżającego stosowanego ≥2 razy dziennie przez ≥7 dni przed wizytą początkową;
- wypełnione elektroniczne dzienniki dotyczące świądu i utraty snu przez ≥4 z 7 dni poprzedzających randomizację;

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym³⁶: wyrażenie zgody na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji³⁷ w okresie leczenia i przez ≥ 18 tyg. po podaniu ostatniej dawki leczenia;
- mężczyźni aktywni seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji barierowej podczas badania i przez ≥ 18 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- chęć i zdolność przestrzegania wszystkich wizyt i procedur związanych z badaniem oraz wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- do okresu przedłużenia włączano chorych z odpowiedzią na leczenie (EASI75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego).

Kryteria wykluczenia:

- udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB;
- anafilaksja w wywiadzie zgodnie z kryteriami Sampsona;
- leczenie miejscowymi kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową;
- wcześniejsze leczenie dupilumabem lub tralokinumabem;
- leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową:
 - lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, MMF, IFN- γ , inhibitory JAK, AZA, MTX itp.);
 - fototerapią i fotochemioterapią (PUVA) w leczeniu AZS;
 - leczenie przed wizytą początkową;
 - badanym lekiem w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - lekami biologicznymi niszczącymi komórki B, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies.;
 - innymi lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli znane) lub 16 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni od wizyty początkowej;
 - regularne korzystanie z solarium (>2 wizyty tygodniowo) w czasie 4 tygodni od wizyty przesiewowej;
 - leczenie żywą (atenuowaną) szczepionką w czasie 12 tyg. od wizyty początkowej lub planowanej w trakcie badania;
- niekontrolowana przewlekła choroba, która może wymagać nagłego podania doustnych kortykosteroidów, np. współistniejąca ciężka niekontrolowana astma (zdefiniowana przez wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ lub w wywiadzie ≥ 2 zaostrzeń astmy w czasie ostatnich 12 mies. wymagających ogólnoustrojowego (doustnego i/lub pozajelitowego) leczenia kortykosteroidami lub hospitalizacji przez >24 godz.);
- aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwprwotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2 tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową (chorzy mogą zostać poddani ponownym badaniom przesiewowym po ustąpieniu zakażenia);
- dowody aktywnego ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby (zgodnie z definicją Departamentu Zdrowia i Usług Społecznych Centrów Kontroli i Zapobiegania Chorobom) lub znanej marskości wątroby;
- rozpoznane aktywne zakażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia;
- znana lub podejrzewana historia immunosupresji, w tym historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza i aspergiloza) pomimo ustąpienia zakażenia: lub niezwykle częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, według oceny badacza;

³⁶ definiowane jako kobieta po osiągnięciu wieku menarche, która nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (≥ 12 nieprzerwanych miesięcy braku miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie przeszła chirurgicznej sterylizacji (usunięcia jajników i/lub macicy)

³⁷ do wysoce skutecznych metod antykoncepcji należą: skojarzona (zawierająca estrogen i progestagen) antykoncepcja hormonalna (doustna, dopochwowa, transdermalna) związana z hamowaniem owulacji, antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestagen (doustna, iniekcyjna, w postaci implantu) związana z hamowaniem owulacji, wkładka wewnątrzmaciczna, wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony, obustronne zamknięcie jajowodów, partner poddany wazektomii lub abstynencja seksualna. Wiarygodność abstynencji seksualnej powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwykłego stylu życia chorej. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

- zakażenie wirusem HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych;
- jakiegokolwiek klinicznie istotne w opinii badacza wyniki badań laboratoryjnych z zakresu chemii, hematologii lub analizy moczu uzyskane podczas wizyty przesiewowej;
- obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym ziarniniak grzybiasty, w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, całkowicie wyleczonego i ustąpnego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów;
- poważne choroby współistniejące, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu. Jakiegokolwiek inny stan medyczny lub psychologiczny, który w opinii badacza może sugerować nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, może stanowić nieuzasadnione ryzyko dla badanego chorego z powodu jego udziału w tym badaniu klinicznym, może sprawić, że udział chorego będzie niewiarygodny lub może zakłócać ocenę badania;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety planujące zajść w ciążę lub karmić piersią podczas badania.

Dane demograficzne – okres indukcji

Parametr		LEB Q2W	PLC Q2W
Liczba chorych		283	141
Mężczyźni, n (%)		142 (50,2)	68 (48,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,1 (17,8)	34,2 (16,4)
Grupa wiekowa, n (%)	≥12 i <18 lat	37 (13,1)	18 (12,8)
	≥18 lat	246 (86,9)	123 (87,2)
Rasa*, n (%)	Biała	196 (69,3)	93 (66,0)
	Azjatycka	39 (13,8)	31 (22,0)
	Czarna/Afroamerykanie	33 (11,7)	16 (11,3)
	Inna	15 (5,3)	1 (0,7)
Region geograficzny, n (%)	USA	128 (45,2)	62 (44,0)
	UE	92 (32,5)	46 (32,6)
	Reszta świata	63 (22,3)	33 (23,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		77,0 (19,7)	79,0 (22,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,6 (5,8)	27,8 (7,2)
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		144 (50,9)	85 (60,3)
Czas od wystąpienia AZS, średnia (SD) [lata]		22,0 (14,9)	23,8 (15,4)
Wynik IGA, n (%)	3	170 (60,1)	83 (58,9)
	4	113 (39,9)	58 (41,1)
Wynik EASI, średnia (SD)		28,8 (11,3)	31,0 (12,9)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)		7,2 (1,9)	7,3 (1,7)
Wynik w skali utraty snu, średnia (SD)		2,3 (1,0)	2,3 (1,0)
BSA, średnia (SD) [%]		45,3 (22,5)	47,8 (23,9)
Wynik DLQI, średnia (SD)		15,3 (7,4)	15,7 (7,2)
Wynik CDLQI, średnia (SD)^		12,3 (6,7)/ N=29	15,7 (7,0)/ N=13
Wynik POEM, średnia (SD)^		20,9 (5,9)	20,5 (6,3)

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)				
Dane demograficzne – okres przedłużenia				
Parametr		LEB Q2W	LEB Q4W	PLC Q2W (LEB→PLC)
Liczba chorych		62	63	32
Mężczyźni, n (%)		34 (54,8)	25 (39,7)	11 (34,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,3 (17,9)	34,4 (17,4)	33,0 (16,6)
Grupa wiekowa, n (%)	≥12 i <18 lat	7 (11,3)	10 (15,9)	3 (9,4)
	≥18 lat	55 (88,7)	53 (84,1)	29 (90,6)
Rasa**, n (%)	Biała	47 (75,8)	49 (77,8)	19 (59,4)
	Azjatycka	5 (8,1)	5 (7,9)	6 (18,8)
	Czarna/Afroamerykanie	5 (8,1)	8 (12,7)	5 (15,6)
Region geograficzny, n (%)	USA	27 (43,5)	31 (49,2)	14 (43,8)
	Europa	24 (38,7)	22 (34,9)	11 (34,4)
	Reszta świata	11 (17,7)	10 (15,9)	7 (21,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		77,7 (19,8)	73,7 (19,3)	71,5 (16,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]		26,7 (6,0)	25,8 (6,0)	24,9 (4,2)
Czas od wystąpienia AZS, średnia (SD) [lata]		22,7 (14,8)	22,8 (14,3)	20,7 (12,6)
Wynik IGA w tyg. 0, n (%)	3	38 (61,3)	40 (63,5)	20 (62,5)
	4	24 (38,7)	23 (36,5)	12 (37,5)
Wynik EASI w tyg. 0, średnia (SD)		30,0 (11,9)	28,9 (12,7)	27,6 (10,7)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w ty. 0, średnia (SD)		7,4 (1,7)	7,0 (2,1)	7,6 (1,9)
Wynik NRS ≥4 w tyg. 0, n (%)		58 (93,5) ³⁸	58 (92,1) ³⁹	30 (93,8)
Wynik w skali utraty snu w tyg. 0, średnia (SD)		2,5 (0,8)	2,1 (1,1)	2,4 (1,2)
BSA w tyg. 0, średnia (SD) [%]		45,4 (20,0)	45,9 (23,4)	40,4 (24,3)
Wynik POEM w tyg. 0, średnia (SD)		21,3 (5,4)	20,3 (5,8)	20,8 (5,9)
Wynik DLQI w tyg. 0, średnia (SD)		15,4 (7,3)/N=52	13,9 (7,9)/N=55	15,5 (7,3)/N=27
Wynik IGA w tyg. 16, n (%)	0	16 (25,8)	12 (19,0)	6 (18,8)
	1	29 (46,8)	33 (52,4)	18 (56,3)
	>1	17 (27,4)	18 (28,6)	8 (25,0)
Wynik EASI w tyg. 16	Ogółem, średnia (SD)	2,2 (2,7)	2,3 (2,6)	2,0 (1,9)
	EASI75, n (%)	62 (100,0)	63 (100,0)	32 (100,0)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w tyg. 16, średnia (SD)		2,6 (2,1)	2,8 (2,2)	3,2 (2,4)

³⁸ W publikacji podano 96,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

³⁹ W publikacji podano 93,5%, przyczyna rozbieżności nieznana

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)			
Wynik NRS ≥ 4 w tyg. 16, n (%)	15 (24,2) ⁴⁰	15 (23,8) ⁴¹	12 (37,5) ⁴²
Wynik w skali utraty snu w tyg. 16, średnia (SD)	0,8 (0,9)	0,7 (0,9)	0,8 (0,9)
BSA w tyg. 16, średnia (SD) [%]	4,7 (6,1)	5,9 (7,9)	4,4 (4,2)
Wynik POEM w tyg. 16, średnia (SD)	7,6 (5,5)	8,2 (6,0)	7,6 (6,1)
Wynik DLQI w tyg. 16, średnia (SD)	3,6 (4,1)	3,5 (3,4)	4,4 (3,8)
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
<u>Okres indukcji</u>			
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu). Chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB w sposób otwarty po zakończeniu wizyty w 16. tyg. i okresu wypłukiwania dla ogólnoustrojowych leków ratunkowych.			
<u>Okres podtrzymania</u>			
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W lub LEB s.c. w dawce 250 mg Q4W.			
Chorzy, którzy nie utrzymali akceptowalnej odpowiedzi w postaci co najmniej EASI50 kwalifikowali się do grupy „escape arm”			
Leczenie wspomagające:			
<u>Okres indukcji</u>			
Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe. Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB.			
<u>Okres podtrzymania</u>			
Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.			
Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg. oraz dla 2. i 4. tygodnia w przypadku punktów testowanych hierarchicznie): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; ○ poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt oraz DLQI CFB; ○ poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; ○ POEM CFB; ○ PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); ○ EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index); ○ profil bezpieczeństwa. • w ramach fazy podtrzymania (dla 52 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa wyniku NRS-P o ≥ 3 pkt oraz NRS-P CFB; 			

⁴⁰ W publikacji podano 25,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴¹ W publikacji podano 24,6%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴² W publikacji podano 38,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

ADvocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024,, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

- o poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt;
- o poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB;
- o POEM (wynik końcowy oraz poprawa);
- o profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano wyników dla grup stosujących w fazie podtrzymania LEB w dawce niezgodnej z określoną w ChPL Ebglyss®, tj. LEB 250 mg Q2W u chorych z odpowiedzią na leczenie;
- nie ekstrahowano wyników dla pojedynczych przypadków (opisanych w publikacji Simpson 2024);
- nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa dla całego okresu obserwacji, tj. w tygodniach 0.-52., z uwagi na zmianę dawkowania i ponowną randomizację w 16. tygodniu.

