Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted]

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez
Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **6**

Streszczenie **8**

1 Cel opracowania **13**

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji **16**

2.1 Metodyka 16

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 16

2.1.2 Selekcja informacji 16

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 17

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 18

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych 18

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych 18

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji 19

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 19

2.2.2 Raport HTA — NICE 2020 20

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji **24**

3.1 Metodyka 24

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 24

3.1.2 Selekcja informacji 25

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 25

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 26

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 26

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych 27

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji 27

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 27

3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych 28

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań 31

3.2.4 Ocena jakości informacji 33

3.2.5 Ocena wiarygodności badań 33

4 Przegląd systematyczny dla komparatora **34**

4.1 Metodyka 34

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 34

4.1.2 Selekcja informacji 34

4.1.3 Kryteria włączenia 34

4.1.4 Kryteria wyłączenia 35
4.1.5 Ocena jakości informacji 35
4.1.6 Strategia ekstrakcji danych 36
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów 36
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 36
4.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów 37
4.2.3 Ocena jakości danych 39
4.2.4 Ocena wiarygodności badań 39
5 Analiza heterogeniczności badań 40
5.1 Heterogeniczność kliniczna 41
5.2 Heterogeniczność metodyczna 41
6 Strategia analizy danych 43
7 Analiza skuteczności eksperymentalnej 44
7.1 BARI w dawce 4 mg 47
7.1.1 Skala EASI 47
7.1.2 Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej 57
7.1.3 Zmiana wyniku w skali ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu) w stosunku do wartości początkowej 58
7.1.4 Skala NRS 59
7.1.5 Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej 63
7.1.6 Zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej 68
7.1.7 Zmiana w stosowaniu mGKS w stosunku do wartości początkowej 68
7.1.8 Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej 69
7.1.9 Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej 70
7.1.10 Zmiana wyniku w skali HADS w stosunku do wartości początkowej 71
7.1.11 Skala WPAI-AD 71
7.1.12 Skala EQ-5D-5L 73
7.1.13 Skala IGA 74
7.2 BARI (+mGKS) w dawce 2 mg 80
7.2.1 Skala EASI 80
7.2.2 Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej 86
7.2.3 Zmiana wyniku w skali ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu) w stosunku do wartości początkowej 86
7.2.4 Skala NRS 87
7.2.5 Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej 91
7.2.6 Zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej 95

7.2.7 Zmiana w stosowaniu mGKS w stosunku do wartości początkowej 95
7.2.8 Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej 96
7.2.9 Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej 97
7.2.10 Zmiana wyniku w skali HADS w stosunku do wartości początkowej 98
7.2.11 Skala WPAI-AD 98
7.2.12 Skala EQ-5D-5L 100
7.2.13 Skala IGA 101
8 Analiza bezpieczeństwa 107
8.1 BARI (+mGKS) w dawce 4 mg 108
8.1.1 Poważne zdarzenie niepożądane ogółem 108
8.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE) 111
8.2 BARI (+mGKS) w dawce 2 mg 129
8.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE) 129
8.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane 139
9 Analiza skuteczności praktycznej 143
10 Doniesienia długoterminowe z badania BREEZE-AD4 144
11 Podsumowanie wyników 145
11.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej 145
11.2 Analiza bezpieczeństwa 152
12 Ograniczenia 154
13 Dyskusja 156
13.1 Dostępne dane i zastosowane metody 156
14 Wnioski 159
15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 160
15.1 Przegląd systematyczny dla interwencji 160
15.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów 161
16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania 164
16.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji 164
16.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji 165
16.3 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla komparatorów 165
17 Aneks 3. Prace wykluczone 167
17.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji 167
17.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji 170
17.3 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla komparatorów 174
18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych 182
19 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa 183

20 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane 184

21 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 186

22 Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji 193

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 193

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 201

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 202

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 203

22.5 Opis punktów końcowych 205

22.6 Randomizacja i zaślepienie 206

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 206

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 206

23 Aneks 9. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów 207

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 207

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 209

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 211

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 211

23.5 Opis punktów końcowych 212

23.6 Randomizacja i zaślepienie 213

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 213

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 214

Spis rysunków 215

Spis tabel 216

Bibliografia 221

Wykaz skrótów i akronimów

ADSS	Skala uśpienia atopowego zapalenia skóry (ang. *Atopic Dermatitis Sleep Scale*)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AlAT	aminotrasferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AZS	atopowe zapalenie skóry
BARI	baricytynib
BSA	powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CsA	Cyklosporyna A
DLQI	Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*)
DUPI	dupilumab
EASI	skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. *Eczema Area and Severity Index*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
HADS	Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety Depression Scale*)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana zdrowiem (ang. *health-related quality-of life*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
JAK	inhibitory kinaz białkowych Janusa
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Minister Zdrowia/Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
NRS	numeryczna skala szacunkowa
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PGI-S-AD	ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity - Atopic Dermatitis*)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)

POEM	*Patient Oriented Eczema Measure*
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Clinical Trials*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RR	współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang.
SCORAD	skala punktująca atopowe zapalenie skóry (ang. *serious adverse events*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
vIGA-AD	*Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WPAI-AD	Upośledzenie wydajności pracy i aktywności — atopowe zapalenie skóry (ang. *the Work Productivity and Activity Impairment — Atopic Dermatitis*)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Olumiant® (baricytynib, BARI) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

[redacted]

Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim BARI **(+ mGKS)** w dawkach 2 mg i 4 mg z komparatorem podstawowym: najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC, stosowanie jedynie mGKS). W przebiegu analizy dokonano także osobnego przeglądu dla komparatora dodatkowego: dupilumabu (DUPI) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Dupixent ChPL] (dawka początkowa 600mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych) w celu wykonania porównania pośredniego z BARI (+mGKS) w dawce 4 mg. Z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku produkt Dupixent® nie jest lekiem refundowanym w Polsce, w niniejszej analizie ograniczono się do prezentacji porównań pośrednich w zakresie wybranych, kluczowych dla analizy punktów końcowych.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (http://clinicaltrials.gov, http://clinicaltrialsregister.eu). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria.

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Wyniki — dostępne dane

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono 10 publikacji [redacted] W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dlatego ostatecznie do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono jeden raport HTA (NICE 2020).

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji zidentyfikowano jedno badanie RCT spełniające kryteria włączenia dotyczące porównania BARI vs. placebo — BREEZE-AD4. W dodatkowym przeglądzie badań dla komparatora dodatkowego, koniecznym do wykonania porównań pośrednich, włączono jedno badanie, w dotyczące porównania DUPI vs. placebo —CAFE.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we włączonym badaniu RCT dla BARI — BREEZE-AD4 oceniono na wysokie z uwagi fakt, iż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła w badaniu > 10%. Wynikało to z wysokiego odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie w grupie placebo, jednak jednocześnie nie wpływa to znacząco na jakość badania, ponieważ w większości przypadków przerwanie leczenia było związane z brakiem skuteczności, co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę fakt, iż pacjenci przyjmujący placebo nie otrzymują aktywnego leczenia. W przypadku badanie dla komparatora dodatkowego — CAFE ryzyko oceniono na niskie.

Wyniki

Analiza raportu NICE 2020 wykazała, że w zakresie porównania skuteczności BARI w dawce 4 mg vs. placebo BARI wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w większości punktów końcowych. Wskazano także, że w zakresie bezpieczeństwa we randomizowanych badaniach nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą otrzymującą BARI w dawce 4 mg a placebo. Zarówno dla BARI, jak i PLC, nie obserwowano zgonów.

BARI wykazywał skuteczność terapeutyczną w umiarkowanym lub ciężkim AZS, ocenianą na podstawie poprawy w zakresie objawów zapalenia skóry, świądu, zaburzeń snu spowodowanych świądem i bólu skóry. Ponadto, trwała skuteczność oraz szybki początek działania BARI wykazały pozytywny i znaczący wpływ leczenia na jakość życia pacjentów. Podsumowując, wyniki potwierdzają korzyść terapeutyczną i znaczenie kliniczne BARI w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS.

[redacted]

Wyniki — analiza skuteczności

Populacja z niepowodzeniem leczenia profilaktycznego

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania BARI w dawce 4 mg z placebo wykazano statystycznie istotną przewagę BARI w zakresie:

- Procentowej zmiany wyniku w skali EASI;
- Redukcji wyniku w skali EASI 50;
- Redukcji wyniku w skali EASI 75;
- Zmiany wyniku w skali ADSS;
- Zmiany nasilenia bólu w skali NRS;
- Zmiany nasilenia świądu w skali NRS;
- Odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS;
- Zmiany wyniku w skali SCORAD;
- Zmiany BSA dotkniętej chorobą;
- Średniego zużycia mGKS o niskiej i umiarkowanej sile;
- Zmiany całkowitego wyniku w skali POEM;
- Zmiany wyniku w skali PGI-S-AD;
- Zmiany wyniku w skali HADS w domenie dotyczącej odczuwania depresji;
- Zmiany wyniku w skali DLQI;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK;
- Zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty.

Ponadto, w zakresie wszystkich ocenianych pod kątem skuteczności klinicznej punktów końcowych, tj. zmiany wyników w skalach: NRS w zakresie świądu, SCORAD, POEM oraz DLQI w przypadku

pacjentów stosujących BARI uzyskano zmianę w punktacji w stosunku do wartości początkowej dowodzącą jego skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z AZS.

[redacted]

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania BARI w dawce 2 mg z placebo wykazano statystycznie istotną przewagę BARI w zakresie:

- Procentowej zmiany wyniku w skali EASI;
- Redukcji wyniku w skali EASI 50;
- Zmiany nasilenia bólu w skali NRS;
- Zmiany nasilenia świądu w skali NRS;
- Odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS;
- Zmiany wyniku w skali SCORAD;
- Poprawy wyniku w skali SCORAD 75;
- Zmiany BSA dotkniętej chorobą;
- Zmiany całkowitego wyniku w skali POEM;
- Zmiany wyniku w skali PGI-S-AD;
- Zmiany wyniku w skali HADS w domenie dotyczącej odczuwania niepokoju;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK;
- Redukcji wyniku w skali EASI 75 (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej);
- Zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej).

Ponadto, w zakresie wszystkich ocenianych pod kątem skuteczności klinicznej punktów końcowych, tj. zmiany wyników w skalach: NRS w zakresie świądu, SCORAD, POEM oraz DLQI w przypadku pacjentów stosujących BARI uzyskano zmianę w punktacji w stosunku do wartości początkowej dowodzącą jego skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z AZS.

Wyniki — analiza bezpieczeństwa

BARI był dobrze tolerowany przez pacjentów, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BARI w obu analizowanych dawkach vs. placebo [redacted] W porównaniu z placebo u pacjentów przyjmujących BARI w dawce 4 mg zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (nieuwzględniające SAE);
- grypy;
- zapalenia nosogardzieli;
- opryszczki jamy ustnej.

[redacted]

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- w przypadku BARI w dawkowaniu 4 mg:
    - BARI jest bardziej skuteczny od placebo w większości punktów końcowych objętych analizą, a przy tym wykazuje istotną skuteczność w większej liczbie punktów końcowych niż BARI w dawce 2 mg;

[redacted]

- w przypadku BARI w dawkowaniu 2 mg:
    - BARI jest bardziej skuteczny od placebo w większości punktów końcowych objętych analizą,

BARI był dobrze tolerowany przez pacjentów z AZS, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wszelkie zdarzenia niepożądane występowały wśród pacjentów bardzo rzadko. Dodatkowo, w większości punktów bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic między BARI a placebo, [redacted]

BARI wykazywał skuteczność terapeutyczną w umiarkowanym lub ciężkim AZS, ocenianą na podstawie poprawy w zakresie objawów zapalenia skóry, świądu, zaburzeń snu spowodowanych świądem i bólu skóry. Ponadto, trwała skuteczność oraz szybki początek działania BARI wykazały pozytywny i znaczący wpływ leczenia na jakość życia pacjentów. Podsumowując, wyniki potwierdzają korzyść terapeutyczną i znaczenie kliniczne BARI w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ zgodnie z dostępnymi dowodami BARI ma pozytywny wpływ na życie pacjentów. BARI zapewnia wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, a dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji jest wolne od obciążeń związanych z podskórnymi iniekcjami, jak w przypadku DUPI.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Olumiant® (baricytynib, BARI) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężki u dorosłych pacjentów:

[redacted]

Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim BARI (+mGKS) w dawkach 2 mg i 4 mg z komparatorem podstawowym: najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC, stosowanie jedynie mGKS). W przebiegu analizy dokonano także osobnego przeglądu dla komparatora dodatkowego: dupilumabu (DUPI) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Dupixent ChPL] (dawka początkowa 600 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych) w celu wykonania porównania pośredniego z BARI (+mGKS) w dawce 4 mg[1]. Z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku produkt Dupixent® nie jest lekiem refundowanym w Polsce, w niniejszej analizie ograniczono się do prezentacji porównań pośrednich w zakresie wybranych, kluczowych dla analizy punktów końcowych.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Olumiant] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężki[redacted] [redacted] • [redacted]

[1] Zgodnie z zapisami ChPL zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Preparat można przyjmować także w dawce 2 mg raz na dobę. Jest to rozwiązanie jednak zalecane tylko u pacjentów ≥75 r.ż., lub u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie oraz u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Dlatego wariant ten pominięto w porównaniu pośrednim.