* rasa została zgłoszona przez chorego. Kategoria "inne" obejmowała Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, wielorasowość, inne rasy i brak danych. Kategorie rasowe, które zostały użyte w tym badaniu, były zgodne z kategoriami rasowymi amerykańskiego spisu powszechnego U.S. Census

** dodatkowo zgłaszano rasy: Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski, rdzenny mieszkaniec Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, wielorasowość i inne rasy

^na podstawie Simpson 2024

14.7.2.2. ADvocate-2

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

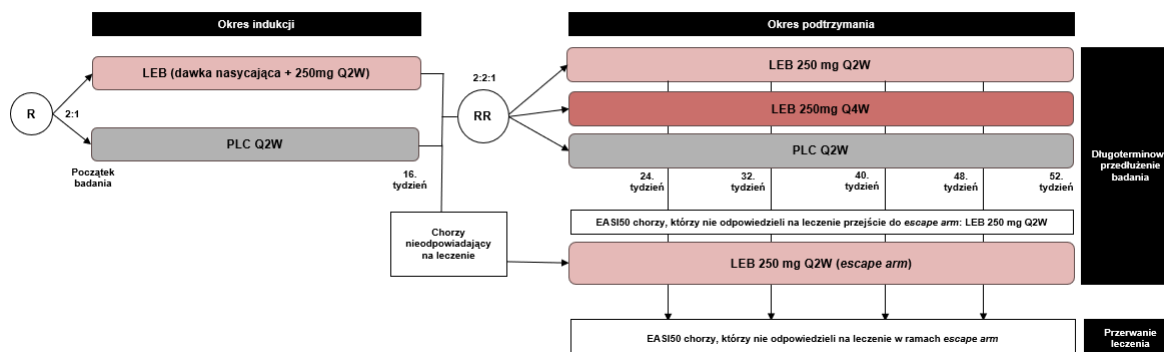
METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkiem, fazy III
W badaniu chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB w sposób otwarty po zakończeniu wizyty w 16. tygodniu i okresu wypłukiwania dla ogólnoustrojowych leków ratunkowych.

Po ukończeniu 16 tyg. chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie przeszli do okresu przedłużenia, natomiast po zakończeniu okresu przedłużenia, chorzy mogli zostać zakwalifikowani do długoterminowego, trwającego przedłużenia badania

Badanie ADvocate-2 było badaniem bliźniaczym do badania ADvocate-1

Poniżej przedstawiono schemat badania ADvocate-2 (dla okresu indukcji oraz okresu przedłużenia)



Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR 2023

Identyfikator badania: NCT04178967;

Opis metody randomizacji: tak, podczas wizyty początkowej (dzień 1) chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy lebrykizumabu (LEB) Q2W lub placebo (PLC) Q2W. Randomizację przeprowadzono przy użyciu elektronicznego systemu przechwytywania danych, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego (Stany Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata), grupy wiekowej (młodzi vs. dorośli) i stopnia zaawansowania choroby (wynik IGA 3 vs. 4).

Po 16 tyg. leczenia chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (EASI 75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego), ponownie poddano randomizacji przy użyciu systemu EDC w stosunku 2:2:1 do otrzymywania LEB Q2W, LEB Q4W lub PLC Q2W (grupa LEB→PLC);

Advocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: sponsor, badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy, pozostawali zaślepieni na przydział leczenia, a integralność zaślepienia była utrzymywana przez cały czas trwania badania.

Aby zachować zaślepienie, LEB i PLC były nieodróżnialne od siebie, a wszyscy chorzy otrzymali taką samą liczbę wstrzyknieć, niezależnie od ich przydziału do leczenia;

Opis utraty chorych z badania:

Okres indukcji (0-16 tyg.)

utracono łącznie 38 (8,9%) z 427 chorych włączonych do badania, w tym:

- z grupy LEB Q2W, 22 (7,8%) z 281 chorych: po 6 (2,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania i zdarzeń niepożądanych, po 4 (1,4%) chorych z powodu pandemii COVID-19 i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, po 1 (0,4%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, i innych powodów. Dodatkowo spośród 259 chorych, którzy ukończyli 16 tyg. badania 125 (48,3%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy PLC Q2W, 16 (11,0%) z 146 chorych: 5 (3,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, po 4 (2,7%) chorych z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych, 2 (1,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,7%) chorego z powodu pandemii COVID-19. Dodatkowo spośród 130 chorych, którzy ukończyli 16 tyg. badania 108 (83,1%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;

Okres przedłużenia (16-52 tyg.)

utracono łącznie 10 (7,5%) z 134 chorych poddanych ponownej randomizacji, w tym:

- z grupy LEB Q2W, 4 (7,8%) z 51 chorych: 3 (5,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego oraz 1 (2,0%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo 6 (11,8%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;
- z grupy LEB Q4W, 3 (5,5%) z 55 chorych: 2 (3,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,8%) chorego z powodu decyzji lekarza. Dodatkowo 1 (1,8%) chory przeszedł do ramienia „escape arm”;
- z grupy PLC Q2W (LEB→PLC), 3 (10,7%) z 28 chorych: po 1 (3,6%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia. Dodatkowo 3 (10,7%) chorych przeszło do ramienia „escape arm”;

Skala Jadad: 5/5;

RoB2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono na populacji mITT. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 18 chorych z 1 ośrodka, którzy nie spełniali kryterium kwalifikacyjnego dotyczącego umiarkowanego do ciężkiego AZS;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Dermira, spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 171 (Ameryka Północna, Europa, region Azji i Pacyfiku);

Okres obserwacji: 52 tyg. (16 tyg. okresu indukcji oraz 36 tyg. okresu przedłużonego);

Analiza statystyczna: dane dychotomiczne dotyczące skuteczności analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), natomiast dane ciągle dotyczące skuteczności analizowano za pomocą analizy kowariancji za pomocą modelu ANCOVA. W obu przypadkach analizy zostały skorygowane o czynniki stratyfikujące tj. region geograficzny (Stany Zjednoczone vs Europa vs reszta świata), wiek (młodzież <18 r.ż. vs dorośli ≥18 r.ż.) oraz stopień nasilenia choroby wg IGA (3 vs 4).

Wykorzystano różne metody imputacji brakujących danych.

Wszystkie testy statystyczne były dwustronne i przeprowadzono je na poziomie istotności 0,05.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.2.1

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- dorośli w wieku ≥18 lat;
- młodzież w wieku od 12 do <18 lat, o masie ciała ≥40 kg;
- rozpoznanie umiarkowanego do ciężkiego AZS zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową;
- wynik EASI ≥16;

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

- wynik IGA ≥ 3 ;
- $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS podczas wizyty początkowej;
- w wywiadzie nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo lub leczenie miejscowe jest z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia;
- stabilna dawka nieleczniczego, miejscowego kremu nawilżającego stosowanego ≥ 2 razy dziennie przez ≥ 7 dni przed wizytą początkową;
- wypełnione elektroniczne dzienniki dotyczące świądu i utraty snu przez co najmniej 4 z 7 dni poprzedzających randomizację;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym⁴³: wyrażenie zgody na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji⁴⁴ w okresie leczenia i przez ≥ 18 tyg. po podaniu ostatniej dawki leczenia;
- mężczyźni aktywnie seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji barierowej podczas badania i przez ≥ 18 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- chęć i zdolność przestrzegania wszystkich wizyt i procedur związanych z badaniem oraz wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- do okresu przedłużenia włączano chorych z odpowiedzią na leczenie (EASI75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego).

Kryteria wykluczenia:

- udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB;
- anafilaksja w wywiadzie zgodnie z kryteriami Sampsona;
- leczenie miejscowymi kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową;
- wcześniejsze leczenie dupilumabem lub tralokinumabem;
- leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową:
 - lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, MMF, IFN- γ , inhibitory JAK, AZA, MTX itp.);
 - fototerapią i fotochemioterapią (PUVA) w leczeniu AZS;
 - leczenie przed wizytą początkową:
 - badanym lekiem w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - lekami biologicznymi niszczącymi komórki B, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies.;
 - innymi lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli znane) lub 16 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni od wizyty początkowej;
 - regularne korzystanie z solarium (>2 wizyty tygodniowo) w czasie 4 tygodni od wizyty przesiewowej;
 - leczenie żywą (atenuowaną) szczepionką w czasie 12 tyg. od wizyty początkowej lub planowanej w trakcie badania;
- niekontrolowana przewlekła choroba, która może wymagać nagłego podania doustnych kortykosteroidów, np. współistniejąca ciężka niekontrolowana astma (zdefiniowana przez wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ lub w wywiadzie ≥ 2 zaostrzeń astmy w czasie ostatnich 12 mies. wymagających ogólnoustrojowego (doustnego i/lub pozajelitowego) leczenia kortykosteroidami lub hospitalizacji przez >24 godz.);
- aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwprzetrwotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2

⁴³ definiowane jako kobieta po osiągnięciu wieku menarche, która nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (≥ 12 nieprzerwanych miesięcy braku miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie przeszła chirurgicznej sterylizacji (usunięcia jajników i/lub macicy)

⁴⁴ do wysoce skutecznych metod antykoncepcji należą: skojarzona (zawierająca estrogen i progestagen) antykoncepcja hormonalna (doustna, dopochwowa, transdermalna) związana z hamowaniem owulacji, antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestagen (doustna, iniekcyjna, w postaci implantu) związana z hamowaniem owulacji, wkładka wewnątrzmaciczna, wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony, obustronne zamknięcie jajowodów, partner poddany wazektomii lub abstynencja seksualna. Wiarygodność abstynencji seksualnej powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwykłego stylu życia chorej. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową (chorzy mogą zostać poddani ponownym badaniom przesiewowym po ustąpieniu zakażenia);

- dowody aktywnego ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby (zgodnie z definicją Departamentu Zdrowia i Usług Społecznych Centrów Kontroli i Zapobiegania Chorobom) lub znanej marskości wątroby;
- rozpoznane aktywne zarażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia;
- znana lub podejrzewana historia immunosupresji, w tym historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza i aspergiloza) pomimo ustąpienia zakażenia: lub niezwykle częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, według oceny badacza;
- zakażenie wirusem HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych;
- jakiegokolwiek klinicznie istotne w opinii badacza wyniki badań laboratoryjnych z zakresu chemii, hematologii lub analizy moczu uzyskane podczas wizyty przesiewowej;
- obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym ziarniniak grzybiasty, w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, całkowicie wyleczonego i ustąpionego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów;
- poważne choroby współistniejące, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu. Jakiegokolwiek inny stan medyczny lub psychologiczny, który w opinii badacza może sugerować nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, może stanowić nieuzasadnione ryzyko dla badanego chorego z powodu jego udziału w tym badaniu klinicznym, może sprawić, że udział chorego będzie niewiarygodny lub może zakłócać ocenę badania;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety planujące zajść w ciążę lub karmić piersią podczas badania.

Dane demograficzne – okres indukcji

Parametr		LEB 250 mg Q2W	PLC Q2W
Liczba chorych		281	146
Mężczyźni, n (%)		145 (51,6)	71 (48,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,6 (16,8)	35,3 (17,2)
Grupa wiekowa, n (%)	12 - <18 lat	30 (10,7)	17 (11,6)
	≥18 lat	251 (89,3)	129 (88,4)
Rasa*, n (%)	Biała	168 (59,8)	85 (58,2)
	Azjatycka	78 (27,8)	44 (30,1)
	Czarna	25 (8,9)	10 (6,8)
	Inna	10 (3,6)	7 (4,8)
Region geograficzny, n (%)	USA	107 (38,1)	60 (41,1)
	Europa	76 (27,0)	38 (26,0)
	Reszta świata	98 (34,9)	48 (32,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,7 (20,5)	76,0 (21,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,7 (6,6)	26,3 (6,3)
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		156 (55,5)	81 (55,5)
Czas od wystąpienia AZS, średnia (SD) [lata]		20,8 (15,2)	20,1 (14,1)
Wynik IGA, n (%)	3	175 (62,3)	95 (65,1)
	4	106 (37,7)	51 (34,9)
Wynik EASI, średnia (SD)		29,7 (12,0)	29,6 (10,8)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)		7,1 (1,9)	7,2 (1,9)

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)				
Wynik w skali utraty snu, średnia (SD)		2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	
BSA, średnia (SD) [%]		46,1 (22,6)	46,0 (21,1)	
Wynik DLQI, średnia (SD)		15,4 (7,0)	15,9 (7,6)	
Wynik CDLQI, średnia (SD)^		12,8 (6,5)/N=23	12,7 (5,9)/N=11	
Wynik POEM, średnia (SD)^		20,4 (5,6)	21,4 (5,6)	
Dane demograficzne – okres przedłużenia				
Parametr		LEB 250 mg Q2W	LEB 250 mg Q4W	PLC Q2W (LEB→PLC)
Liczba chorych		51	55	28
Mężczyźni, n (%)		26 (51,0)	24 (43,6)	13 (46,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		34,5 (15,9)	37,5 (17,2)	34,7 (16,8)
Grupa wiekowa, n (%)	12 - <18 lat	6 (11,8)	7 (12,7)	5 (17,9)
	≥18 lat	45 (88,2)	48 (87,3)	23 (82,1)
Rasa**, n (%)	Biała	33 (64,7)	37 (67,3)	14 (50,0)
	Azjatycka	14 (27,5)	12 (21,8)	9 (32,1)
	Czarna/Afroamerykanie	4 (7,8)	4 (7,3)	3 (10,7)
Region geograficzny, n (%)	USA	17 (33,3)	20 (36,4)	8 (28,6)
	Europa	16 (31,4)	16 (29,1)	7 (25,0)
	Reszta świata	18 (35,3)	19 (34,5)	13 (46,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		74,4 (25,0)	75,6 (18,2)	74,1 (18,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,8 (7,8)	26,6 (5,7)	25,8 (5,4)
Czas od wystąpienia AZS, średnia (SD) [lata]		20,5 (13,6)	22,4 (15,5)	20,1 (17,4)
Wynik IGA w tyg. 0, n (%)	3	32 (62,7)	38 (69,1)	17 (60,7)
	4	19 (37,3)	17 (30,9)	11 (39,3)
Wynik EASI w tyg. 0, średnia (SD)		29,0 (9,5)	28,7 (12,6)	30,3 (11,8)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w ty. 0, średnia (SD)		7,0 (1,7)	6,9 (2,1)	7,3 (1,7)
Wynik NRS ≥4 w tyg. 0, n (%)		50 (98,0)	49 (89,1) ⁴⁵	27 (96,4) ⁴⁶
Wynik w skali utraty snu w tyg. 0, średnia (SD)		2,1 (0,8)	2,1 (0,9)	2,3 (1,1)
BSA w tyg. 0, średnia (SD) [%]		45,2 (21,4)	41,6 (23,1)	45,8 (20,0)
Wynik POEM w tyg. 0, średnia (SD)		20,7 (4,4)	19,4 (5,8)	21,5 (4,5)
Wynik DLQI w tyg. 0, średnia (SD)		14,4 (6,3)/N=39	15,6 (6,7)/N=39	14,9 (8,0)/N=23
Wynik IGA w tyg. 16, n (%)	0	10 (19,6)	11 (20,0)	5 (17,9)
	1	22 (43,1)	23 (41,8)	11 (39,3)

⁴⁵ W publikacji podano 90,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁶ W publikacji podano 100,0%, przyczyna rozbieżności nieznana

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)				
	>1	19 (37,3)	21 (38,2)	12 (42,9)
Wynik EASI w tyg. 16	Ogółem, średnia (SD)	2,9 (2,5)	2,5 (2,3)	2,7 (2,4)
	EASI75, n (%)	51 (100,0)	55 (100,0)	28 (100,0)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS) w ty. 16, średnia (SD)		3,1 (2,3)	2,5 (2,0)	3,5 (2,4)
Wynik NRS ≥ 4 w tyg. 16, n (%)		17 (33,3) ⁴⁷	9 (16,4) ⁴⁸	12 (42,9) ⁴⁹
Wynik w skali utraty snu w tyg. 16, średnia (SD)		0,7 (0,9)	0,6 (0,7)	0,9 (1,0)
BSA w tyg. 16, średnia (SD) [%]		6,5 (7,1)	5,5 (5,7)	5,4 (7,0)
Wynik POEM w tyg. 16, średnia (SD)		9,5 (7,0)	7,2 (5,1)	10,7 (8,7)
Wynik DLQI w tyg. 16, średnia (SD)		5,1 (5,0)	3,5 (3,6)	5,6 (5,0)
INTERWENCJA				
Interwencja badana:				
<u>Okres indukcji</u>				
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu). Chorzy, którzy otrzymali terapię ratunkową, kwalifikowali się do grupy „escape arm”, w której otrzymywali LEB w sposób otwarty po zakończeniu wizyty w 16. tyg. i okresu wypłukiwania dla ogólnoustrojowych leków ratunkowych.				
<u>Okres podtrzymania</u>				
LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W lub LEB s.c. w dawce 250 mg Q4W. Chorzy, którzy nie utrzymali akceptowalnej odpowiedzi w postaci co najmniej EASI50 kwalifikowali się do grupy „escape arm”				
Leczenie wspomagające:				
<u>Okres indukcji</u>				
Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe. Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB.				
<u>Okres podtrzymania</u>				
Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.				
Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg. oraz dla 2. i 4. tygodnia w przypadku punktów testowanych hierarchicznie): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; ○ poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt oraz DLQI CFB; ○ poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; 				

⁴⁷ W publikacji podano 34,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁸ W publikacji podano 17,0%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁹ W publikacji podano 44,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

ADvocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)

- POEM CFB;
- PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji);
- EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index);
- profil bezpieczeństwa.
- w ramach fazy podtrzymania (dla 52 tyg.):
 - odpowiedź IGA;
 - odpowiedź EASI oraz EASI CFB;
 - poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa wyniku NRS-P o ≥ 3 pkt oraz NRS-P CFB;
 - poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt;
 - poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB;
 - POEM (wynik końcowy oraz poprawa);
 - profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano wyników dla grup stosujących w fazie podtrzymania LEB w dawce niezgodnej z określoną w *ChPL Ebglyss®*, tj. LEB 250 mg Q2W u chorych z odpowiedzią na leczenie;
- nie ekstrahowano wyników dla pojedynczych przypadków (opisanych w publikacji *Simpson 2024*);
- nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa dla całego okresu obserwacji, tj. w tygodniach 0.-52., z uwagi na zmianę dawkowania i ponowną randomizację w 16. tygodniu.

* rasa została zgłoszona przez chorego. Kategoria "inne" obejmowała Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, wielorasowość, inne rasy i brak danych. Kategorie rasowe, które zostały użyte w tym badaniu, były zgodne z kategoriami rasowymi amerykańskiego spisu powszechnego *U.S. Census*

** dodatkowo zgłaszano rasy: Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski, rdzenny mieszkaniec Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, wielorasowość i inne ras

^na podstawie *Simpson 2024*

14.7.2.3. KGAF

KGAF (Guttman-Yassky 2020)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy IIb

Po zakończeniu 16 tyg. leczenia, chorzy mogli przejść do okresu obserwacji bezpieczeństwa trwającego kolejne 16 tyg.

Identyfikator badania: NCT03443024;

Opis metody randomizacji: tak, chorzy kolejno otrzymywali numer podczas badania przesiewowego przypisany za pośrednictwem *iMedidataRave*. Po okresie przesiewowym nieprzekraczającym 30 dni i po potwierdzeniu spełnienia kryteriów włączenia w 1. dniu badania, numery przesiewowe wprowadzono do interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi, a chorych randomizowano w stosunku 3:3:3:2 do grup LEB 125 mg Q4W, LEB 250 mg Q4W, LEB 250 Q2W lub PLC Q2W;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: sponsor, badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia, a zaślepienia integralność była utrzymywana przez cały czas trwania badania.