Kryterium	Charakterystyka
Interwencja (I)	Olumiant® (baricytynib) w skojarzeniu z mGKS w dawkowaniu zgodnym z ChPL*
Komparator (C)	• Podstawowy: BSC (przyjmowanie jedynie miejscowych kortykosteroidów) • Dodatkowy: dupilumab (Dupixent®)*
Efekty zdrowotne (O)	• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: o procentowa zmiana wyniku EASI; o zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali EASI w: ▪ 50%; ▪ 75%; ▪ 90%; o zmiana wyniku w skali SCORAD; o zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali SCORAD w: ▪ 75%; ▪ 90%; o średnia zmiana nasilenia świądu i bólu w skali NRS; o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik vIGA-AD 0 lub 1 z ≥ 2-punktową poprawą; o zmiana wyniku w skali: ▪ WPAI-AD; ▪ DLQI; ▪ ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu); ▪ POEM; ▪ PGI-S-AD; ▪ HADS; • zmiana w stosowaniu mGKS; • zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typy badań (S)	• badania pragmatyczne z randomizacją lub obserwacyjne badania kliniczne; • badania randomizowane z grupą kontrolną; • analizy post-hoc; • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne); • randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne.

* W porównaniu bezpośrednim zaprezentowano porównanie BARI (+mGKS) w dawkach 2 mg i 4 mg z komparatorem podstawowym. Porównania pośredniego dokonano między BARI (+mGKS) w dawce 4 mg a DUPI w dawce początkowej 600 mg, a następnie 300 mg co dwa tygodnie.

Kryterium	Charakterystyka

ADSS — skala uśpienia atopowego zapalenia skóry; BSA — powierzchnia ciała; BSC — najlepsze leczenie podtrzymujące; ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; [redacted] DLQI — skala poprawy jakości życia; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; HADS — szpitalna skala lęku i depresji; mGKS — miejscowe glikokostykosteroidy; NRS — numeryczna skala szacunkowa; PGI-S-AD — ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta; POEM — patient Oriented Eczema Measure; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry; vIGA-AD — *Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis;* WPAI-AD — upośledzenie wydajności pracy i aktywności - atopowe zapalenie skóry.

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 27.05.2021 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

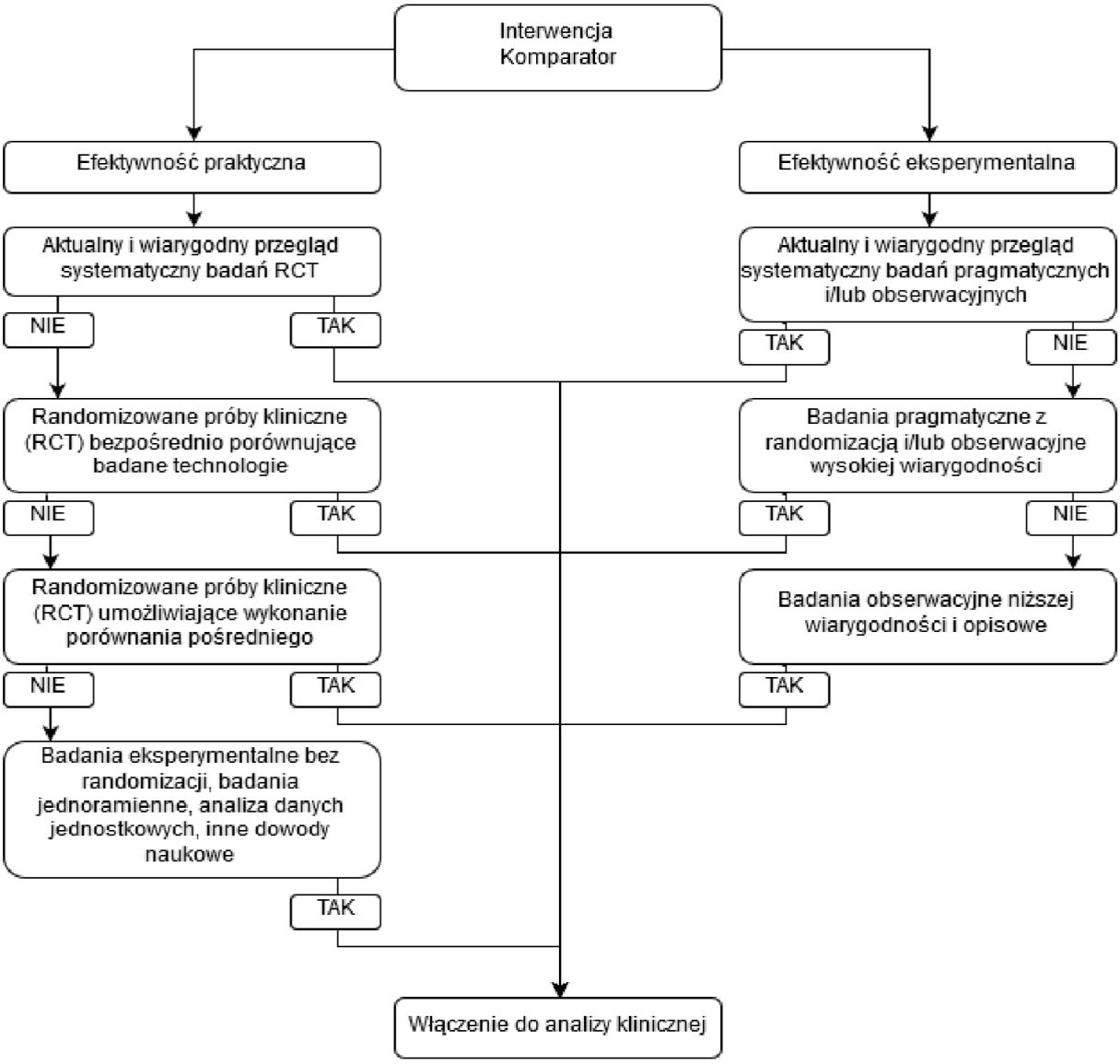
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 27.05.2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności (eksperymentalnej i praktycznej) i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
    - z co najmniej dwoma autorami (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),

- w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja — dorośli z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted]
- interwencja — BARI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Olumiant ChPL] w skojarzeniu z mGKS,
- komparator — placebo; komparator dodatkowy: DUPI w skojarzeniu z mGKS w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Dupixent ChPL] [2],
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Kryteria wykluczenia były jednakowe dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka)
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [redacted] według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 16).

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania [redacted] Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza [redacted] Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:

[2] Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatorów dopuszczano stosowanie przez pacjentów leczenia wspomagającego w postaci miejscowych kortykosteroidów.

    - cel pracy,
    - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
        - populację,
        - interwencję,
        - rodzaj badań,
        - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
    - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
    - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
    - skuteczności eksperymentalnej,
    - skuteczności praktycznej lub
    - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

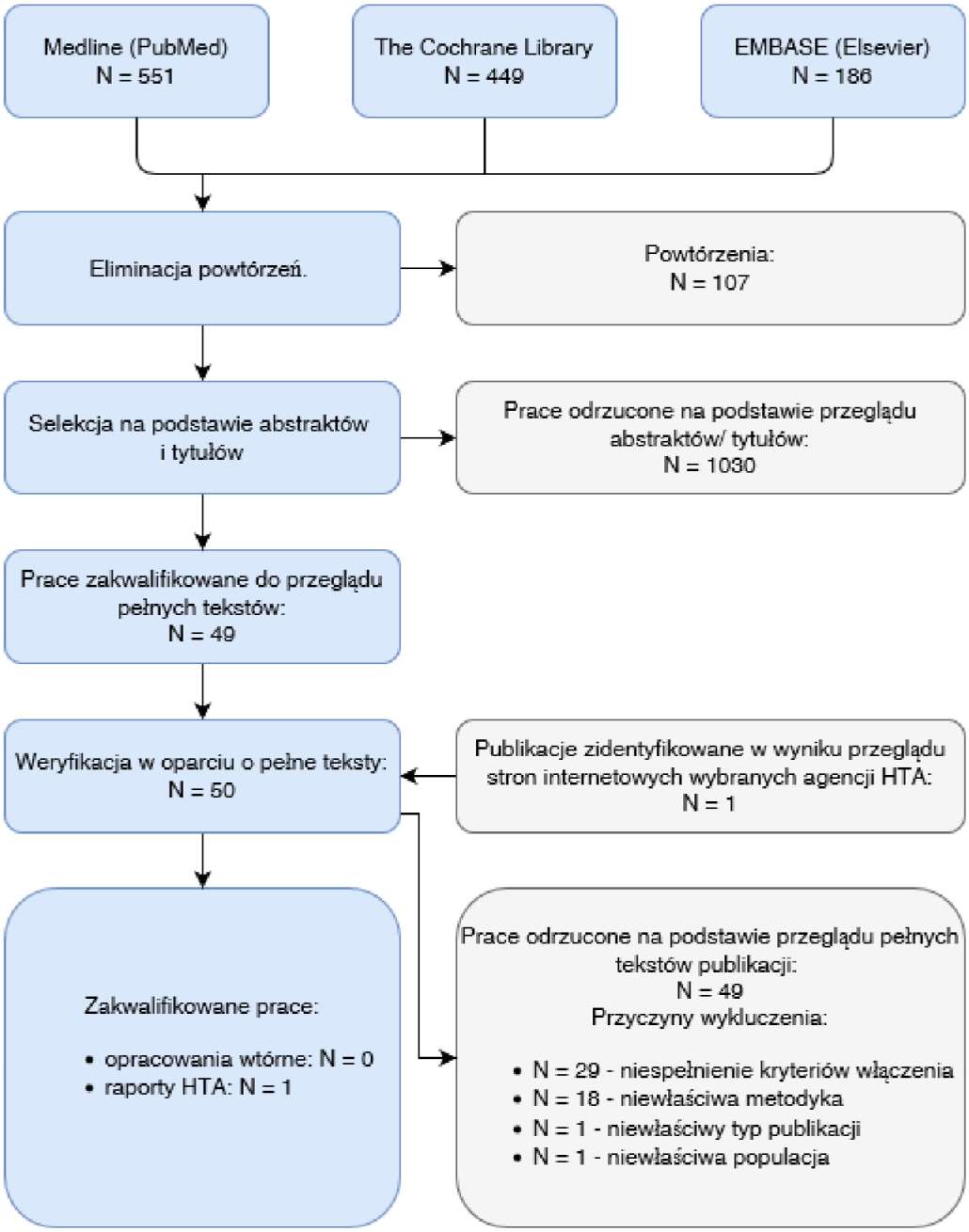
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla BARI oceniono wstępnie 1186 abstraktów. Po wykluczeniu 107 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 49 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji odnaleziono 10 publikacji [redacted]

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono jedną publikację (NICE 2020) spełniającą kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jeden raport HTA. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonym do przeglądu opracowaniu analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.1 i 17.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Raport HTA — NICE 2020

W opracowaniu NICE 2020 przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania BARI w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego i u których nie zastosowano co

najmniej jednego systemowego leku immunosupresyjnego, takiego jak CsA z powodu nietolerancji, przeciwwskazań lub niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.

Uznano, iż tak ujęta populacja jest zgodna z pozycją kliniczną BARI w obecnej praktyce brytyjskiej i kryteriami kwalifikacji do badania BREEZE-AD4 (z populacją JAIN, która jest również głównym źródłem danych w niniejszej analizie). W tej populacji pacjentów obecne opcje leczenia są ograniczone, dlatego populacja JAIN odzwierciedla największe niezaspokojone zapotrzebowanie kliniczne na skuteczną, tolerowaną i wygodną do podawania opcję terapeutyczną u pacjentów, dla których jedyną alternatywą terapeutyczną są leki biologiczne podawane w postaci iniekcji.

Skuteczność BARI w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS badano w serii kluczowych badań RCT (BREEZE AD) obejmujących różne części ścieżki leczenia, jednak w niniejszej analizie skupiono się na leczeniu BARI w skojarzeniu z mGKS u osób, u których w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe oraz niewystarczającą odpowiedź, nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania CsA — skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BARI w tej populacji była analizowana w badaniu BREEZE-AD4.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu BREEZE-AD4 była ocena wskaźnika EASI75 po 16. tygodniach dla porównania BARI + mGKS w dawce 2 mg lub 4 mg vs. placebo + mGKS. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poprawę w zakresie oznak i objawów AZS w 16 lub 24. tygodniu w skalach IGA, EASI i SCORAD, ADSS, NRS w zakresie bólu i świądu. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wyniki dotyczące jakości życia, jak DLQI i EQ-5D-5L. W badaniu oceniano także punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa do 16 i 24 tygodnia.