Zaślepienie, kodowane zestawy z badanym lekiem w ampułkostrzykawkach i pudełkach maskowały przydziały do leczenia;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 79 (28,2%) z 280 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy LEB 125 mg Q4W 15 (20,5%) z 73 chorych: po 6 (8,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego i utraty z okresu obserwacji, 2 (2,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,4%) choreg z innych powodów;
- z grupy LEB 250 mg Q4W 18 (22,5%) z 80 chorych: 7 (8,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 5 (6,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (3,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,5%) chorych z powodu decyzji lekarza, 1 (1,3%) chorego z innych powodów;
- z grupy LEB 250 Q2W 17 (22,7%) z 75 chorych: 8 (10,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 6 (8,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (4,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;

KGAF (Guttman-Yassky 2020)

- z grupy PLC Q2W 29 (55,8%) z 52 chorych: 20 (38,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 4 (7,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (3,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (1,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, ciąży i decyzji lekarza;

Skala Jadad: 5/5;

RoB2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, obejmującej wszystkich chorych którzy zostali zrandomizowani i otrzymali badany lek niezależnie od zastosowanego leczenia ratunkowego.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Dermira, Inc.;

Liczba ośrodków: 57 (USA);

Okres obserwacji: 16 tyg.;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano za pomocą analizy kowariancji z czynnikiem grupy leczonej i odpowiadającym wyjściowym wskaźnikiem EASI jako współzmienną. Dychotomiczne drugorzędowe punkty końcowe, analizowano za pomocą metody Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Dane brakujące imputowano za pomocą metody MCMC-MI.

Wszystkie testy statystyczne były dwustronne i przeprowadzono je na poziomie istotności 0,05.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.2.2

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- umiarkowane do ciężkiego AZS;
- wynik EASI ≥ 16 ;
- wynik IGA ≥ 3 ;
- $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS;
- przewlekłe AZS trwające co najmniej 1 rok;
- chorzy u których, leczenie miejscowe było nieodpowiednie lub niewskazane;

Kryteria wykluczenia:

- anafilaksja w wywiadzie;
- udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB;
- leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową:
 - lekami immunosupresyjnymi/ immunomodulującymi (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, MMF, interferon- γ , inhibitory JAK, AZA, MTX itp.);
 - fototerapią i PUVA w leczeniu AZS;
 - leczenie TCS lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową;
 - leczenie:
 - badanym lekiem biologicznym w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - dupilumabem w czasie 3 mies. przed wizytą początkową;
 - lekami biologicznymi zubożającymi komórki, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies. przed wizytą początkową;
 - lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tyg. przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni przed wizytą początkową;
 - regularne korzystanie z solarium (>2 wizyty w tygodniu) w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową;
 - przyjęcie żywej (atenuowanej) szczepionki w czasie 12 tyg. przed wizytą początkową;
- czynne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwpasożytniczymi, przeciwprwotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2 tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową (chorzy mogą zostać ponownie przebadani po ustąpieniu zakażenia);
- znana lub podejrzewana historia immunosupresji, w tym historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydiodiomikoza, pneumocystoza i aspergiloza) lub niezwykle częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, zgodnie z oceną badacza;

KGAF (Guttman-Yassky 2020)

- zakażenie HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych;
- dodatni wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C podczas wizyty przesiewowej;
- jakiegokolwiek klinicznie istotne wyniki badań laboratoryjnych z zakresu chemii, hematologii lub badań moczu uzyskanych podczas wizyty przesiewowej w opinii badacza;
- obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, całkowicie wyleczonego nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry;
- choroby współistniejące o ciężkim nasileniu, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu; wszelkie inne schorzenia medyczne lub psychologiczne (w tym nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych), które w opinii badacza mogą sugerować nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, mogą stanowić nieuzasadnione ryzyko dla chorego, mogą sprawić, że udział chorego będzie niewiarygodny lub mogą zakłócać ocenę badania;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety planujące zajść w ciążę lub karmić piersią podczas badania;
- kobiety w wieku rozrodczym⁵⁰, które są aktywne seksualnie i nie chcą stosować odpowiedniej kontroli urodzeń⁵¹.

Dane demograficzne

Parametr	LEB 125 mg Q4W	LEB 250 mg Q4W	Grupa badana LEB 250 mg Q2W	Grupa kontrolna PLC Q2W
Liczba chorych	73	80	75	52
Mężczyźni, n (%)	27 (37,0)	33 (41,3)	26 (34,7)	28 (53,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (16,5)	40,2 (17,9)	38,9 (17,4)	42,2 (18,2)
Rasa, n (%)	Biała	37 (50,7)	42 (52,5)	26 (50,0)
	Azjatycka	8 (11,0)	7 (8,8)	6 (8,0)
	Czarna/Afroamerykanie	26 (35,6)	28 (35,0)	23 (30,7)
	Indianie amerykańscy lub pochodzący z Alaski	1 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,3)
	Wielorasowość lub inna rasa	1 (1,4)	2 (2,5)	5 (6,7)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	14 (19,2)	11 (13,8)	12 (16,0)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	59 (80,8)	69 (86,3)	47 (90,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	30,1 (7,7)	29,2 (6,9)	28,1 (6,4)	29,7 (8,0)

⁵⁰ za kobiety niebędące w wieku rozrodczym uważa się następujące osoby: kobiety w okresie menopauzy, definiowanej jako ≥ 12 kolejnych miesięcy bez miesiączki (stężenie hormonu folikulotropowego ≥ 25 mJ/ml); kobiety sterylizowane chirurgicznie (histerektomia w wywiadzie, obustronna ooforektomia lub obustronne podwiązanie jajowodów)

⁵¹ definiowanej jako zgoda na konsekwentne stosowanie skutecznej i akceptowanej metody antykoncepcji (powstrzymanie się od współżycia, doustne/implantowane/wstrzykiwane/przezskórne hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładka wewnątrzmaciczna, antykoncepcja dwuskładnikowa (tj. prezerwatywa + diafragma), partner tej samej płci lub partner płci męskiej poddany wazektomii) przez cały czas trwania badania i przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku

KGAF (Guttman-Yassky 2020)				
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	22,8 (15,4)	23,3 (16,7) /N=79	22,1 (17,2)	24,4 (17,4)
Wcześniejsze stosowanie dupilumabu, n (%)	4 (5,5)	3 (3,8)	5 (6,7)	4 (7,7)
Wynik IGA, n (%)	3	43 (58,9)	54 (67,5)	53 (70,7)
	4	30 (41,1)	26 (32,5)	22 (29,3)
Wynik EASI, średnia (SD)	29,9 (13,5)	26,2 (10,1)	25,5 (11,2)	28,9 (11,8)
Wynik oceny świądu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)	7,6 (2,0)/N=68	7,1 (2,4) /N=77	7,6 (1,9) /N=69	7,4 (2,4) /N=49
Wynik utraty snu w skali numerycznej (NRS), średnia (SD)	2,1 (1,0)/N=68	2,0 (1,2) /N=77	2,2 (1,2) /N=70	1,8 (1,2) /N=49
BSA, średnia (SD) [%]	45,5 (24,5)	41,1 (20,9)	39,4 (21,5)	46,5 (22,7)
Całkowity wynik POEM, średnia (SD)	21,5 (5,7) /N=72	19,9 (6,7)	20,4 (5,7)	19,4 (6,8)
Wynik DLQI, średnia (SD)	14,5 (7,1) /N=72	14,2 (7,7)	14,1 (6,9)	14,1 (7,1)
INTERWENCJA				
<p>Badany lek mógł ogrzać się do temperatury pokojowej przed podaniem, lecz nie pozostawał w temperaturze pokojowej przez >4 godz. i mógł być wstrzykiwany w brzuch, ramię lub udo. Zastrzyki podawane podczas jednej wizyty miały być podawane w ten sam obszar (mogą być podawane w różne obszary w tygodniu 0. i tygodniu 2., gdzie miały miejsce 4 zastrzyki/wizytę) w odstępach ≥ 10 cm od siebie i, jeśli to możliwe, nie podawane przez zmienioną chorobowo skórę. Chorzy otrzymywali wszystkie zastrzyki w klinice.</p> <p>Interwencja badana: LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu).</p> <p>W ramach badania chorzy mogli otrzymywać również LEB w dawce 125 mg Q4W (z dawką nasycającą 250 mg na początku badania) oraz LEB w dawce 250 mg Q4W (z dawką nasycającą 500 mg na początku badania);</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy byli zobowiązani do stosowania dostępnego bez recepty kremu nawilżającego przez ≥ 7 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów występujących chorych. Miejscowe leczenie ratunkowe kortykosteroidami uznano za preferowane przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym. Chorzy wymagający TCS mogli pozostać w badaniu i mieli kontynuować stosowanie TCS tak krótko, jak to możliwe; osoby wymagające ogólnoustrojowej terapii ratunkowej zostały wykluczone z badania.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC s.c. Q2W.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; ○ DLQI CFB; ○ BSA CFB; ○ POEM CFB; ○ profil bezpieczeństwa. <p>Badanie zakończyło się po 16 tygodniach i nie obejmowało fazy podtrzymania.</p> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie ekstrahowano wyników dla grup stosujących w fazie indukcji LEB w dawce niezgodnej z określoną w ChPL Ebglyss®, tj. LEB 125 mg Q4W oraz LEB 250 mg Q4W. 				