W raporcie NICE 2020 zaprezentowano wyniki dla porównania BARI w dawce 4 mg z BSC. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie BARI w tej samej dawce vs. DUPI w dawkowaniu 300 mg podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dwa tygodnie. Z uwagi na fakt, iż w raporcie NICE 2020 część wyników pozostaje niejawna możliwe było wyłącznie opisowe przytoczenie wniosków płynących z analizy. W zakresie skuteczności w badaniu BREEZE-AD4 w porównaniu BARI 4 mg vs. placebo uzyskano istotną statystycznie przewagę BARI nad placebo w zakresie:

- odsetka pacjentów z EASI75 w 16. tygodniu, przy 31,5% pacjentów, którzy osiągnęli 75% poprawę w porównaniu z 17,2% w grupie placebo. Poprawa była istotna statystycznie ($p<0,05$) już w 2. tygodniu badania;
- odsetka pacjentów ze zmianą wyniku IGA ≤1 w tygodniu 16;
- odsetka pacjentów z EASI50 w 16. tygodniu, przy czym 52,2% pacjentów osiągnęło punkt końcowy w porównaniu z 35,5% pacjentów w grupie placebo;
- procentowej zmiany wyniku w skali EASI;
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥4 punkty w skali świądu NRS w 2, 4, 16 i 24. tygodniu;
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥4 punkty w skali bólu NRS w 16 i 24. tygodniu;

- zmiany wyniku w skali ADSS w 1, 2 i 16 tygodniu;
- średniej zmiany wyniku w skali DLQI w 16. i 24. tygodniu;
- odsetka pacjentów z wynikiem DLQI 0 lub 1 w tygodniu 16, przy czym 29,7% pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy w porównaniu z 9,7% w grupie placebo
- poprawę wyniku DLQI o ≥4 punkty w porównaniu z placebo w 16. tygodniu;
- zwiększenia wartości wskaźnika stanu zdrowia EQ-5D.

W zakresie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach BREEZE-AD nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą otrzymującą BARI w dawce 4 mg a placebo. W żadnym z badań nie wystąpiły zgony w grupie placebo lub BARI.

W raporcie dokonano także porównania pośredniego BARI w dawce 4 mg vs. DUPI w dawce 300 mg w podaniu co dwa tygodnie w celu oceny skuteczności klinicznej u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania BREEZE AD4. Z uwagi na niejawność wyników, zaprezentowane dane ograniczają się do wniosków wyciągniętych w poszczególnych porównań punktów końcowych w 16. tygodniu badań w pełnych populacjach z badań BREEZE AD4 i CAFE. W większości punktów końcowych, do których należały porównania BARI vs. DUPI w zakresie:

- odsetków pacjentów z EASI75,
- odsetków pacjentów z EASI90,
- poprawy odczuwania świądu w skali NRS o ≥4 punkty,

nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie OR i RR. W przypadku porównania odsetka pacjentów z EASI50 nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie RR, zaś wyniki w zakresie OR nie zostały ujawnione.

Jednocześnie, pomimo faktu, iż w badaniu BREEZE AD-4 prezentowano wyniki dla różnych dawek preparatu, w raporcie NICE skupiono się na ocenie BARI w dawce 4 mg. Komitet NICE uznał takie działania za właściwe, ponieważ jest to dawka preferowana i zalecana w przypadku większości pacjentów z AZS.

Z uwagi na fakt, iż do badania BREEZE-AD4 włączono znacznie więcej pacjentów o pochodzeniu azjatyckim w porównaniu z populacją w badaniu CAFE (17% i 20% odpowiednio w ramionach BARI i placebo w badaniu BREEZE-AD4 oraz po 2% w obu ramionach DUPI i placebo w badaniu CAFE) autorzy raportu zdecydowali o wykonaniu dodatkowej analizy wrażliwości. W jej zakresie dokonano porównania wyników uzyskanych w populacji pacjentów z badania BREEZE-AD4, z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów o pochodzeniu europejskim vs. pełną populacją z badania CAFE. Ostatecznie, w wyniku porównań punktów końcowych w 16. tygodniu badań w populacji europejskiej z badania BREEZE-AD4 i pełnej populacji CAFE nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy BARI 4 mg a DUPI 300 mg pod względem OR i RR w przypadku porównań:

- odsetków pacjentów z EASI50;
- odsetków pacjentów z EASI75;
- odsetków pacjentów z EASI90;
- poprawy odczuwania świądu w skali NRS o ≥4 punkty.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, porównanie pośrednie z DUPI możliwe było wyłącznie w horyzoncie 16 tygodni, dlatego skuteczność BARI vs. DUPI w dłuższym horyzoncie pozostaje niepewna. Nie dokonano również oceny bezpieczeństwa, ponieważ autorzy raportu uznali badania za niewystarczająco porównywalne, np. pod względem stosowania leków ratunkowych.

Porównanie pośrednie nie uwzględniło także szeregu dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem BARI, w tym wygody wynikającej z podawania pacjentom leku w formie doustnej, nie zaś w postaci iniekcji, jak w przypadnie mku DUPI. W badaniach BREEZE-AD obserwowano poprawę w zakresie zaburzeń snu spowodowanych świądem i bólem skóry. Stanowią one dodatkowe korzyści z leczenia BARI w porównaniu z DUPI, zwłaszcza biorąc pod uwagę szybki początek działania BARI.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 27.05.2021 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov,*
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 08.06.2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa BARI skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA)* / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 12.08.2021 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted]. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 27.05.2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 3).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy skuteczności interwencji (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej) i bezpieczeństwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

[redacted]populacja — dorośli z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted]

- interwencja — BARI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Olumiant ChPL] w skojarzeniu z mGKS,
- komparator — placebo; komparator dodatkowy: DUPI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Dupixent ChPL][3] w skojarzeniu z mGKS,
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- metodyka badania:
    - do analizy skuteczności opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe:
        - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
        - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją lub obserwacyjne badania kliniczne;
        - analizy post-hoc,

[3] Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatorów dopuszczano stosowanie przez pacjentów leczenia wspomagającego w postaci miejscowych kortykosteroidów.

    - do analizy bezpieczeństwa randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Kryteria wykluczenia podano łącznie dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
    - artykuły przeglądowe i poglądowe,
    - listy do redakcji,
    - opisy przypadków, serie przypadków,
    - punkty końcowe — doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
    - badania jednoramienne.
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka),

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją — z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 21.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,

- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [redacted] W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 102.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2019), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

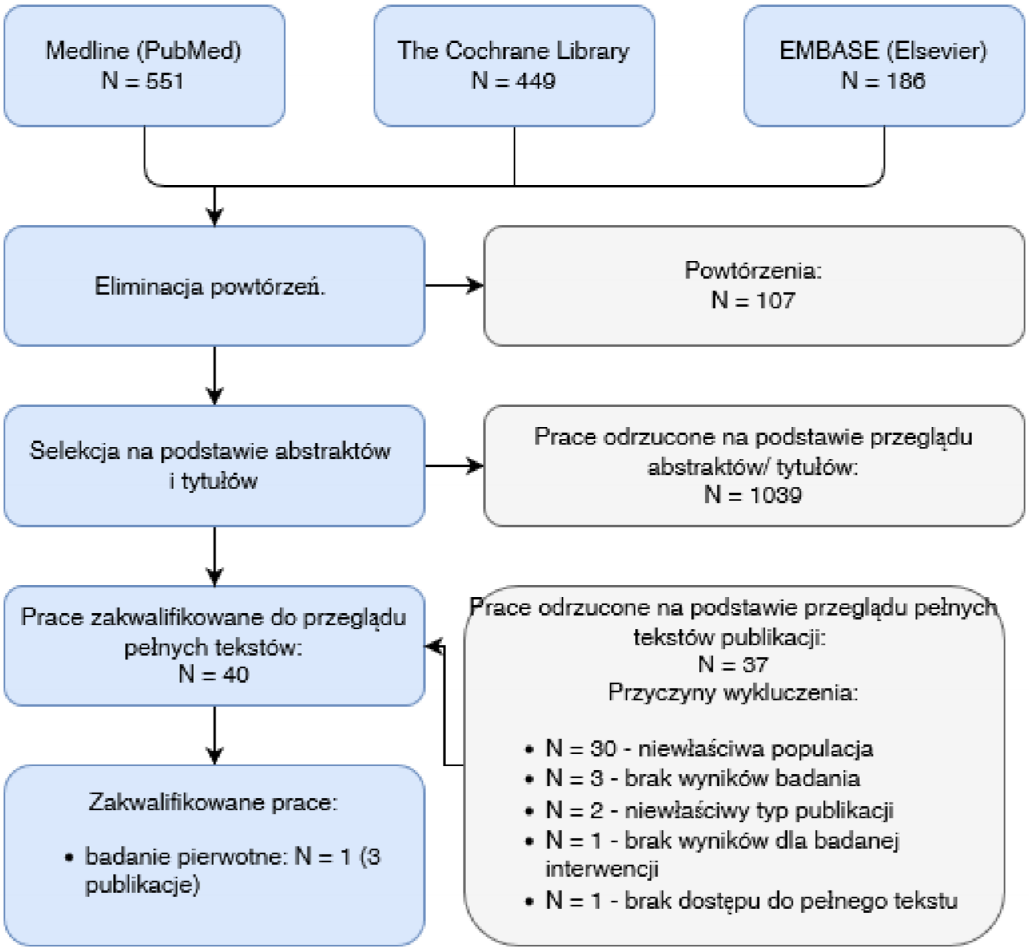
W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych oceniono 1186 abstraktów. Po wykluczeniu 107 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 40 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 37 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (z uwagi na fakt, iż badanie BREEZE-AD4 jest badaniem nowym, na dzień wyszukiwania nie odnaleziono wyników zebranych w formie publikacji[4]). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę

[4] Wyniki z badania uwzględnione w analizie pochodzą ze stron: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 2) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 3). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu.

Tab. 2. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 08.06.2021 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03428100	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable	wyniki dostępne	aktywne, rekrutacja zakończona	BREEZE-AD4
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT02576938	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	JAHG
2.	NCT03334396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	BREEZE-AD1
3.	NCT03334422	Study of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	BREEZE-AD2
4.	NCT03334435	A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis	brak wyników	aktywne, rekrutacja zakończona	BREEZE-AD3
5.	NCT03358693	Molecular Signatures in Inflammatory Skin Disease	brak wyników	rekrutacja uczestników	MSID
6.	NCT03435081	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	aktywne, rekrutacja zakończona	BREEZE-AD5
7.	NCT03559270	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	brak wyników	rekrutacja uczestników	BREEZE-AD6
8.	NCT03733301	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	BREEZE-AD7
9.	NCT03952559	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	brak wyników	rekrutacja uczestników	BREEZE-AD-PEDS

Tab. 3. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 08.06.2021 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2017-004574-34	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine	wyniki dostępne	badanie niezakończone	BREEZE-AD4 / JAIN
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2017-000873-35	Protocol I4V-MC-JAHN: A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis BREEZE-AD1	brak wyników	badanie niezakończone	JAHN
2.	2018-001726-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	JAIY
3.	2017-000871-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	JAHM
4.	2017-000870-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	wyniki dostępne	badanie zakończone	JAHL

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (trzy publikacje), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 4). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 22.

Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie, NCT	Faza badania	Rodzaj badania*, Testowanie hipotezy#	Liczba ośrodków, kraje	Porównanie	Status choroby (populacja, dla której raportowano wyniki w badaniu)	Liczba pacjentów, horyzont	Lista sponsorów
ANALIZA SKUTECZNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ i BEZPIECZEŃSTWA							
BREEZE-AD4, NCT03428100	III	IIA, *superiority*	b.d.; Austria, Niderlandy, Belgia, Finlandia, Polska, Brazylia, Włochy, Francja, Niemcy, Japonia, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania	BARI + mGKS w dawkach: 1 mg; 2 mg; 4 mg vs. placebo + mGKS	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS stosujący mGKS z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwskazaniami do stosowania CsA	463, 16 tygodni	Eli Lilly and Company

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

superiority, non-inferiority, equivalence.

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AZS — atopowe zapalenie skóry; BARI — baricytynib; CsA — cyklosporyna A; mGKS — miejscowe glikokortykosteroidy.

3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia badania oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 20). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu BREEZE-AD4 oceniono na wysokie z uwagi fakt, iż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła > 10% (por. Tab. 5).

Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011).

Badanie	**BREEZE-AD4**
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	**Wysokie ryzyko**

4 Przegląd systematyczny dla komparatora

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono rozdziale 15.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 18.06.2021 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Dla komparatora przeprowadzono przeszukanie wyłącznie do analizy skuteczności eksperymentalnej i analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatorów, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną. Wyszukiwanie dla komparatora zdecydowano ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 18.06.2021 r.

4.1.3 Kryteria włączenia

Do analizy dla komparatora włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja — dorośli z AZS o nasileniu od umiarkowanego [redacted]
- Interwencja — dupilumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego [Dupixent ChPL],

- Komparator — placebo[5],
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- metodyka badania — opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wyłączenia

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- Metodykę badań:
    - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
    - listy do redakcji,
    - kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,
    - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
    - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
    - badania oceniające stosowanie interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych.
- Typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).
    - doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów,
    - analizy post-hoc.

4.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla komparatorów włączono tylko badania RCT, ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 19.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,

[5] Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatorów dopuszczano stosowanie przez pacjentów leczenia wspomagającego w postaci miejscowych kortykosteroidów.

- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [redacted] W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 102.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

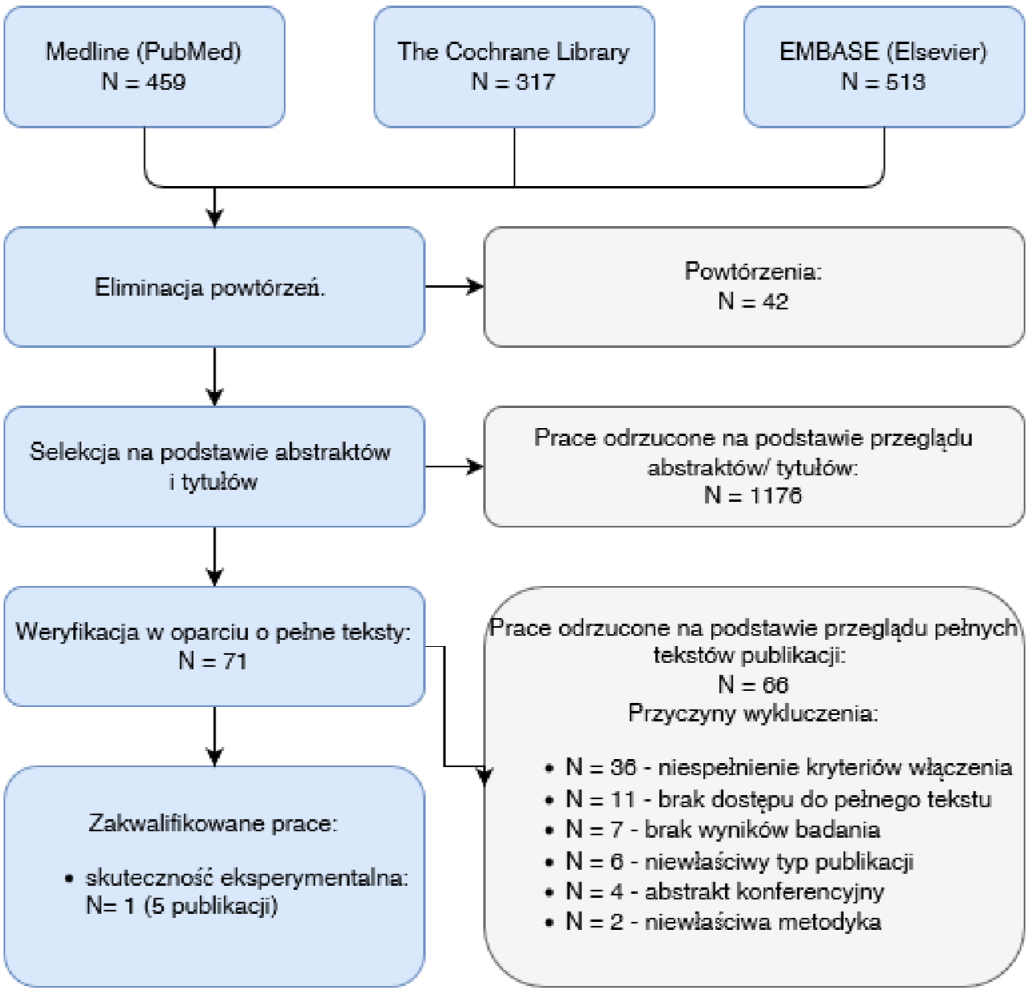
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 1289 abstraktów. Po wykluczeniu 42 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 71 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 66 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (w pięciu publikacjach). Włączone badanie CAFE dotyczyło porównania DUPI vs. placebo. Osiągnięto w tym zakresie

pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.3 i 17.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 23.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów — badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

W przeglądzie badań dla komparatorów włączono jedno badanie (w pięciu publikacjach), dotyczące porównania DUPI vs. placebo.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonego do niniejszego przeglądu badania CAFE (por. Tab. 6). Pełną charakterystykę przedstawiono w rozdziale 23.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.

Badanie, NCT	Faza badania	Rodzaj badania*, Testowanie hipotezy#	Liczba ośrodków, kraje	Porównanie	Status choroby (populacja, dla której raportowano wyniki w badaniu)	Liczba pacjentów, horyzont	Lista sponsorów
ANALIZA SKUTECZNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ i BEZPIECZEŃSTWA							
CAFE, NCT02755649	III	IIA, *superiority*	b.d.; Austria, Niderlandy, Belgia, Irlandia, Polska, Słowacja, Niemcy, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania	DUPI + mGKS w dawkach: 300 mg raz w tygodniu; 300 mg raz na dwa tygodnie vs. placebo + mGKS	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS stosujący mGKS z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwskazaniami do stosowania CsA	325, 16 tygodni	Regeneron Pharmaceuticals

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

superiority, *non-inferiority*, *equivalence*.

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AZS — atopowe zapalenie skóry; CsA — cyklosporyna A; DUPI — dupilumab; mGKS — miejscowe glikokortykosteroidy.

4.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę odpowiednich skali zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale metodyki przeprowadzenia badania oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu 4.2.4.

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Badanie CAFE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej domenie, z wyjątkiem zaślepienia oceny efektów, które oceniono na nieznane, jednak należy zauważyć, iż punkty końcowe określono w oparciu o parametry wyznaczone na podstawie ściśle zdefiniowanych skal, co wskazuje na niskie ryzyko błędu. Ostatecznie, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla badania CAFE oceniono na niskie (por. Tab. 7).

Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.

Badanie	**CAFE**
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	**Niskie ryzyko**

RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna — zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna — zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna — zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencję zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz.22 i 23) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 5.1 i 0).

5.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano nieznaczne różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogoniczności klinicznej.

Do analizy włączono po jednym badaniu RCT dotyczącym leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted] — dla BARI w skojarzeniu z mGKS było to badanie BREEZE-AD4 oraz dla DUPI w skojarzeniu z mGKS — badanie CAFE.

Badanie BREEZE-AD4 obejmowało łącznie 463 pacjentów, którzy przyjmowali odpowiednio 1 mg, 2 mg i 4 mg BARI lub placebo. W niniejszej analizie nie uwzględniano dawkowania BARI równego 1 mg, dlatego zostanie ono pominięte w dalszych rozważaniach. Ostatecznie, 185 pacjentów otrzymywało BARI w dawce 2 mg, 92 pacjentów w dawce 4 mg, zaś 93 pacjentów stosowało placebo.

Badanie CAFE obejmowało 325 pacjentów, z czego 107 przyjmowało DUPI w codwutygodniowej dawce 300 mg, 108 przyjmowało placebo, zaś pozostali przyjmowali DUPI w dawkach cotygodniowych, które zostały pominięte w niniejszej analizie.

Porównując charakterystyki włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie wieku (37-38 lat w przypadku obu badań) i płci pacjentów (przy uwzględnieniu rozważanych dawek leków i placebo, średni odsetek mężczyzn wynosi 62% w obu badaniach). Również w zakresie pochodzenia pacjentów, znaczną część uczestników w przypadku obu badań stanowili przedstawiciele rasy białej (odpowiednio średni 79% i 97% w każdej z grup w badaniach dla BARI i DUPI).

W badaniu BREEZE-AD4 włączono większy odsetek pacjentów pochodzących z Azji niż w przypadku badania CAFE (17% i 20% odpowiednio w ramionach BARI i placebo w BREEZE-AD4 vs. po 2% w ramieniu DUPI i placebo w badaniu CAFE). Jednak z uwagi na fakt, iż to pacjenci rasy białej przeważali w obu badaniach nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy.

5.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

W obu badaniach rozpoczęcie poprzedzał okres: wypłukiwania leku w przypadku BREEZE-AD4 oraz przesiewowy w przypadku badania CAFE. W przypadku BREEZE-AD4 był to okres, w którym pacjenci byli zobowiązani do rezygnacji z niektórych metod leczenia, takich jak leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe. W badaniu CAFE z kolei okres przesiewowy stanowił czas standaryzacji mGKS u pacjentów. Następnie pacjentów przydzielano do właściwych randomizowanych i podwójnie zaślepionych grup. Faza podwójnie zaślepiona w badaniach

dotyczącym porównania BARI vs. placebo oraz DUPI vs. placebo trwała po 16 tygodni. W przypadku BARI niektóre punkty końcowe raportowano także w horyzoncie 24 tygodni.

Kryteria zarówno włączenia, jak i wykluczenia w poszczególnych badaniach były porównywalne i nie wykazywały znaczących różnic uniemożliwiających dokonania porównania między badaniami. Jedną z istotnych różnic stanowi definicja kryterium nasilenia choroby — skali EASI, gdzie w przypadku badania BREEZE-AD4 minimalny wynik pozwalający na włączenie pacjenta określono na poziomie ≥16, zaś w przypadku badania CAFE na poziomie ≥20 punktów.

Badania zostały zaprojektowane w podobny sposób. W zakresie punktów końcowych ocenianych w przytoczonych badaniach, nie zidentyfikowano znaczących różnic.

6 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej — ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej — różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH — przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość p nie wyznaczano średniej.

W przypadku odnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie w niniejszej analizie.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2019.

7 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim BARI (+mGKS) w dawkach 2 mg i 4 mg vs. placebo, a dodatkowo na porównaniu pośrednim BARI (+mGKS) w dawce 4 mg[6] z komparatorem dodatkowym: DUPI (+mGKS) w dawce 300 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku produkt Dupixent® nie jest lekiem refundowanym w Polsce, w niniejszej analizie ograniczono się do prezentacji porównań pośrednich w zakresie wybranych, kluczowych dla analizy punktów końcowych. Wyniki raportowano osobno z podziałem ze względu na dawkowanie BARI (2 mg i 4 mg) w populacji dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie[redacted]

Zgodnie z ChPL produktu w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę [Olumiant ChPL]. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie opierano się o badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ jest to dawka licencjonowana i odpowiednia dla większości pacjentów.

Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie w pierwszej kolejności prezentowano przede wszystkim wyniki dla porównania bezpośredniego BARI w dawce 4 mg vs placebo oraz w przypadku porównań pośrednich BARI w dawce 4 mg vs. DUPI.

W ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu dla BARI. W przypadku porównania pośredniego z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku produkt Dupixent® nie jest lekiem refundowanym w Polsce[redacted] Do badania BREEZE-AD4 włączono znacznie więcej pacjentów o pochodzeniu azjatyckim w porównaniu z populacją w badaniu CAFE (17% i 20% odpowiednio

[6] Zgodnie z zapisami ChPL zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Preparat można przyjmować także w dawce 2 mg raz na dobę. Jest to rozwiązanie jednak zalecane tylko u pacjentów ≥75 r.ż., lub u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie oraz u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Dlatego wariant ten pominięto w porównaniu pośrednim.

w ramionach BARI i placebo w badaniu BREEZE-AD4 oraz po 2% w obu ramionach DUPI i placebo w badaniu CAFE). W związku z powyższym aby zaprezentować wyniki odnoszące się do populacji możliwie najbardziej zbliżonej do warunków polskich, wykorzystano wyniki uzyskane na podstawie porównania pośredniego wykonanego w subpopulacji pacjentów pochodzenia europejskiego biorących udział w badaniu BREEZE AD-4 w porównaniu z pełną populacją z badania CAFE.

W niniejszej analizie uwzględniono punkty końcowe mierzone w specyficznych dla schorzenia skalach, takich jak [clinicaltrials.gov]:

- Skala EASI — mierzy zasięg choroby w czterech obszarach ciała: głowa i szyja, tułów, kończyny górne i kończyny dolne. Wyższy wynik oznacza większe obciążenie chorobą. EASI 50, EASI 75 i EASI 90 reprezentują poprawę odpowiednio o 50%, 75% i 90% w wyniku EASI w stosunku do wartości wyjściowej i są dychotomiczną miarą odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o 50%, 75% i 90% w stosunku do wyniku wyjściowego.
- Skala DLQI — jest 10-pytaniowym, zwalidowanym kwestionariuszem jakości życia, który obejmuje 6 dziedzin, w tym objawy i uczucia, codzienną aktywność, wypoczynek, pracę i szkołę, relacje osobiste oraz leczenie. Kategorie odpowiedzi obejmują określenia, takie jak: "wcale", "trochę", "dużo" i "bardzo dużo", z odpowiadającymi im punktami odpowiednio 0, 1, 2 i 3, a kategorie bez odpowiedzi lub "nieistotne" punktowane są jako "0". Punktacja mieści się w zakresie od 0 do 30 (od braku wpływu na życie do bardzo dużego wpływu na życie), a 4-punktowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej jest uważana za próg minimalnej klinicznie istotnej różnicy. Im wyższy wynik, tym większe upośledzenie życia.
- Skala ADSS — jest 3-elementowym kwestionariuszem, opracowanym w celu oceny wpływu świądu na sen, w tym trudności z zasypianiem z powodu swędzenia, częstotliwości wybudzania się i trudności z ponownym zaśnięciem ostatniej nocy z powodu świądu. Pozycja 2, częstotliwość budzenia się ostatniej nocy jest zgłaszana przez wybranie liczby wybudzeń każdej nocy, w zakresie od 0 do 29 razy, gdzie wyższa liczba oznacza gorszy wynik.
- Skala NRS:
    - W zakresie świądu — ocenia ogólne nasilenie świądu odczuwanego przez pacjentów w ciągu ostatnich 24 godzin. Wyższe wyniki oznaczają silniejsze odczuwanie świądu.
    - W zakresie bólu skóry — ocenia ogólne nasilenie bólu skóry odczuwanego przez pacjentów w ciągu ostatnich 24 godzin. Wyższe wyniki oznaczają silniejsze odczuwanie bólu.
- Skala SCORAD — ocenia sześć cech klinicznych w celu określenia ciężkości choroby: rumień, obrzęk, sączenie, złuszczanie, lichenifikację i suchość w skali od 0 do 3 (0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie). Ocenia również objawy subiektywne (świąd i utratę snu) za pomocą wizualnej skali analogowej (gdzie 0 oznacza brak

świądu lub brak problemów ze snem, a 10 — nieznośny świąd lub duże problemy ze snem). Skala obejmuje punktację w zakresie od 0 do 103 punktów, gdzie 0 oznacza brak choroby, zaś 103 — ciężką chorobę. SCORAD 75 i SCORAD 90 reprezentują poprawę o odpowiednio ≥ 75% i ≥90% w stosunku do wartości wyjściowej w skali SCORAD.