14.7.2.4. ADore

ADore (Paller 2023)		
METODYKA		
<p>Badanie wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, fazy III Do badania włączano młodzież z umiarkowanym do ciężkiego AZS Identyfikator badania: NCT04250350; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 34 (16,5%) z 206 włączonych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego; • 8 (3,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; • 5 (2,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; • 4 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia; • 3 (1,5%) chorych z innych powodów; • 1 (0,5%) chory z powodu decyzji lekarza. <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o tym, że chorych włączano kolejno); Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Dermira, Inc., spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company; Liczba ośrodków: 55 (Australia, Kanada, Polska i USA); Okres obserwacji: 52 tyg. (27.02.2020 r. – 22.06.2022 r.); Analiza statystyczna: dla analiz skuteczności brakujące dane imputowano za pomocą metody MCMC-MI. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.2.2 Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat o masie ciała ≥ 40 kg; • rozpoznanie przewlekłego AZS, zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową; • umiarkowane do ciężkiego AZS, definiowane jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów podczas wizyty początkowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik EASI ≥ 16; ○ wynik IGA ≥ 3; ○ BSA ≥ 10; ○ chorzy będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana choroba przewlekła, która może wymagać podawania doustnych kortykosteroidów; • rozpoznane czynne zarażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia; • nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym ziarniniak grzybiasty, w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i>; ○ całkowicie wyleczony nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawnkomórkowy skóry; ○ choroba współistniejąca o ciężkim nasileniu lub jakiegokolwiek stan medyczny lub psychologiczny, który mógłby niekorzystnie wpłynąć na udział uczestnika w badaniu. 		
Dane demograficzne		
Parametr	LEB 250 mg Q2W	
Liczba chorych	206	
Mężczyźni, n (%)	98 (47,6)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	14,6 (1,8)	
Rasa, n (%)	Biała	138 (67,0)
	Azjatycka	24 (11,7)
	Czarna/Afroamerykanie	26 (12,6)

ADore (Paller 2023)			
	Wielorasowość	11 (5,3)	
	Brak danych	3 (1,5)	
	Amerykańscy Indianie lub mieszkańcy Alaski	2 (1,0)	
	Inna	2 (1,0)*	
Kraj, n (%)	USA	111 (53,9)	
	Polska	63 (30,6)	
	Kanada	20 (9,7)	
	Australia	12 (5,8)	
Masa ciała	średnia (SD) [kg]	66,3 (20,4)	
	≥40 kg - <60 kg, n (%)	92 (44,7)	
	≥60 kg - <100 kg, n (%)	95 (46,1)	
	≥100 kg, n (%)	19 (9,2)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,3 (6,3)	
Wcześniejsze leczenie AZS, n (%)	Brak	5 (2,4)	
	TCS	200 (97,1)	
	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	97 (47,1)	
	Leki ogólnoustrojowe	Ogółem	90 (43,7)
		KS	64 (31,1)
		Fototerapia	27 (13,1)
		Cyklosporyna	17 (8,3)
		Inhibitory JAK	12 (5,8)
		Dupilumab	9 (4,4)
		MTX	4 (1,9)
		PUVA	2 (1,0)
		AZA	1 (0,5)
		Inne leki biologiczne (np, leki biologiczne zubożające komórki)	1 (0,5)
	Tralokinumab	1 (0,5)	
Inne leki/leczenie nie biologiczne**	40 (19,4)		
Czas od wystąpienia AZS, średnia (SD) [lata]		12,4 (3,9)	
Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	133 (64,6)	
	4 (ciężka postać AZS)	73 (35,4)	
Wynik EASI, średnia (SD)		28,5 (11,8)	
BSA, średnia (SD) [%]		45,4 (22,3)	
Wynik DLQI, średnia (SD)		12,3 (5,5)	
Wynik CDLQI, średnia (SD)		10,1 (5,7)	

ADore (Paller 2023)	
Wynik oceny łęku wg PROMIS, średnia (SD)	51,5 (11,2)
Wynik oceny depresji wg PROMIS, średnia (SD)	49,3 (11,4)
INTERWENCJA	
<p>Młodzież w tym badaniu otrzymywała taką samą dawkę LEB, jaką podawano dorosłym chorym i młodzieży w poprzednich badaniach klinicznych LEB, w oparciu o ocenę bezpieczeństwa, skuteczności i danych farmakokinetycznych.</p> <p>Interwencja badana: LEB s.c. w dawce 250 mg Q2W do 52. tygodnia (z dawką nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu).</p> <p>Leczenie wspomagające: przed włączeniem do badania chorzy musieli zrezygnować z leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego.</p> <p>Stosowanie leków ogólnoustrojowych na schorzenia, o których wiadomo, że wpływają na AZS, w tym MMF, interferonu-γ, inhibitorów JAK, cyklosporyny, AZA, MTX, miejscowego kryzaborolu, fototerapii lub PUVA, <u>nie było dozwolone podczas badania</u>.</p> <p>Ogólnoustrojowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych lub innych schorzeń <u>były dozwolone przez krótki czas zgodnie z oceną lekarską</u>.</p> <p>Chorzy wymagający stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez >2 tyg. zostali wykluczeni z badania, na podstawie indywidualnej oceny dla każdego przypadku.</p> <p>Podczas badania codziennie stosowano niemedyczne środki nawilżające.</p> <p>Stosowanie TCS o dowolnej sile działania, miejscowego inhibitora kalcyneuryny lub miejscowego inhibitora PDE-4 było <u>dozwolone jako leczenie ratunkowe w trakcie badania</u>, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które były nietolerowane.</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach fazy indukcji (dla 16 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź IGA; ○ odpowiedź EASI oraz EASI CFB; ○ DLQI/CDLQI CFB; ○ PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); ○ BSA CFB. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa prezentowane dla fazy podtrzymania (dla 52. tyg.), ponieważ chorzy stosowali dawkę LEB Q2W przez cały okres trwania badania, co jest niezgodne z dawkowaniem opisanym w <i>ChPL Ebglyss®</i>. 	

* 1 chory zgłosił, że jest rdzennym Amerykaninem, i 1 chory zgłosił, że jest Meksykaninem

** większość (50%) innych metod leczenia obejmowała leki przeciwhistaminowe

14.7.3. Badania LTE

14.7.3.1. ADjoin

ADjoin (EPAR 2023, abs_Guttman-Yassky 2023, abs_Guttman-Yassky 2024, ClinicalTrials NCT04392154 ⁵²)
METODYKA
Badanie podwójnie zaślepienie*, z grupami równoległymi, fazy III

**ADJoin (EPAR 2023, abs_Guttman-Yassky 2023, abs_Guttman-Yassky 2024, ClinicalTrials
NCT04392154⁵²)**

Nierandomizowane, trwające długoterminowe przedłużenie badania *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* oraz *ADore*. Do badania włączano chorych z badań macierzystych oraz dodatkowych chorych spoza badań macierzystych

Według dokumentu *EPAR 2023* przewiduje się, że raport z badania klinicznego zostanie udostępniony do lutego 2025 r.

Identyfikator badania: NCT04392154;

Zaślepienie: podwójne*;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Skala Jadad: niemożliwe do oceny⁵³;

Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny⁵⁴;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: b/d (16 krajów);

Okres obserwacji: 100 tyg.⁵⁵;

Analiza statystyczna: brak testowania statystycznego. W przypadku analiz skuteczności brakujące dane imputowano za pomocą metody MCMC-MI (dla 56 tyg.). W przypadku analizy dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tyg. przedstawiono wyniki obserwowane (bez imputacji).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- umiarkowane do ciężkiego AZS;

Chorzy pochodzący z badania macierzystego:

- odpowiedź na leczenie w 16. tyg.;
- przyjmowanie i ukończenie leczenia LEB oraz ukończenie ostatniej wizyty w badaniu macierzystym: *ADvocate-1*, *ADvocate-2*, *ADhere* oraz *ADore*;

Chorzy nie pochodzący z badania macierzystego:

- dorośli;
- młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, o masie ciała ≥ 40 kg
- rozpoznanie przewlekłego AZS, zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową;
- wynik EASI ≥ 16 ;
- wynik IGA ≥ 3 ;
- $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS
- nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo w wywiadzie lub stwierdzenie, że leczenie miejscowe jest niewskazane z medycznego punktu widzenia.

Kryteria wykluczenia:

Chorzy pochodzących z badania macierzystego:

- wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z LEB, które w opinii badacza lub monitora medycznego mogłyby wskazywać, że kontynuacja leczenia LEB może stanowić nieuzasadnione ryzyko dla chorego;
- spełnienie zdefiniowanych w protokole do badania macierzystego kryteriów trwałego odstawienia badanego leku, jeśli uznano je za związane z LEB lub doprowadziły do zainicjowanego przez badacza lub sponsora wycofania uczestnika z badania (np. nieprzestrzeganie zaleceń, niezdolność do ukończenia badania itp.);
- ciąża lub karmienie piersią lub kobiety planujące zajść w ciążę lub karmić piersią w trakcie badania;

⁵³ nierandomizowane przedłużenie kilku badań klinicznych

⁵⁴ w klasyfikacji nie wyszczególniono nierandomizowanego przedłużenia kilku badań klinicznych

⁵⁵ W publikacji *abs. Guttman-Yassky 2023* przedstawiono dane dla 40 tyg., natomiast w publikacji *EPAR 2023* dla 56 tyg.

**ADjoin (EPAR 2023, abs_Guttman-Yassky 2023, abs_Guttman-Yassky 2024, ClinicalTrials
NCT04392154⁵²)**

Chorzy nie pochodzący z badania macierzystego:

- leczenie LEB w ramach innego badania klinicznego;
- anafilaksja w wywiadzie;
- leczenie miejscowymi środkami nawilżającymi wydawanymi na receptę, kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, w czasie 1 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- leczenie którymkolwiek z poniższych leków w czasie 4 tygodni przed badaniem i przed badaniem:
 - leki immunosupresyjne/ immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, MMF, interferon γ , inhibitory JAK, AZA, MTX itp.);
 - fototerapia i PUVA w leczeniu AZS;
- leczenie przed badaniem:
 - badanym lekiem w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
 - lekami biologicznymi zubożającymi komórki B, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies.;
 - innymi lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 8 tyg., w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
- regularne korzystanie (>2 razy w tygodniu) z solarium w czasie 4 tyg. od rozpoczęcia badania;
- przyjęcie żywej (atenuowanej) szczepionki w czasie 12 tyg. od początku badania lub planowane przyjęcie w trakcie badania;
- niekontrolowana choroba przewlekła, która może wymagać wielokrotnego przerywanego stosowania doustnych kortykosteroidów, np. współistniejąca ciężka niekontrolowana astma (zgodnie z definicją badacza);
- ciąża lub karmienie piersią lub kobiety planujące zajść w ciążę lub karmić piersią w trakcie badania;
- czynne ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby;
- zakażenie HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym ziarniniak grzybiasty, w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, całkowicie wyleczonego nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego lub podstawnkomórkowego skóry bez dowodów na nawrót w czasie ostatnich 12 tyg.

Dane demograficzne

W dostępnych źródłach nie przedstawiono charakterystyki demograficznej chorych. Należy natomiast zaznaczyć, że w niniejszym raporcie dane z badania *ADjoin* przedstawiono dla chorych, którzy ukończyli badanie *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2*.

Dane demograficzne chorych z badania *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2* przedstawiono odpowiednio w załączniku 14.7.1.1, 14.7.1.2 i 14.7.1.3.

Zgodnie z informacją przedstawioną w *abs_Guttman-Yassky 2024*, w 104. tygodniu, łącznie w badaniu *ADjoin* uczestniczyło 267 chorych, którzy przeszli z badań *ADhere*, *ADvocate-1* i *ADvocate-2*.

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EPAR 2023*, przewiduje się, że raport z badania klinicznego, w tym wszelkie informacje na temat populacji włączonej, zostanie udostępniony do lutego 2025 r.

INTERWENCJA

Interwencja badana: LEB 250 mg Q2W lub LEB 250 mg Q4W (po dawce nasycającej). Chory mogli stosować LEB w monoterapii lub terapii skojarzonej z TCS (zależnie od badania macierzystego).

Chorzy z badania *ADhere*, którzy kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin* otrzymywali LEB 250 mg Q2W lub LEB 250 mg Q4W w skojarzeniu z TCS.

Chorzy z badań *ADvocate-1* i *ADvocate-2*, którzy kontynuowali leczenie w ramach badania *ADjoin* otrzymywali LEB 250 mg Q2W lub LEB 250 mg Q4W.

Leczenie wspomagające: b/d;

Interwencja kontrolna: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- populacja chorych, którzy ukończyli leczenie w ramach *ADhere* i kontynuowali leczenie w ramach *ADjoin*:
 - odpowiedź IGA;
 - odpowiedź EASI;

**ADjoin (EPAR 2023, abs_Guttman-Yassky 2023, abs_Guttman-Yassky 2024, ClinicalTrials
NCT04392154⁵²)**

- poprawa wyniku NRS-P o ≥ 3 pkt i osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt;
- poprawa wyniku SLS o ≥ 1 pkt oraz o ≥ 2 pkt;
- poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt i osiągnięcie wyniku POEM 0-1 pkt;
- populacja chorych, którzy ukończyli leczenie w ramach *ADvocate-1* i *ADvocate-2* i kontynuowali leczenie w ramach *ADjoin*:
 - odpowiedź IGA;
 - odpowiedź EASI;
 - poprawa wyniku POEM o ≥ 4 pkt i osiągnięcie wyniku POEM 0-1.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki bezpieczeństwa prezentowane łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej;
- nie ekstrahowano wyników dla grupy stosującej LEB w dawce niezgodnej z określoną w *ChPL Ebglyss®*, tj. LEB 250 mg Q2W.

*uczestnicy mogą być zaślepieni lub niezaślepieni, w zależności od ich przydziału w badaniu macierzystym

14.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 129.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 130.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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

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

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

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

Tabela 131.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 132.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 133.
Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup był losowy?	
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy wystąpiły odstępstwa i chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana?	
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub mITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak analizy mógł mieć znaczący wpływ na wyniki zależnie od przypisanego leczenia?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się analiz danych?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Ogólna ocena RoB*		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko

*ogólną ocenę RoB określa się jako:

niskie ryzyko, w przypadku gdy we wszystkich domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie;
niejasne ryzyko, w przypadku gdy w co najmniej jednej domenie ocena wskazuje na niejasne ryzyko błędu, ale w żadnej domenie ryzyko błędu nie zostało określone jako wysokie;
wysokie ryzyko, w przypadku gdy w co najmniej jednej domenie ocena wskazuje na wysokie ryzyko błędu lub gdy w wielu domenach ryzyko błędu określono jako niejasne, co w znacznym stopniu obniża pewność wyniku

Tabela 134.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

14.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 137.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 3, 4.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.7.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 6.3, 7.2, 8, 9, 14.2, 14.1.3, 14.1.4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.7.2, 4.2, 4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 14.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6, 4.1.4
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 14.7, 14.1.2
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 6.3, 7.2, 8, 9, 14.2, 14.1.3, 14.1.4
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 10

Tabela 16. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową	136
Tabela 17. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P.....	139
Tabela 18. Średnia zmiana wyniku NRS-P w porównaniu z wartością początkową	141
Tabela 19. Częstość występowania poprawy wyniku DLQI	143
Tabela 20. Średnia zmiana wyniku DLQI/CDLQI w porównaniu z wartością początkową ...	145
Tabela 21. Częstość występowania poprawy wyniku SLS.....	146
Tabela 22. Średnia zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową	147
Tabela 23. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia.....	149
Tabela 24. Odsetek dni bez użycia TCS/TCI	150
Tabela 25. Średnia procentowa zmiana SCORAD w porównaniu z wartością początkową	150
Tabela 26. [REDACTED]	151
Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi IGA.....	152
Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi EASI	153
Tabela 29. Poprawa wyniku NRS-P.....	154
Tabela 30. Poprawa wyniku SLS	155
Tabela 31. Poprawa wyniku POEM	155
Tabela 32. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS	159
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym– LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS	162
[REDACTED]	164

Tabela 35. Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS	167
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE ogółem.....	171
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE	173
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania.....	177
.....	
.....	182
.....	
.....	184
Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$)	187
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych występujących często (\geq $1/100$ do $<1/10$)	187
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)	190
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych występujących rzadko (\geq $1/10\ 000$ do $<1\ 000$)	192
Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lebrykizumabem	195
Tabela 46. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych lebrykizumabem	198
Tabela 47. Podsumowanie kluczowych wyników analizy – terapia skojarzona	210
Tabela 48. Podsumowanie kluczowych wyników analizy – monoterapia	214
.....	234
.....	236

Tabela 68. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia.....	267
Tabela 69. Średnia procentowa zmiana BSA w porównaniu z wartością początkową	268
Tabela 70. Częstość występowania odpowiedzi IGA.....	272
Tabela 71. Częstość występowania odpowiedzi EASI	272
Tabela 72. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową	273
Tabela 73. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P.....	273
Tabela 74. Średnia procentowa zmiana wyniku NRS-P CFB w porównaniu z wartością początkową	274
Tabela 75. Częstość występowania poprawy wyniku DLQI	274
Tabela 76. Częstość występowania poprawy wyniku SLS.....	275
Tabela 77. Średnia procentowa zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową	275
Tabela 78. Wynik końcowy POEM.....	275
Tabela 79. Poprawa wyniku POEM	275
Tabela 80. Częstość występowania odpowiedzi IGA.....	276
Tabela 81. Częstość występowania odpowiedzi EASI	276
Tabela 82. Poprawa wyniku POEM	277
Tabela 83. Częstość występowania odpowiedzi IGA.....	277
Tabela 84. Częstość występowania odpowiedzi EASI	277
Tabela 85. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P.....	278
Tabela 86. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W vs PLC	279

Tabela 87. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym LEB Q2W vs PLC.....	281
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC...283	283
Tabela 89. Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC	284
Tabela 90. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla LEB Q4W – 16-52 tyg.....	286
Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym	286
Tabela 92. Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych	287
Tabela 93. Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie <i>ADhere-J</i>)	288
Tabela 94. Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie <i>ADhere-J</i>)	288
Tabela 95. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową (badanie <i>ADhere-J</i>).....	289
Tabela 96. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P (badanie <i>ADhere-J</i>).....	289
Tabela 97. Częstość występowania poprawy wyniku DLQI (badanie <i>ADhere-J</i>).....	289
Tabela 98. Średnia zmiana wyniku SLS w porównaniu z wartością początkową (badanie <i>ADhere-J</i>)	290
Tabela 99. Odsetek dni bez użycia TCS/TCI (badanie <i>ADhere-J</i>)	290
Tabela 100. Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie <i>ADhere-J</i>)	291
Tabela 101. Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie <i>ADhere-J</i>)	291
Tabela 102. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową (badanie <i>ADhere-J</i>).....	291
Tabela 103. Częstość występowania odpowiedzi NRS-P (badanie <i>ADhere-J</i>)	292
Tabela 104. Średnia procentowa zmiana wyniku NRS-P w porównaniu z wartością początkową (badanie <i>ADhere-J</i>).....	292

Tabela 105. Częstość występowania odpowiedzi DLQI (badanie <i>ADhere-J</i>)	292
Tabela 106. Częstość występowania odpowiedzi IGA (badanie <i>ADhere-J</i>)	293
Tabela 107. Częstość występowania odpowiedzi EASI (badanie <i>ADhere-J</i>)	293
Tabela 108. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P (badanie <i>ADhere-J</i>).....	293
Tabela 109. Częstość występowania poprawy wyniku DLQI (badanie <i>ADhere-J</i>).....	294
Tabela 110. Częstość występowania poprawy wyniku cDLQI (badanie <i>ADhere-J</i>).....	294
Tabela 111. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W + TCS vs PLC + TCS (badanie <i>ADhere-J</i>)	295
Tabela 112. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym – LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie <i>ADhere-J</i>)	296
Tabela 113. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie <i>ADhere-J</i>).....	296
Tabela 114. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych LEB Q2W vs PLC (badanie <i>ADhere-J</i>)	297
Tabela 115. Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych* LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS (badanie <i>ADhere-J</i>).....	298
Tabela 116. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (badanie <i>ADhere-J</i>).....	300
Tabela 117. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym (badanie <i>ADhere-J</i>)	300
Tabela 118. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (badanie <i>ADhere-J</i>).....	301
Tabela 119. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie <i>ADhere- J</i>)	301
Tabela 120. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w ramach <i>escape arm</i> (badanie <i>ADhere-J</i>)	301

Tabela 121. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym w ramach <i>escape arm</i> (badanie <i>ADhere-J</i>)	302
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w ramach <i>escape arm</i> (badanie <i>ADhere-J</i>)	303
Tabela 123. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach <i>escape arm</i> (badanie <i>ADhere-J</i>)	304
Tabela 124. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla lebrykizumabu w populacji docelowej	305
Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	308
Tabela 126. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	308
Tabela 127. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	312
Tabela 128. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	319
Tabela 129. Kryteria Cook	359
Tabela 130. Skala AMSTAR 2	359
Tabela 131. Ocena jakości danych wg skali Jadad	361
Tabela 132. Ocena jakości danych wg skali NICE	361
Tabela 133. Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2)	361
Tabela 134. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	363
Tabela 135. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	364
Tabela 136. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	364
Tabela 137. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	365