- Skala PGI-S — PGI-S-AD to jednopytaniowa skala, w której pacjent dokonuje ogólnej oceny objawów AZS w ciągu ostatnich 24 godzin. Dostępnych jest pięć kategorii odpowiedzi: 0 = brak objawów, 1 = bardzo łagodne, 2 = łagodne, 3 = umiarkowane i 4 = ciężkie. Wyższy wynik oznacza silniejsze objawy choroby.
- Skala POEM — jest 7-pozycyjnym kwestionariuszem samooceny, który ocenia objawy choroby (suchość, swędzenie, łuszczenie się, pękanie, utratę snu, krwawienie i płaczliwość) w skali od 0 do 4 (0 = żadnego dnia, 1 = 1-2 dni, 2 = 3-4 dni, 3 = 5-6 dni, 4 = codziennie). Suma prezentuje całkowity wynik POEM od 0 (brak choroby) do 28 (ciężka choroba). Wysokie wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby i gorszą jakość życia.
- Skala HADS — jest narzędziem służącym do oceny lęku i depresji u pacjentów. Kwestionariusz składa się z 14 pozycji, z których każda oceniana jest na 4-punktowej skali, dając maksymalny wynik 21 punktów dla lęku i depresji. Wyniki ≥11 w każdej z podkategorii uważany jest za przypadek występowania istotnych objawów psychologicznych, podczas gdy wyniki 8-10 reprezentują wynik na pograniczu, a 0-7 — normę. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.
- Skala WPAI-AD — kwestionariusz opracowany w celu pomiaru wpływu ogólnego stanu zdrowia i nasilenia objawów na wydajność pracy i regularną aktywność w ciągu 7 dni poprzedzających kontrolę. Składa się z sześciu pozycji pogrupowanych w 4 domeny: absencja (czas opuszczony w pracy), prezenteizm (pogorszenie samopoczucia w pracy lub zmniejszenie efektywności w pracy), utrata wydajności pracy (ogólne pogorszenie samopoczucia w pracy lub absencja oraz prezenteizm) oraz upośledzenie aktywności, które mieszczą się w zakresie od 0% do 100%, przy czym wyższe wartości wskazują na większe upośledzenie.
- Skala EQ-5D pozwalająca na dwuczęściowy pomiar:
    - W pierwszej części EQ-5D-5L ocenia się pięć miar zgłaszanych przez badanych: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. W każdym z nich można udzielić odpowiedzi na pięciu poziomach: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajnie poważne problemy. Odpowiedzi są wykorzystywane do uzyskania wyników indeksu stanu zdrowia przy użyciu algorytmu stosowanego w Wielkiej Brytanii (UK), z punktacją w zakresie od -0,594 do 1, oraz algorytmu stosowanego w Stanach Zjednoczonych (US), z punktacją w zakresie od -0,109 do 1, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.

- Druga część EQ-5D-5L jest oceniana za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) w zakresie od 0 do 100 milimetrów, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić.

- Skala IGA — mierzy globalną ocenę uczestnika badania dotyczącą ogólnego nasilenia AZS, opartą na statycznej, numerycznej, 5-punktowej skali od 0 (czysta skóra) do 4 (ciężka choroba). Wynik opiera się na ogólnej ocenie stopnia nasilenia rumienia, grudkowania/ stwardnienia, sączenia/złuszczania i lichenifikacji. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie choroby.

Jeżeli było to możliwe, przy ocenie skuteczności eksperymentalnej ocenie poddawano także istotność kliniczną zmian w punktacji w poszczególnych skalach, w stosunku do wartości początkowej. Za istotną klinicznie uznawano zmianę wyniku w skalach EASI, SCORAD i POEM o odpowiednio: 6,65, 8,7 i 3,4 punktów. W skali NRS w odniesieniu do świądu i DLQI za istotną klinicznie uznawano zmianę punktacji o ≥4 punkty, natomiast w skali HADS za istotny klinicznie uznano wynik pomiędzy 11 a 21 [Schram 2011]. Poniżej zaprezentowano minimalną klinicznie istotną różnica dla punktów końcowych, których ocena było możliwa w przebiegu niniejszej analizy.

Tab. 8. Minimalna klinicznie istotna różnica dla różnych punktów końcowych.

Skala	NRS świąd	SCORAD	POEM	DLQI
Minimalna klinicznie istotna różnica w punktacji	≥4 punkty	8,7 punkty	3,4 punkty	≥4 punkty

DLQI — Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; HADS — Szpitalna Skala Lęku i Depresji; NRS — numeryczna skala szacunkowa; POEM — Patient Oriented Eczema Measure; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych wraz z okresami obserwacji przedstawiono w kolejnych rozdziałach 7.2 i 7.1.

7.1 BARI w dawce 4 mg

7.1.1 Skala EASI

7.1.1.1 Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali EASI po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni procentowy wynik w skali EASI zmniejszył się o 63,31% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 42,69%. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-20,62, 95% CI=(-

31,54; -9,70). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 9).

Tab. 9. Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej.

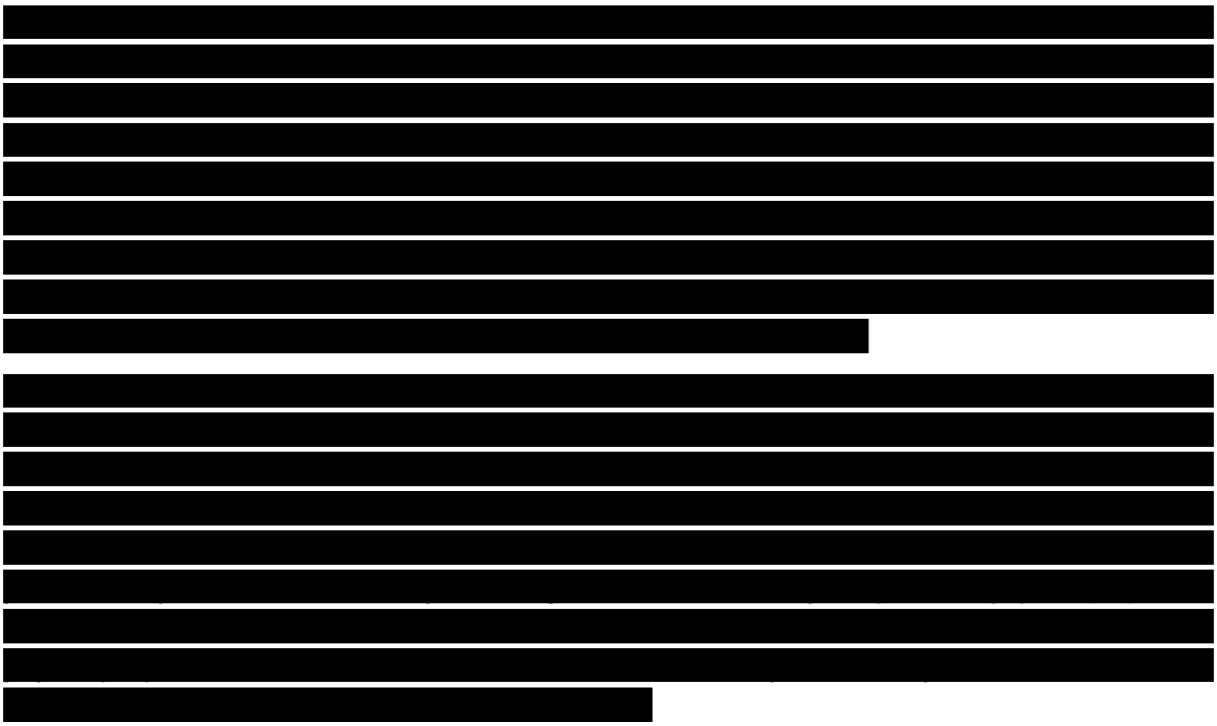
Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (%)	Komparator, średnia zmiana LSM (%)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-63,31	-42,69	**-20,62 (-31,54; -9,70), 0,0003**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.1.1.2 Poprawa wyniku w skali EASI 50 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali EASI o 50% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) z komparatorem dodatkowym — DUPI (300 mg co 2 tygodnie) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI poprawa wyniku w skali EASI o 50% występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [OR=1,98, 95% CI=(1,10; 3,58), RD=16,69, 95% CI=(2,59; 30,79)] (por. Tab. 10).



Tab. 10. Poprawa wyniku w skali EASI o 50% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	48/92 (52,2%)	33/93 (35,5%)	**1,98 (1,10; 3,58), 0,0228**	**16,69 (2,59; 30,79), 0,0203**	5,99 NNT (3,25; 38,58) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tab. 13. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	29/92 (31,5%)	16/93 (17,2%)	**2,22 (1,11; 4,44), 0,0250**	**14,32 (2,11; 26,52), 0,0215**	6,98 NNT (3,77; 47,35) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tab. 16. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	24 tygodni	23/92 (25,0%)	16/93 (17,2%)	1,60 (0,78; 3,28), 0,1958	7,80 (-3,91; 19,51), 0,1920	12,83 NNT (25,54 NNH; 5,13 NNT)

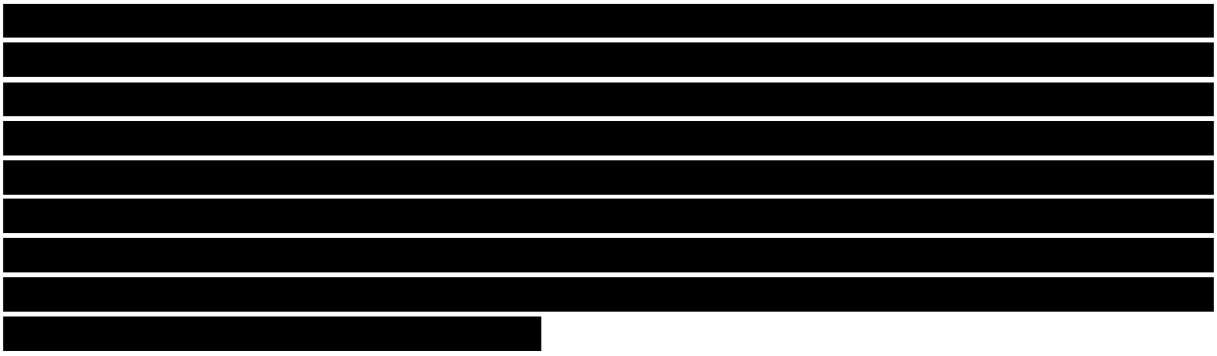
BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.1.1.5 Poprawa wyniku w skali EASI 90 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali EASI o 90% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) z komparatorem dodatkowym — DUPI (300 mg co 2 tygodnie) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie poprawy wyniku w skali EASI o 90% [OR=2,39, 95% CI=(0,87; 6,58), RD=7,68, 95% CI=(-1,02; 16,37)] (por. Tab. 17).





Tab. 17. Poprawa wyniku w skali EASI o 90% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	13/92 (14,1%)	6/93 (6,5%)	2,39 (0,87; 6,58), 0,0928	7,68 (-1,02; 16,37), 0,0835	13,02 NNT (98,44 NNH; 6,11 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.1.2 Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali DLQI po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) z komparatorem dodatkowym — DUPI (300 mg co 2 tygodnie) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali DLQI zmniejszył się o 7,95 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,95 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,01, 95% CI=(-5,00; 1,02). Oszacowana miara efektu — różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z placebo w zakresie zmiany wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej (por. Tab. 105). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

[redacted]

Tab. 20. Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-7,95	-4,95	**-3,01 (-5,00; -1,02), 0,003**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; DLQI — Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

[redacted]

7.1.3 Zmiana wyniku w skali ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu) w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali ADSS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali ADSS zmniejszył się o 1,42 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,63 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,79, 95% CI=(-1,19; -0,39). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z placebo w zakresie częstości wybudzania się ze snu w skali ADSS (por. Tab. 22).

Tab. 22. Zmiana wyniku w skali ADSS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (jednostki na skali)	Komparator, średnia zmiana LSM (jednostki na skali)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,42	-0,63	**-0,79 (-1,19; -0,39), <0,001**

ADSS — skala uśpienia atopowego zapalenia skóry; BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.1.4Skala NRS

7.1.4.1Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w nasileniu bólu mierzone w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik nasilenia bólu w skali NRS zmniejszył się o 3,02 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 1,56 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,45, 95% CI=(-2,21; -0,69). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 23).

Tab. 23. Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-3,02	-1,56	**-1,45 (-2,21; -0,69); <0,001**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.1.4.2 Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w nasileniu świądu mierzone w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik nasilenia świądu w skali NRS zmniejszył się o 37,24 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 17,48 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-19,76, 95% CI=(-32,71; -6,81). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 24). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 24. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-37,24	-17,48	**-19,76 (-32,71; -6,81); 0,003**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.1.4.3 Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej

W badaniu BREEZE-AD4 raportowano dodatkowo dane dotyczące zmian w nasileniu bólu mierzone w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, które umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali świądu NRS zmniejszył się o 33,16 punktu w stosunku do wartości początkowych, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 15,35 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-17,82, 95% CI=(-32,02; -3,62). Wynik wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 25). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 25. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	24 tygodnie	-33,16	-15,35	**-17,82 (-32,02; -3,62), 0,014**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.1.4.4 Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS

Dane dotyczące odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) z komparatorem dodatkowym — DUPI (300 mg co 2 tygodnie) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI ≥4 punktowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [OR=6,88, 95% CI=(2,79; 16,93), RD=29,92, 95% CI=(17,54; 42,31)] (por. Tab. 26).

[redacted]

Tab. 26. Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	29/76 (38,2%)	7/85 (8,2%)	**6,88 (2,79; 16,93), <0,001**	**29,92 (17,54; 42,31), <0,001**	3,34 NNT (2,36; 5,70) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NRS — numeryczna skala szacunkowa; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]

7.1.5 Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali SCORAD po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali SCORAD zmniejszył się o 31,74 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 21,98 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-9,77, 95% CI=(-15,51; -4,03). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 29). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 29. Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-31,74	-21,98	**-9,77 (-15,51; -4,03), 0,001**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.1.5.1 Poprawa wyniku w skali SCORAD 75 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali SCORAD o 75% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż oszacowane miary efektu — różnica ryzyka oraz iloraz szans wykazują brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BARI w dawce 4 mg a placebo [OR=6,42, 95% CI=(0,76; 54,41), RD=5,45, 95% CI=(-0,02; 10,91)] (por. Tab. 30).

Tab. 30. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	6/92 (6,5%)	1/93 (1,1%)	6,42 (0,76; 54,41), 0,0882	5,45 (-0,02; 10,91), 0,0507	18,36 NNT (5854,54 NNH; 9,17 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.1.5.2 Poprawa wyniku w skali SCORAD 90 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali SCORAD o 90% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BARI w dawce 4 mg a z placebo w zakresie poprawy wyniku w skali SCORAD o 90% [OR=5,17, 95% CI=(0,24; 109,09), RD=2,17, 95% CI=(-1,43; 5,78)] (por. Tab. 31).

Tab. 31. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 90% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	2/92 (2,2%)	0/93 (0,0%)	5,17 (0,24; 109,09), 0,2913	2,17 (-1,43; 5,78), 0,2367	46,00 NNT (70,07 NNH; 17,32 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.1.6 Zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w BSA dotkniętej chorobowo po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnia BSA dotkniętej chorobowo zmniejszyła się o 28,17 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 19,76 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-8,41, 95% CI=(-14,37; -2,45). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 32).

Tab. 32. Zmiana w BSA dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-28,17	-19,76	**-8,41 (-14,37; -2,45), 0,0066**

BARI — baricytynib; BSA — powierzchnia ciała; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.1.7 Zmiana w stosowaniu mGKS w stosunku do wartości początkowej

7.1.7.1 Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w średnim zużyciu mGKS (w gramach produktu o niskiej i umiarkowanej sile działania) po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnie zużycie mGKS wyniosło 171,17 g w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo 242,59 g. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-71,42, 95% CI=(-141,24; 1,60). Oszacowana miara efektu — różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 33).

Tab. 33. Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (g)	Komparator, średnia zmiana LSM (g)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	171,17	242,59	**-71,42 (-141,24; -1,60), 0,045**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; g — gram; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; mGKS— miejscowe glikokortykosteroidy; p — wartość p.

7.1.7.2Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w średniej liczbie dni, w których pacjenci nie stosowali mGKS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnia liczba dni bez stosowania mGKS wynosiła 19,43 w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo — 12,18 dni. Różnicę średnich oszacowano na LSM=7,25, 95% CI=(-1,66; 16,16). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 34).

Tab. 34. Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (dni)	Komparator, średnia zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	19,43	12,18	7,25 (-1,66; 16,16), 0,111

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; mGKS— miejscowe glikokortykosteroidy; p — wartość p.

7.1.8Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali POEM (gdzie niższe wyniki wskazują na lżejszy przebieg choroby i poprawę jakości życia) po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali POEM zmniejszył się o 9,27 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,18 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-5,09, 95% CI=(-

7,48; -2,70). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 35). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 35. Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-9,27	-4,18	**-5,09 (-7,48; -2,70), <0,001**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; POEM — *Patient Oriented Eczema Measure*;

7.1.9 Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali PGI-S-AD (gdzie niższy wynik oznacza mniejsze objawy choroby) po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali PGI-S-AD zmniejszył się o 1,07 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,49 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,58, 95% CI=(-0,86; -0,29). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 36).

Tab. 36. Zmiana nasilenia bólu w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,07	-0,49	**-0,58 (-0,86; -0,29), <0,001**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; PGI-S-AD — ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta; p — wartość p.

7.1.10 Zmiana wyniku w skali HADS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali HADS w domenach oceniających niepokój i depresję u pacjentów po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali HADS w domenie oceniającej niepokój zmniejszył się o 1,32 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,48 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=--0,85, 95% CI=(-1,86; -0,16). Oszacowana miara efektu — różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku u pacjentów stosujących BARI w porównaniu ze stosującymi placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali HADS w domenie oceniającej depresję zmniejszył się o 1,57 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,40 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=--1,17, 95% CI=(-2,18; -0,15). Oszacowana miara efektu — różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 37).

Tab. 37. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących niepokoju i depresji w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
Niepokój				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,32	-0,48	-0,85 (-1,86; 0,16), 0,097
Depresja				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,57	-0,40	**-1,17 (-2,18; -0,15), 0,0257**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; HADS — Szpitalna Skala Lęku i Depresji; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p;

7.1.11 Skala WPAI-AD

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali WPAI-AD w domenach oceniających absencję, prezenteizm, spadek produktywności i upośledzenie aktywności produktywności u pacjentów po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej absencję zmniejszył się o 4,56 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,77 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,21, 95% CI=(-6,11; 6,53). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 4 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej prezenteizm zmniejszył się o 14,81 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 14,86 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,05, 95% CI=(-8,35; 8,45). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 4 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej spadek produktywności zmniejszył się o 14,12 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 13,22 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,90, 95% CI=(-10,36; 8,56). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 4 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej upośledzenie aktywności zmniejszył się o 23,92 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 16,46 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-7,45, 95% CI=(-14,96; 0,06). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 38).

Tab. 38. Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
Absencja				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-4,56	-4,77	0,21 (-6,11; 6,53), 0,948
Prezenteizm				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-14,81	-14,86	0,05 (-8,35; 8,45), 0,991
Spadek produktywności				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-14,12	-13,22	-0,90 (-10,36; 8,56), 0,852
Upośledzenie aktywności				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-23,92	-16,46	-7,45 (-14,96; 0,06), 0,052

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; WPAI-AD — Upośledzenie wydajności pracy i aktywności — atopowe zapalenie skóry.

7.1.12 Skala EQ-5D-5L

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D US poprawił się o 0,11 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,04 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,06, 95% CI=(0,02; 0,0101). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D UK poprawił się o 0,15 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,06 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,09, 95% CI=(0,03; 0,15). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D VAS poprawił się o 11,03 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 7,64 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=3,39, 95% CI=(-2,96; 9,74). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 39).

Tab. 39. Zmiana nasilenia bólu w skali EQ-5D w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
EQ-5D-US				
BREEZE AD 4	16 tygodni	0,11	0,04	**0,06 (0,01; 0,11), 0,009**
EQ-5D-UK				
BREEZE AD 4	16 tygodni	0,15	0,06	**0,09 (0,03; 0,15), 0,003**
EQ-5D-VAS				
BREEZE AD 4	16 tygodni	11,03	7,64	3,39 (-2,96; 9,74), 0,295

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EQ-5D — kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów;; p — wartość p.

7.1.13 Skala IGA

7.1.13.1 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w 16. tygodniu w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, że oszacowane miary efektu – różnica ryzyka oraz iloraz szans wykazują istotną statystycznie przewagę BARI (4mg) w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥2 punkty w stosunku do wartości początkowej [OR=2,59, 95% CI=(1,11; 6,05), RD=12,06, 95% CI=(1,71; 22,41)] (por. Tab. 40).

Tab. 40. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	20/92 (21,7%)	9/93 (9,7%)	**2,59 (1,11; 6,05), 0,0276**	**12,06 (1,71; 22,41), 0,0224**	8,29 NNT (4,46; 58,46) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.1.13.2 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej [OR=1,01, 95% CI=(0,43; 2,39), RD=0,14, 95% CI=(-9,54; 9,82)]. (por. Tab. 41).

Tab. 41. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	24 tygodni	12/92 (13,0%)	12/93 (12,9%)	1,01 (0,43; 2,39), 0,9774	0,14 (-9,54; 9,82), 0,9774	713,00 NNT (10,48 NNH; 10,18 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.1.13.3 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali vIGA 0 w stosunku do wartości początkowej.

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w 16 tygodniu w stosunku do wartości początkowej [OR=7,31, 95% CI=(0,37; 143,60), RD=3,26, 95% CI=(-0,88; 7,40)] (por. Tab. 42).

Tab. 42. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	3/92 (3,3%)	0/93 (0,0%)	7,31 (0,37; 143,60), 0,1903	3,26 (-0,88; 7,40), 0,1225	30,67 NNT (114,01 NNH; 13,52 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2 BARI (+mGKS) w dawce 2 mg

7.2.1 Skala EASI

7.2.1.1 Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali EASI po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo oraz w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni procentowy wynik w skali EASI zmniejszył się o 56,05% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 42,69%. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-13,35, 95% CI=(-22,83; -3,87). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 43).

Tab. 43. Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (%)	Komparator, średnia zmiana LSM (%)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-56,05	-42,69	**-13,35 (-22,83; -3,87); 0,006**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.2.1.2 Poprawa wyniku w skali EASI 50 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali EASI o 50% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI poprawa wyniku w skali EASI o 50% występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [OR=1,92, 95% CI=(1,15; 3,21), RD=15,87, 95% CI=(3,77; 27,97)]. (por. Tab. 44).

Tab. 44. Poprawa wyniku w skali EASI o 50% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	95/185 (51,4%)	33/93 (35,5%)	**1,92 (1,15; 3,21), 0,0128**	**15,87 (3,77; 27,97), 0,0102**	6,30 NNT (3,58; 26,55) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.1.3 Poprawa wyniku w skali EASI 75 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali EASI o 75% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI dla różnicy ryzyka poprawa wyniku w skali EASI o 75% występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [RD=10,36, 95% CI=(0,35; 20,38)]. Z kolei wynik dla ilorazu szans w tym porównaniu nie uzyskał istotności statystycznej [OR=1,83, 95% CI=(0,98; 3,43)] (por. Tab. 45).

Tab. 45. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni*	51/185 (27,6%)	16/93 (17,2%)	1,83 (0,98; 3,43), 0,0588	**10,36 (0,35; 20,38), 0,0425**	9,65 NNT (4,91; 287,30) NNT

* w przypadku EASI 75 w przypadku wyników w horyzoncie 24 tygodni uzyskano takie same wyniki jak po 16 tygodniach.

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.1.4 Poprawa wyniku w skali EASI 90 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali EASI o 90% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie poprawy wyniku w skali EASI o 90% [OR=1,66, 95% CI=(0,64; 4,31), RD=3,82, 95% CI=(-2,82; 10,46)] (por. Tab. 46).

Tab. 46. Poprawa wyniku w skali EASI o 90% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	19/185 (10,3%)	6/93 (6,5%)	1,66 (0,64; 4,31), 0,2979	3,82 (-2,82; 10,46), 0,2595	26,19 NNT (35,47 NNH; 9,56 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.2 Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali DLQI po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali DLQI zmniejszył się o 6,57 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,95 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,62, 95% CI=(-3,35; 0,11). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 47). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 47. Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-6,57	-4,95	-1,62 (-3,35; 0,11); 0,066

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; DLQI — Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.2.3 Zmiana wyniku w skali ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu) w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali ADSS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali ADSS zmniejszył się o 0,85 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,63 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,21, 95% CI=(-0,56; 0,14). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 48).

Tab. 48. Zmiana wyniku w skali ADSS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (jednostki na skali)	Komparator, średnia zmiana LSM (jednostki na skali)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-0,85	-0,63	-0,21 (-0,56; 0,14); 0,233

ADSS — skala uśpienia atopowego zapalenia skóry; BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.2.4 Skala NRS

7.2.4.1 Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w nasileniu bólu mierzone w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik nasilenia bólu w skali NRS zmniejszył się o 2,4 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 1,56 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,84, 95% CI=(-1,51; -0,17). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 49).

Tab. 49. Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-2,40	-1,56	**-0,84 (-1,51; -0,17); 0,013**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.2.4.2 Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w nasileniu świądu mierzone w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik nasilenia świądu w skali NRS zmniejszył się o 32,89 punktu w stosunku do wartości początkowej,

natomiast w grupie otrzymującej placebo o 17,48 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-15,41, 95% CI=(-26,67; -4,15). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 50). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 50. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-32,89	-17,48	**-15,41 (-26,67; -4,15); 0,007**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.2.4.3 Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej

W badaniu BREEZE-AD4 raportowano dodatkowo dane dotyczące zmian w nasileniu bólu mierzone w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, które umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali świądu NRS zmniejszył się o 30,11 punktu w stosunku do wartości początkowych, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 15,35 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-14,76, 95% CI=(-27,15; -2,37). Wynik wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 51). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 51. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	24 tygodnie	-30,11	-15,35	**-14,76 (-27,15; -2,37); 0,020**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; NRS — numeryczna skala szacunkowa; p — wartość p.