17. Bibliografia

17.1. Publikacje włączone do analizy w ramach SLR dla interwencji badanej

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>abs_ADvantage 2023</i>	Sustained deep clinical and itch responses with novel IL-13 inhibitor, 2023
<i>abs_ADvantage 2023a</i>	Dermatite atopica, lebrykizumab migliora la gravità della malattia nei pazienti con fallimento della ciclosporina, 2023
<i>abs_Blauvelt 2023</i>	Blauvelt A., Thyssen J.P., Emma G.-Y. i in., 322 Efficacy and safety of lebrykizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trials (ADvocate-1 and ADvocate-2), British Journal of Dermatology (2023) 188 Supplement 2 (ii12-ii13)
<i>abs_Forman 2022</i>	Forman S., Gutermuth J., De Bruin-Weller M., i in., Lebrykizumab in combination with topical corticosteroids improves quality of life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trial (ADhere), British Journal of Dermatology (2022) 187:3 (e109)
<i>abs_Guttman-Yassky 2024</i>	Guttman-Yassky E., Weidinger S., Simpson E., i in., 494 - Efficacy and safety of lebrykizumab is maintained to two years in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, British Journal of Dermatology, Volume 190, Issue Supplement_2, February 2024, Pages ii3-ii4
<i>abs_Guttman-Yassky 2023</i>	Guttman-Yassky E., Weidinger S., Silverberg J., i in., 94 Maintenance of efficacy and safety with lebrykizumab up to one year of treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with or without topical corticosteroids, Journal of Investigative Dermatology 203, 143:11 (S348) Supplement
<i>abs_Lio 2022</i>	Lio P., Armstrong A., Gutermuth J., i in., Lebrykizumab treatment improves quality of life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trials (ADvocate-1 and ADvocate-2), British Journal of Dermatology (2022) 187:3 (e109-e110)
<i>abs_Rosmarin 2024</i>	Rosmarin D., Wollenberg A., Boguniewicz M., i in., 019 Lebrykizumab Maintains Improvements in the Patient-Oriented Eczema Measure Through 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to-Severe Atopic Dermatitis, J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 153, NUMBER 2
<i>abs_Yosipovitch 2024</i>	Yosipovitch G., Lio P.A., Rosmarin D., i in., 497 - Lebrykizumab in combination with topical corticosteroids maintains improvements in itch and sleep at 68 weeks in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, British Journal of Dermatology, Volume 190, Issue Supplement_2, February 2024, Pages ii6-ii7
<i>abs_Yosipovitch 2023</i>	Yosipovitch G., Lio P.A., Rosmarin D., i in., 41916 Lebrykizumab reduced interference of itch on sleep at 52 weeks in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of two phase 3 randomized controlled trials, Journal of the American Academy of Dermatology (2023) 89:3 Supplement (AB61)
<i>abs_Yosipovitch 2023a</i>	Yosipovitch G., Lio P., Rosmarin D., i in., 42136 Lebrykizumab improvement in itch reduction at 52 weeks in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of two phase 3 randomized controlled trials, Journal of the American Academy of Dermatology (2023) 89:3 Supplement (AB188)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ADapt</i>	ClinicalTrials, NCT05369403, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05369403?term=NCT05369403&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADhere-J (Katoh 2024)</i>	Katoh N., Tanaka A., Takahashi H., i in., Efficacy and safety of lebrikizumab combined with topical corticosteroids in Japanese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (ADhere-J), Current Medical Research and Opinion, 2024
<i>ADhere-J (Katoh 2024a)</i>	Katoh N., Tanaka A., Takahashi H., i in., Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with lebrikizumab and concomitant topical corticosteroids: a 68-week randomized double-blind placebo-controlled phase III trial in Japan (ADhere-J), Br J Dermatol; 00:1–14, 2024
<i>ADhope</i>	ClinicalTrials, NCT05990725, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05990725?term=NCT05990725&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADjoin</i>	ClinicalTrials, NCT04392154, https://clinicaltrials.gov/study/NCT04392154?term=NCT04392154&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADlong</i>	ClinicalTrials, NCT05916365, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05916365?term=NCT05916365&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADorable-1</i>	ClinicalTrials, NCT05559359, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559359?term=NCT05559359&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADorable-2</i>	ClinicalTrials, NCT05735483, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05735483?intr=NCT05735483&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>ADvantage</i>	ClinicalTrials, NCT0514931, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149313?term=NCT05149313%20&rank=1 (data dostępu: 10.04.2024 r.)
<i>Blauvelt 2023</i>	Blauvelt A., Thyssen J.P., Guttman-Yassky E., i inl. Efficacy and safety of lebrykizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. Br J Dermatol. 2023 May 24;188(6):740-748
<i>EPAR 2023</i>	EMA, Assemssment report Ebglyss, International non-properietary name: Lebrykizumab, Procedure No. EMEA/H/C/005894/0000, 14 september 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebglyss-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 29.02.2024 r.)
<i>Guttman-Yassky 2020</i>	Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F., i in., Efficacy and Safety of Lebrykizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Apr 1;156(4):411-420
<i>Paller 2023</i>	Paller A.S., Flohr C., Eichenfield L.F., i in., Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Jul;13(7):1517-1534
<i>Silverberg 2023</i>	Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thaçi D., i in., Two Phase 3 Trials of Lebrykizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2023 Mar 23;388(12):1080-109
<i>Silverberg 2024</i>	Silverberg J.I., Wollenberg A., Stein Gold L., i in., Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Maintain Stable Response with No or Minimal Fluctuations with 1 Year of Lebrikizumab Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Aug;14(8):2249-2260

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Simpson 2023</i>	Simpson E.L., Gooderham M., Wollenberg A., i in., Efficacy and Safety of Lebrykizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). <i>JAMA Dermatol.</i> 2023 Feb 1;159(2):182-191
<i>Simpson 2024</i>	Simpson E., Fernández-Peñas P., de Bruin-Weller M., i in., Improvement Across Dimensions of Disease with Lebrikizumab Use in Atopic Dermatitis: Two Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Monotherapy Trials (ADvocate1 and ADvocate2). <i>Adv Ther.</i> 2024 Sep 9. doi: 10.1007/s12325-024-02974-y. Epub ahead of print. Erratum in: <i>Adv Ther.</i> 2024 Dec 5
<i>Yosipovitch 2024</i>	Yosipovitch, G., Lio, P., Legat, F.J. i in., Stable Response and Sustained Improvement of Itch and Sleep Symptoms in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Lebrikizumab over 52 Weeks. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2024, 14, 2171–2180
Analiza MAIC i zintegrowana analiza bezpieczeństwa	
<i>Rand 2023</i>	Rand K., Ramos-Goñi J.M., Akmaz B., i in., Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy Maintenance and Adverse Event Rates of Lebrykizumab versus Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023 Oct 28
<i>Stein Gold 2023</i>	Stein Gold L., Thaçi D., Thyssen J.P., i in., Safety of Lebrykizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2023 Jul;24(4):595-60
Jakościowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ChPL Adtralza®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
<i>ChPL Cibinqo®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Cibinqo®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
<i>ChPL Dupixent®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
<i>ChPL Ebglyss®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebglyss®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 22.01.2025 r.)
<i>ChPL Olumiant®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
<i>ChPL Rinvoq®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Alahmadi 2024</i>	Alahmadi, M., Hamzah K., Aljubori E. i in., Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Journal of Pharmaceutical Research International.</i> 2024, 36. 174-189
<i>Bashrahil 2023</i>	Bashrahil B., Alzahrani Z., Samarkandy S., i in. The efficacy and safety of lebrykizumab monotherapy for the management of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2023 Jan 16;9:1091271
<i>Chu 2023</i>	Chu A.W.L., Wong M.M., Rayner D.G. i in., Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2023 Dec;152(6):1470-1492

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Drucker 2024</i>	Drucker A.M., Lam M., Prieto-Merino D., i in., Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. JAMA Dermatol. 2024 Sep 1;160(9):936-944
<i>Drucker 2024b</i>	Drucker A.M., Lam M., Elswawi R. i in., Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. Br J Dermatol. 2024 Jan 23;190(2):184-190
<i>Lin 2024</i>	Lin J, Luo M, Zhuo Q, i in., Efficacy and safety of lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2024 Nov 19;15:1429709
<i>Mostafa 2021</i>	Mostafa N., Phan K., Lai B., Smith S.D., 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
<i>Nusbaum 2022</i>	Nusbaum K.B., Fleischer S., Fleischer A.B. Jr., Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2022 Aug;33(5):2534-2544
<i>Silverberg 2023a</i>	Silverberg J.I., Hong H.C.-H., Calimlim B.M., i in., Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis, Dermatology and Therapy (2023) 13:10 (2247-2264)
<i>Silverberg 2022</i>	Silverberg J.I., Hong H.C., Thyssen J.P., i in., 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
<i>Silverberg 2024a</i>	Silverberg J., Bieber T., Paller A. i in., 630 - Efficacy comparison of targeted systemic monotherapies including lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a network meta-analysis, Fall Clinical Dermatology Conference (Fall CDC 2023); Las Vegas, USA; 19-22 October 2023
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReport 2024</i>	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, Ebglyss®, 2024, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 06.02.2024 r.)
<i>ChPL Ebglyss®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebglyss®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 06.02.2024 r.)
<i>EPAR 2023</i>	EMA, Assessment report Ebglyss, International non-proprietary name: Lebrykizumab, Procedure No. EMEA/H/C/005894/0000, 14 september 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebglyss-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 29.02.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
WHO UMC 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 06.02.2024 r.)

17.3. Publikacje wykluczone z analizy w ramach SLR dla interwencji badanej

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>abs_Armstrong 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wtórnego opracowania bez pełnego tekstu.	Armstrong A, Wollenberg A., de Bruin-Weller M. i in. Conjunctivitis does not increase with longer duration of lebrykizumab exposure in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, British Journal of Dermatology, Volume 190, Issue Supplement_2, February 2024, Pages ii5–ii6
<i>abs_Hong 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego bez pełnego tekstu.	Hong H., Armstrong A., Calimlim B. i in. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: an updated network meta-analysis, 2023, British Journal of Dermatology, 118(Supplement 3)
<i>abs_Stein Gold 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wtórnego opracowania bez pełnego tekstu.	Stein Gold L., Thaçi D., Thyssen J. i in. Safety of lebrykizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: data from eight trials, 2023, British Journal of Dermatology, 118(Supplement 3)
<i>Kim 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kim RW., Lam M., Abuabara K. i in. Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. Am J Clin Dermatol, 2024;25(2):179-193
<i>Loh 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Loh T.Y., Hsiao J.L., Shi V.Y., Therapeutic potential of lebrykizumab in the treatment of atopic dermatitis, Journal of Asthma and Allergy (2020) 13 (109-114)
<i>Nusbaum 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Nusbaum K.B., Nguyen C.M., Fleischer A.B. Jr. Emerging systemic therapies for atopic dermatitis: biologics. J Dermatolog Treat. 2022 May;33(3):1269-1273
<i>Olabi 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Olabi B., Worboys S., Garland T., i in., What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2018. Part 2: systemic therapies. Clin Exp Dermatol. 2020 Dec;45(8):980-985
<i>Sawangjit 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla LEB, w którym dawkowanie LEB było zgodne z ChPL (do przeglądu włączono wyłącznie badanie <i>TREBLE</i>).	Sawangjit R., Dilokthornsakul P., Lloyd-Lavery A., i in., Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2020; 9:1465-1858
<i>Seger 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Seger E.W., Wechter T., Strowd L., Feldman SR., Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2019 Feb;80(2):411-416.e4