7.2.4.4 Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS

Dane dotyczące odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI ≥4 punktowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [OR=3,31, 95% CI=(1,41; 7,77), RD=14,66, 95% CI=(6,00; 23,32)]. (por. Tab. 52).

Tab. 52. Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	38/166 (22,9%)	7/85 (8,2%)	**3,31 (1,41; 7,77), 0,0060**	**14,66 (6,00; 23,32), 0,0009**	6,82 NNT (4,29; 16,68) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NRS — numeryczna skala szacunkowa; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.5 Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali SCORAD po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali SCORAD zmniejszył się o 28,54 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 21,98 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-6,56, 95% CI=(-11,54; -1,58). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 53). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 53. Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-28,54	-21,98	**-6,56 (-11,54; -1,58); 0,010**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.2.5.1 Poprawa wyniku w skali SCORAD 75 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali SCORAD o 75% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% występowała istotnie statystycznie częściej w stosunku do wartości początkowej niż w grupie stosującej placebo [OR=8,12, 95% CI=(1,06; 62,44), RD=7,03, 95% CI=(2,58; 11,49)] (por. Tab. 54).

Tab. 54. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	15/185 (8,1%)	1/93 (1,1%)	**8,12 (1,06; 62,44), 0,0442**	**7,03 (2,58; 11,49), 0,0020**	14,22 NNT (8,70; 38,82) NNT

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.2.5.2 Poprawa wyniku w skali SCORAD 90 w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące poprawy wyniku w skali SCORAD o 90% po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie poprawy wyniku w skali SCORAD o 90% [OR=2,55, 95% CI=(0,12; 53,61), RD=1,08, 95% CI=(-1,13; 3,29)] (por. Tab. 55).

Tab. 55. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 90% w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	2/185 (1,1%)	0/93 (0,0%)	2,55 (0,12; 53,61), 0,5474	1,08 (-1,13; 3,29), 0,3385	92,50 NNT (88,28 NNH; 30,35 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry.

7.2.6 Zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w BSA dotkniętej chorobowo po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnia BSA dotkniętej chorobowo zmniejszyła się o 25,26 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 19,76 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-5,50, 95% CI=(-10,68; -0,32). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 56).

Tab. 56. Zmiana w BSA dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-25,26	-19,76	**-5,50 (-10,68; -0,32); 0,037**

BARI — baricytynib; BSA — powierzchnia ciała; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p.

7.2.7 Zmiana w stosowaniu mGKS w stosunku do wartości początkowej

7.2.7.1 Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w średnim zużyciu mGKS (w gramach produktu o niskiej i umiarkowanej sile działania) po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnie zużycie mGKS wyniosło 185,70 g w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo 242,59 g. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-56,90, 95% CI=(-117,57; 3,77). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg nad placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 57).

Tab. 57. Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (g)	Komparator, średnia zmiana LSM (g)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	185,70	242,59	-56,90 (-117,57; 3,77); 0,066

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; g — gram; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; mGKS— miejscowe glikokortykosteroidy; p — wartość p.

7.2.7.2 Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w średniej liczbie dni, w których pacjenci nie stosowali mGKS po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średnia liczba dni bez stosowania mGKS wzrosła o 17,65 w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 12,18 dni. Różnicę średnich oszacowano na LSM=5,48, 95% CI=(-2,24; 13,20). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 58).

Tab. 58. Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (dni)	Komparator, średnia zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	17,65	12,18	5,48 (-2,24; 13,20); 0,164

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; mGKS— miejscowe glikokortykosteroidy; p — wartość p.

7.2.8 Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali POEM (gdzie niższe wyniki wskazują na lżejszy przebieg choroby i poprawę jakości życia) po po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali POEM zmniejszył się o 7,27 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,18 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,09, 95% CI=(-

5,17; --1,01). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 59). Dodatkowo, zgodnie z danymi z publikacji Schram 2011 (por. Tab. 8) różnicę w punktacji uzyskaną u pacjentów stosujących BARI należy uznawać za istotną klinicznie.

Tab. 59. Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-7,27	-4,18	**-3,09 (-5,17; -1,01); 0,004**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; POEM — *Patient Oriented Eczema Measure*;

7.2.9 Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali PGI-S-AD (gdzie wyższy wynik oznacza silniejsze objawy choroby) po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali PGI-S-AD zmniejszył się o 0,77 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,49 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,27, 95% CI=(-0,52; -0,02). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 60).

Tab. 60. Zmiana nasilenia bólu w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-0,77	-0,49	**-0,27 (-0,52; -0,02); 0,034**

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; PGI-S-AD — ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta; p — wartość p.

7.2.10 Zmiana wyniku w skali HADS w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali HADS w domenach oceniających niepokój i depresję u pacjentów po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali HADS w domenie oceniającej niepokój zmniejszył się o 1,59 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,48 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=--1,12, 95% CI=(-2,00; -0,24). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali HADS w domenie oceniającej depresję zmniejszył się o 1,03 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,40 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=--0,63, 95% CI=(-1,51; 0,25). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 61).

Tab. 61. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących niepokoju i depresji w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
Niepokój				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,59	-0,48	**-1,12 (-2,00; -0,24); 0,012**
Depresja				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-1,03	-0,40	-0,63 (-1,51; 0,25); 0,161

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; HADS — Szpitalna Skala Lęku i Depresji; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p;

7.2.11 Skala WPAI-AD

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w skali WPAI-AD w domenach oceniających absencję, prezenteizm, spadek produktywności i upośledzenie aktywności produktywności u pacjentów po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej absencję zmniejszył się o 2,98 punktu w stosunku do wartości

początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 4,77 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=1,79, 95% CI=(-3,76; 7,34). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 2 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej prezenteizm zmniejszył się o 14,56 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 14,86 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,30, 95% CI=(-7,02; 7,62). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 2 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej spadek produktywności zmniejszył się o 13,07 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 13,22 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,15, 95% CI=(-8,08; 8,38). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi placebo w porównaniu z BARI w dawce 2 mg w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w skali WPAI-AD w domenie oceniającej upośledzenie aktywności zmniejszył się o 20,86 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 16,46 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-4,40, 95% CI=(-10,92; 2,12). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 62).

Tab. 62. Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
Absencja				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-2,98	-4,77	1,79 (-3,76; 7,34); 0,527
Prezenteizm				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-14,56	-14,86	0,30 (-7,02; 7,62); 0,936
Spadek produktywności				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-13,07	-13,22	0,15 (-8,08; 8,38); 0,972
Upośledzenie aktywności				
BREEZE AD 4	16 tygodni	-20,86	-16,46	-4,40 (-10,92; 2,12); 0,186

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; p — wartość p; WPAI-AD — Upośledzenie wydajności pracy i aktywności — atopowe zapalenie skóry.

7.2.12 Skala EQ-5D-5L

Dane dotyczące zmian w wynikach uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują, iż w grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D US poprawił się o 0,09 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,04 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,05, 95% CI=(0,01; 0,09). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D UK poprawił się o 0,13 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 0,06 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=0,07, 95% CI=(0,01; 0,13). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

W grupie stosującej BARI średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D VAS poprawił się o 8,76 punktu w stosunku do wartości początkowej, natomiast w grupie otrzymującej placebo o 7,64 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=1,12, 95% CI=(-4,41; 6,65). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 63).

Tab. 63. Zmiana nasilenia bólu w skali EQ-5D w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana LSM (punkty)	Komparator, średnia zmiana LSM (punkty)	Różnica LSM (95% CI); p
BARI vs. placebo				
EQ-5D-US				
BREEZE AD 4	16 tygodni	0,09	0,04	**0,05 (0,01; 0,09), 0,016**
EQ-5D-UK				
BREEZE AD 4	16 tygodni	0,13	0,06	**0,07 (0,01; 0,13), 0,013**
EQ-5D-VAS				
BREEZE AD 4	16 tygodni	8,76	7,64	1,12 (-4,41; 6,65); 0,691

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; EQ-5D — kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów;; p — wartość p.

7.2.13 Skala IGA

7.2.13.1 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty [OR=1,66, 95% CI=(0,75; 3,69), RD=5,46, 95% CI=(-2,47; 13,38)]. (por. Tab. 52).

Tab. 64. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	28/185 (15,1%)	9/93 (9,7%)	1,66 (0,75; 3,69), 0,2098	5,46 (-2,47; 13,38), 0,1770	18,32 NNT (40,56 NNH; 7,47 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.13.2 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w 24 tygodniu w stosunku do wartości początkowej [OR=1,58, 95% CI=(0,77; 3,20), RD=6,02, 95% CI=(-2,83; 14,86)]. (por. Tab. 65).

Tab. 65. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	24 tygodni	35/185 (18,9%)	12/93 (12,9%)	1,58 (0,77; 3,20), 0,2093	6,02 (-2,83; 14,86), 0,1826	16,62 NNT (35,31 NNH; 6,73 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2.13.3 Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali vIGA 0 w stosunku do wartości początkowej.

Dane dotyczące zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 po 16 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w badaniu BREEZE-AD4 umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2 mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w 16 tygodniu w stosunku do wartości początkowej [OR=2,55, 95% CI=(0,12; 53,61), RD=1,08, 95% CI=(-1,13; 3,29)] (por. Tab. 66).

Tab. 66. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI vs. placebo						
BREEZE AD 4	16 tygodni	2/185 (1,1%)	0/93 (0,0%)	2,55 (0,12; 53,61), 0,5474	1,08 (-1,13; 3,29), 0,3385	92,50 NNT (88,28 NNH; 30,35 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; IGA — Investigator's Global Assessment; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim BARI z placebo oraz na porównaniu pośrednim BARI z DUPI.

Z uwagi na fakt, iż zdarzenia niepożądane dotyczyły bardzo niewielkich odsetków pacjentów w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie takie zdarzenia, które dotyczyły powyżej 5% z badanych. [redacted] Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach w podziale ze względu na dawkowanie BARI (2 mg i 4 mg).

Wyniki dla punktów końcowych, których częstość występowania dotyczyła ≥5% pacjentów zebrano w rozdziałach 8.2 i 8.1. Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania była niższa [redacted] Jednak z uwagi na bardzo niski odsetek pacjentów doświadczających tego typu zdarzeń oraz fakt, iż wyniki nie uzyskały istotności statystycznej, dane te przytoczono wyłącznie w celach informacyjnych i nie zostały uwzględnione w dalszym wnioskowaniu.

8.1 BARI (+mGKS) w dawce 4 mg

8.1.1 Poważne zdarzenie niepożądane ogółem

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) vs. DUPI (300mg) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=3,17, 95% CI=(0,62; 16,16), RD=4,37, 95% CI=(-1,47; 10,21)] (por. Tab. 67).



Tab. 67. Poważne zdarzenie niepożądane ogółem.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	6/92 (6,5%)	2/93 (2.2%)	3,17 (0,62; 16,16), 0,1641	4,37 (-1,47; 10,21), 0,1426	22,88 NNH (9,79 NNH; 67,91 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE)

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem (bez poważnych zdarzeń niepożądanych, SAE) do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (poza SAE) u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=2,63, 95% CI=(1,44; 4,79), RD=23,17, 95% CI=(9,30; 37,03)] (por. Tab. 69).

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE).

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Pozostałe zdarzenia niepożądane (bez SAE)						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	50/92 (54,3%)	29/93 (31.2%)	**2,63 (1,44; 4,79), 0,0016**	**23,17 (9,30; 37,03), 0,0011**	4,32 NNH (2,70; 10,75) NNH

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.1.2.1Ból w nadbrzuszu

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających bólu w nadbrzuszu do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu w nadbrzuszu u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=2,61, 95% CI=(0,49; 13,84), RD=3,28, 95% CI=(-2,21; 8,78)] (por. Tab. 70).

Tab. 70. Ból w nadbrzuszu.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Ból w nadbrzuszu						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	5/92 (5,4%)	2/93 (2.2%)	2,61 (0,49; 13,84), 0,2581	3,28 (-2,21; 8,78), 0,2411	30,45 NNH (11,40 NNH; 45,31 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.1.2.2 Biegunka

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających biegunki do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4mg) vs. DUPI (300mg) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania biegunki u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=1,721, 95% CI=(0,40; 7,43), RD=2,21, 95% CI=(-3,65; 8,07)] (por. Tab. 71).



Tab. 71. Biegunka.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Biegunka						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	5/92 (5,4%)	3/93 (3.2%)	1,72 (0,40; 7,43), 0,4650	2,21 (-3,65; 8,07), 0,4601	45,27 NNH (12,39 NNH; 27,38 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.1.2.3 Grypa

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających grypy do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na istotne statystycznie częstsze występowanie grypy u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=5,55 (1,18; 26,07), RD=8,72 (1,71; 15,73)] (por. Tab. 73).