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Silverberg 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla LEB, w którym dawkowanie LEB było zgodne z ChPL (do przeglądu włączono wyłącznie badanie <i>TREBLE</i>).	Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrbach K., i in., Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2021 Sep;35(9):1797-1810
<i>Snast 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla LEB, w którym dawkowanie LEB było zgodne z ChPL (do przeglądu włączono wyłącznie badanie <i>TREBLE</i>).	Snast I., Reiter O., Hodak E., i in., Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2018 Apr;19(2):145-165
<i>Uppal 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Uppal S.K, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2022 Mar;33(2):626-636
<i>Yosipovitch 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski.	Yosipovitch G., Lio P.A., Rosmarin D. i in. Lebrykizumab improved itch and reduced the extent of itch interference on sleep in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Two randomized, placebo-controlled, phase III trials. <i>British Journal of Dermatology,</i> 2024, 190(2), 289-291
<i>Zhang 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym analizowano badania dla LEB niezależnie od schematu dawkowania. W analizie zaprezentowało łącznie wyniki dla LEB dawkowanego zgodnie oraz niezgodnie z zapisami ChPL.	Zhang Y., Jing D., Cheng J., i in., The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Immunol.</i> 2022 Jul 27;13:92336
<i>Zhou 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Zhou S., Qi F., Gong Y., i in., Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>Dermatology.</i> 2021;237(4):542-552
Badania pierwotne			
<i>abs_Alexis 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych. Opisano wyniki dotyczące punktów końcowych niebędących przedmiotem zainteresowania, tj. dotyczących oceny skuteczności lebrykizumabu w podgrupach zależnie od rasy.	Alexis A., Ardern-Jones M., Chovatiya R. i in. Lebrykizumab demonstrates significant efficacy versus placebo across racial and ethnic subgroups in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, 2024, <i>British Journal of Dermatology,</i> 190(Supplement 2), ii20-ii21

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>abs_Ali 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Ali Z., Guttman-Yassky E., Blauvelt A., i in., lebrykizumab improves clinical manifestations and patient-reported outcomes in moderate-to-severe atopic dermatitis: phase 2b study results, Acta Dermato-Venereologica (2022) 102:SUPPL 222 (32),
<i>abs_Guttman-Yassky 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F., i in., 16428 Lebrykizumab, a high-affinity interleukin-13 inhibitor, improves clinical manifestations in moderate to severe atopic dermatitis: Time course of response from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2b study, Journal of the American Academy of Dermatology (2020) 83:6 Supplement (AB63)
<i>abs_Guttman-Yassky 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Guttman-Yassky E., Weidinger S., Silverberg J., i in., Maintenance of efficacy and safety with lebrykizumab up to one year of treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with or without topical corticosteroids, Journal of Investigative Dermatology (2023) 143:11 Supplement (S348)
<i>abs_Guttman-Yassky 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Guttman-Yassky E., Rosmarin D., Thyssen J., i in., 42152 Efficacy of lebrykizumab in patients who did not achieve protocol defined criteria for response after initial 16 weeks of therapy, Journal of the American Academy of Dermatology (2023) 89:3 Supplement (AB159)
<i>abs_Guttman-Yassky 2023b</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Guttman-Yassky E., Rosmarin D., Thyssen J.P., i in., Efficacy of lebrykizumab in patients who did not achieve protocol-defined criteria for response after initial 16 weeks of therapy, British Journal of Dermatology (2023) 118 Supplement 3
<i>abs_Hebert 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Hebert A., Flohr C., Hong H.C.-H., i in., Efficacy of lebrykizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: 16-week results from three randomized phase 3 clinical trials, British Journal of Dermatology (2023) 118 Supplement 3
<i>abs_Hebert 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Hebert A., Flohr C., Hong H.C.-H., i in., Efficacy of lebrykizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: 16-week results from three randomized Phase 3 clinical trials, Journal of the American Academy of Dermatology (2023) 89:3 Supplement (AB159)
<i>abs_Murase 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów	Murase J.E., Chovatiya R., Strowd L., i in., 381 Improved and cleared facial and hand dermatitis with lebrykizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, British

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych. Opisano wyniki dotyczące punktów końcowych niebędących przedmiotem zainteresowania, tj. dotyczących oceny skuteczności lebrykizumabu wyłącznie w przypadku zmian w obrębie twarzy i dłoni.	Journal of Dermatology (2023) 118 Supplement 3
<i>abs_Paller 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Paller A., Flohr C., Eichenfield L.F., i in., 42917 Safety and efficacy of lebrykizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: an open-label study, Journal of the American Academy of Dermatology (2023) 89:3 Supplement (AB84)
<i>abs_Paller 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Paller A., Flohr C., Eichenfield L.F., i in., Safety and efficacy of lebrykizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: an open-label study, British Journal of Dermatology (2023) 118 Supplement 3
<i>abs_Sher 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych. Opisano wyniki dotyczące punktów końcowych niebędących przedmiotem zainteresowania, tj. dotyczących oceny skuteczności lebrykizumabu w podgrupach zależnie od chorób współistniejących.	Sher E., Boguniewicz M., Golant A., i in., Efficacy of Lebrykizumab in Patients With Atopic Dermatitis and Atopic Comorbidities: Pooled Results From Two Phase 3 Monotherapy Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16-Week Studies (ADvocate-1 and ADvocate-2), Journal of Allergy and Clinical Immunology (2023) 151:2 Supplement (AB148)
<i>abs_Silverberg 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Silverberg J.I., Thaci D., Seneschal J., i in., Efficacy and safety of lebrykizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled trials, British Journal of Dermatology (2022) 187:3 (e97-e98)
<i>abs_Simpson 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych.	Simpson E.L., Gooderham M., Wollenberg A., i in., Efficacy and safety of lebrykizumab in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase III randomized, placebo-controlled trial (ADhere), British Journal of Dermatology (2022) 187:3 (e108)
<i>abs_Warren 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych	Warren R.B., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., i in., Efficacy and safety of lebrykizumab at 16 weeks: Pooled analyses

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych. Zgodnie z zasadami ekstrakcji, jeśli dany punkt końcowy został przedstawiony dla każdego z badań osobno, dane przedstawione łącznie (ang. <i>pooled</i>) nie będą włączane.	from ADvocate-1 and ADvocate-2 phase III trials in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, British Journal of Dermatology (2023) 188 Supplement 4 (iv54)
<i>abs_Wollenberg 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych kluczowych punktów końcowych względem tych, opisanych w dokumentach głównych. Opisano wyniki dotyczące punktów końcowych niebędących przedmiotem zainteresowania, tj. dotyczących oceny skuteczności lebrykizumabu w podgrupach zależnie od początkowego wyniku EASI	Wollenberg A., Warren R.B., Silverberg J.I., i in., EVOLUTION OF EASI RESPONSE WITH LEBRYKIZUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS: POOLED RESULTS FROM TWO PHASE 3 TRIALS (ADVOCATE1 AND ADVOCATE2) AT WEEK 16, Acta Dermato-Venereologica (2023) 103 (53)
<i>Simpson 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie lebrykizumabu w badaniu nie było zgodne z zapisami ChPL	Simpson E.L., Flohr C., Eichenfield L.F., i in., Efficacy and safety of lebrykizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol. 2018 May;78(5):863-871.e11

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

█	█		
█	█		
█	█		█
█	█	█	
█	█		
█	█		
█	█		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

17.5. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AAAAI 2023	Chu D.K., Scheinder L., Asiniwasis R.N., i in. <i>Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations</i> . Ann Allergy Asthma Immunol 00 (2023) 1–39
AAD 2024	Davis D.M.R., Drucker A.M., Alikhan A., i in. <i>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies</i> . J AM ACAD DERMATOL 2024: 90 (2)
Adtralza (tralokinumab)_AWA 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Adtralza (tralokinumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)</i> , Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.7.2023
Adtralza (tralokinumab)_SRP 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2023 z dnia 29 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Adtralza (tralokinumab) w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”
Analiza problemu decyzyjnego	Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%205%9Brednie%20w%20analizach%20kliniknych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20i%20opis%20zastosowan ych%20metod.pdf (data dostępu: 04.04.2024)
Basra 2015	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., i in., Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, Dermatology 2015;230:27–33
Cibinqo (abrocitinib)_SRP 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Cibinqo (abrocitinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”
ChPL Ebglyss®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebglyss®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 06.02.2024 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EADV 2022a	Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., i in. <i>European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy</i> . JEADV 2022, 36, 1409–1431.
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 04.04.2024)
Hanifin 2022	Hanifin J.M., Baghoomian W., Grinich E., i in., <i>The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide</i> . Dermatitis. 2022;33(3):187-192
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4; 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 04.04.2024)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Phillippo 2016</i>	Phillippo DM AA, Dias S, Palmer S, Abrams KR WN. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE [Internet]. 2016. https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf (data dostępu:01.03.2024 r.)
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 04.04.2024 r.)
<i>PRISMA 2020a</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
<i>Program Lekowy</i>	Program Lekowy B.124: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”
<i>RoB_2.0 2019</i>	Higgins J.P.T., Savović J., Page M.J., Sterne J.A.C., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), <i>Cochrane Guidance</i> 2019
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Schram 2012</i>	Schram M.E., Spuls P.I., Leeflang M.M.G. i in. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. <i>Allergy</i> , 2012 67: 99-106
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Silverberg 2023</i>	Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thaçi D., i in., Two Phase 3 Trials of Lebrykizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Mar 23;388(12):1080-109
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>Vakharia 2018</i>	Vakharia P.P, Cella D., Silverberg J.I., Patient-reported outcomes and quality of life measures in atopic dermatitis, <i>Clinics in Dermatology</i> (2018) 36,616–630
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000
<i>Winthrop 2015</i>	Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, i in., Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015;74(12):2107–2116
<i>Wytoczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<i>Yosipowitch 2022a</i>	Yosipovitch G., Rams A., Baldasaro J., i in., Content validity and assessment of the psychometric properties and score interpretation of a sleep-loss scale score in Atopic Dermatitis, https://djbpnsexpepydt.cloudfront.net/radv/December2021/618_Abstract_Sleep-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Loss-Scale_Yosipovitch-et-al_1639090987356.pdf (data dostępu: 13.03.2024 r.)