Tab. 73. Grypa.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Grypa						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	10/92 (10,9%)	2/93 (2.2%)	**5,55 (1,18; 26,07), 0,0300**	**8,72 (1,71; 15,73), 0,0148**	11,47 NNH (6,36; 58,53) NNH

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.1.2.4 Zapalenie nosogardzieli

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających zapalenia nosogardzieli do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na istotne statystycznie częstsze występowanie zapalenia nosogardzieli u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=2,56 (1,22; 5,35), RD=15,37 (3,70; 27,04)] (por. Tab. 74)

Tab. 74. Zapalenie nosogardzieli.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zapalenie nosogardzieli						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	27/92 (29,3%)	13/93 (14,0%)	**2,56 (1,22; 5,35), 0,0127**	**15,37 (3,70; 27,04), 0,0099**	6,51 NNH (3,70; 27,05) NNH

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.1.2.5 Opryszczka jamy ustnej

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających opryszczki jamy ustnej do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) vs. DUPI (300mg) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania opryszczki jamy ustnej u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=1,28, 95% CI=(0,33; 4,92), RD=1,13, 95% CI=(-5,07; 7,34)] (por. Tab. 75).



Tab. 75. Opryszczka jamy ustnej.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Opryszczka jamy ustnej						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	5/92 (5,4%)	4/93 (4,3%)	1,28 (0,33; 4,92), 0,7206	1,13 (-5,07; 7,34), 0,7201	88,21 NNH (13,63 NNH; 19,73 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.1.2.6 Ból pleców

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających bólu pleców do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) vs. DUPI (300mg) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu pleców u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=1,01, 95% CI=(0,28; 3,62), RD=0,06, 95% CI=(-6,46; 6,58)] (por. Tab. 77).

[redacted]

Tab. 77. Ból pleców.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Ból pleców						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	5/92 (5,4%)	5/93 (5,4%)	1,01 (0,28; 3,62), 0,9860	0,06 (-6,46; 6,58), 0,9860	1711,20 NNH (15,21 NNH; 15,48 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.1.2.7 Ból głowy

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających bólu głowy do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (4 mg) vs. placebo oraz porównania pośredniego BARI (4 mg) vs. DUPI (300mg) w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu głowy u pacjentów stosujących BARI w dawce 4 mg w porównaniu z placebo [OR=1,57, 95% CI=(0,54; 4,61), RD=3,33, 95% CI=(-4,53; 11,19)] (por. Tab. 79).

[redacted]

Tab. 79. Ból głowy.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Ból głowy						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	9/92 (9,8%)	6/93 (6,5%)	1,57 (0,54; 4,61), 0,4097	3,33 (-4,53; 11,19), 0,4062	30,02 NNH (8,94 NNH; 22,08 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

8.2 BARI (+mGKS) w dawce 2 mg

8.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE)

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem (bez poważnych zdarzeń niepożądanych, SAE) do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo [OR=1,32, 95% CI=(0,78; 2,25), RD=6,32, 95% CI=(-5,41; 18,05)] (por. Tab. 81).

Tab. 81. Zdarzenia niepożądane ogółem (bez SAE).

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane (bez SAE)						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	69/184 (37,5%)	29/93 (31,2%)	1,32 (0,78; 2,25), 0,2997	6,32 (-5,41; 18,05), 0,2911	15,83 NNH (5,54 NNH; 18,48 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; SAE — poważne zdarzenie niepożądane.

8.2.1.1Grypa

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających grypy do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania grypy u pacjentów stosujących BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo [OR=2,61, 95% CI=(0,56; 12,19), RD=3,28, 95% CI=(-1,12; 7,69)] (por. Tab. 82).

Tab. 82. Grypa.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Grypa						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	10/184 (5,4%)	2/93 (2.2%)	2,61 (0,56; 12,19), 0,2210	3,28 (-1,12; 7,69), 0,1441	30,45 NNH (13,00 NNH; 89,06 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.2.1.2 Zapalenie nosogardzieli

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających zapalenia nosogardzieli do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zapalenia nosogardzieli u pacjentów stosujących BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo [OR=1,39, 95% CI=(0,70; 2,79), RD=4,50, 95% CI=(-4,51; 13,51)] (por. Tab. 83).

Tab. 83. Zapalenie nosogardzieli.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zapalenie nosogardzieli						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	34/184 (18,5%)	13/93 (14,0%)	1,39 (0,70; 2,79), 0,3475	4,50 (-4,51; 13,51), 0,3275	22,22 NNH (7,40 NNH; 22,19 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.2.1.3 Ból pleców

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających bólu pleców do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu pleców u pacjentów stosujących BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo [OR=0,39, 95% CI=(0,10; 1,49), RD=-3,20, 95% CI=(-8,25; 1,84)] (por. Tab. 84).

Tab. 84. Ból pleców.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Ból pleców						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	4/184 (2,2%)	5/93 (5,4%)	0,39 (0,10; 1,49), 0,1695	-3,20 (-8,25; 1,84), 0,2135	31,23 NNT (54,27 NNH; 12,12 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.2.1.4 Ból głowy

Dane dotyczące odsetka osób doświadczających bólu głowy do 24. tygodnia w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego BARI (2mg) vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania bólu głowy u pacjentów stosujących BARI w dawce 2 mg w porównaniu z placebo [OR=0,92, 95% CI=(0,33; 2,58), RD=-0,47, 95% CI=(-6,53; 5,58)] (por. Tab. 85).

Tab. 85. Ból głowy.

Badanie	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Ból głowy						
BREEZE-AD4	do 24 tygodnia	11/184 (6,0%)	6/93 (6,5%)	0,92 (0,33; 2,58), 0,8768	-0,47 (-6,53; 5,58), 0,8782	211,26 NNT (17,92 NNH; 15,32 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania nie przekroczyła 5%, [redacted]

(por. Tab. 86)

Tab. 86. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu BREEZE-AD4.

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
BARI w dawce 2 mg						
Zgon z dowolnej przyczyny	do 24 tygodnia	0/184 (0,0%)	0/93 (0,0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-1,65; 1,65), 1,00	N.A. NNH (60,61 NNH; 60,61 NNT)
Poważne zdarzenia niepożądane						
Poważne zdarzenia niepożądane — ogółem	do 24 tygodnia	4/184 (2,2%)	2/93 (2.2%)	1,01 (0,18; 5,62), 0,9899	0,02 (-3,60; 3,65), 0,9899	4278,00 NNH (27,42 NNH; 27,77 NNT)
Alergiczne zapalenie spojówek		0/184 (0,0%)	0/93 (0.0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-1,65; 1,65), 1,00	N.A. NNH (60,61 NNH; 60,61 NNT)
Róża		0/184 (0,0%)	1/93 (1,1%)	0,17 (0,01; 4,14), 0,2747	-1,08 (-3,72; 1,57), 0,4249	93,00 NNT (63,85 NNH; 26,91 NNT)
Zakażenie gronkowcami		0/184 (0,0%)	0/93 (0,0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-1,65; 1,65), 1,00	N.A. NNH (60,61 NNH; 60,61 NNT)
Astma		0/184 (0,0%)	0/93 (0,0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-1,65; 1,65), 1,00	N.A. NNH (60,61 NNH; 60,61 NNT)
Atopowe zapalenie skóry		1/184 (0,5%)	1/93 (1,1%)	0,50 (0,03; 8,13), 0,6282	-0,53 (-2,88; 1,82), 0,6574	188,04 NNT (55,00 NNH; 34,70 NNT)
Ból w nadbrzuszu		5/184 (2,7%)	2/93 (2.2%)	1,27 (0,24; 6,68), 0,7770	0,57 (-3,20; 4,34), 0,7682	176,41 NNH (23,06 NNH; 31,22 NNT)
Biegunka		6/184 (3,3%)	3/93 (3.2%)	1,01 (0,25; 4,14), 0,9876	0,04 (-4,38; 4,45), 0,9876	2852,00 NNH (22,48 NNH; 22,84 NNT)
Zapalenie mieszków włosowych		7/184 (3,8%)	2/93 (2.2%)	1,80 (0,37; 8,84), 0,4694	1,65 (-2,39; 5,70), 0,4225	60,47 NNH (17,56 NNH; 41,88 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, miesiące/tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Opryszczka jamy ustnej		5/184 (2,7%)	4/93 (4,3%)	0,62 (0,16; 2,37), 0,4864	-1,58 (-6,33; 3,16), 0,5131	63,14 NNT (31,63 NNH; 15,80 NNT)
Ból jamy ustnej i gardła		6/184 (3,3%)	1/93 (1,1%)	3,10 (0,37; 26,15), 0,2981	2,19 (-1,13; 5,50), 0,1961	45,75 NNH (18,18 NNH; 88,65 NNT)
BARI w dawce 4 mg						
Zgon z dowolnej przyczyny	do 24 tygodnia	0/92 (0,0%)	0/93 (0,0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-2,09; 2,09), 1,00	N.A. NNH (47,83 NNH; 47,83 NNT)
Alergiczne zapalenie spojówek		1/92 (1,1%)	0/93 (0.0%)	3,07 (0,12; 76,24), 0,4945	1,09 (-1,87; 4,04), 0,4706	92,00 NNH (24,76 NNH; 53,60 NNT)
Róża		0/92 (0,0%)	1/93 (1,1%)	0,33 (0,01; 8,29), 0,5028	-1,08 (-4,01; 1,86), 0,4730	93,00 NNT (53,71 NNH; 24,92 NNT)
Zakażenie gronkowcami		1/92 (1,1%)	0/93 (0,0%)	3,07 (0,12; 76,24), 0,4945	1,09 (-1,87; 4,04), 0,4706	92,00 NNH (24,76 NNH; 53,60 NNT)
Astma		0/92 (0,0%)	0/93 (0,0%)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (-2,09; 2,09), 1,00	
Atopowe zapalenie skóry		2/92 (2,2%)	1/93 (1,1%)	2,04 (0,18; 22,95), 0,5621	1,10 (-2,54; 4,74), 0,5545	91,02 NNH (21,09 NNH; 39,30 NNT)
Pozostałe zdarzenia bez SAE						
Zapalenie mieszków włosowych		0/92 (0,0%)	2/93 (2.2%)	0,20 (0,01; 4,18), 0,2978	-2,15 (-5,73; 1,43), 0,2385	46,50 NNT (70,14 NNH; 17,46 NNT)
Ból jamy ustnej i gardła		2/92 (2,2%)	1/93 (1,1%)	2,04 (0,18; 22,95), 0,5621	1,10 (-2,54; 4,74), 0,5545	91,02 NNH (21,09 NNH; 39,30 NNT)

BARI — baricytynib; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

9 Analiza skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono dodatkowych danych z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania BARI w leczeniu pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted] W przypadku włączonego do analizy badania BREEZE AD-4 dla części punktów końcowych dostępne są dane długoterminowe, które zostały ujęte we właściwych podrozdziałach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BARI vs. placebo (por. rozdz. 7.17.2. Na podstawie badań skuteczności eksperymentalnej można uznać, iż w praktyce klinicznej BARI jest skuteczny w leczeniu pacjentów z predefiniowanej populacji.

W wyniku dodatkowego przeszukiwania przeglądarki internetowej odnaleziono wstępne wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania fazy III — BREEZE AD-3 obejmującego długoterminową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności trzech schematów dawkowania BARI (4 mg, 2 mg i 1 mg podawane doustnie raz dziennie) u dorosłych pacjentów z AZS przyjmujących BARI w monoterapii w porównaniu z placebo, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczeniu (wynik w skali vIGA-AD równy 0, 1 lub 2) po zakończeniu udziału w badaniu BREEZE-AD1 lub BREEZE-AD2. W BREEZE AD-3. Pacjenci ci pozostali na pierwotnie przydzielonym leczeniu przez 52 tygodnie (68 tygodni ciągłej terapii). Wyniki badania BREEZE AD-3 wykazały długotrwałą skuteczność BARI w dawkach 2 mg i 4 mg (do 68 tygodni) u dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie. W przypadku dawki 4 mg wyniki wskazujące na skuteczność BARI osiągnięto w zakresie kluczowych punktów końcowych, takich jak: EASI 75% (70,0% w 16. tygodniu i 55,7% w 68. tygodniu), poprawa w zakresie świądu w skali NRS ≥4 punktów (52,5% w 16. tygodniu i 45,9% w 32. tygodniu) czy vIGA-AD (45,7% w 16. tygodniu i 47,1% w 68. tygodniu) [Silverberg 2021]. Pomimo, iż są to dane dotyczące szerszej populacji niż wnioskowana w niniejszej analizie, wyniki dowodzą skuteczności długotrwałego stosowania BARI wśród pacjentów z AZS.

10 Doniesienia długoterminowe z badania BREEZE-AD4

W abstrakcie konferencyjnym Bieber 2021 zaprezentowano 52-tygodniowe wyniki badania BREEZE-AD4, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 (NCT03428100) oceniającego stosowanie BARI w skojarzeniu z mGKS u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją czy przeciwwskazaniami do stosowania CsA.

Opublikowane w Bieber 2021 wyniki dotyczące skuteczności obejmowały pacjentów, u których uzyskano ≥75% poprawę w skali EASI (EASI75), wynik IGA 0/1 z poprawą o ≥2 punkty ("IGA (0/1)"), poprawę o ≥4 punkty w skali numerycznej oceny świądu (Itch NRS≥4). W 52. tygodniu wskaźnik odpowiedzi EASI75 był liczbowo wyższy w przypadku BARI 4-mg (37,0%) niż BARI 2-mg (30,3%) i placebo (26,9%). Podobną tendencję zaobserwowano dla IGA (0,1). W przypadku świądu NRS≥4 zaobserwowano istotnie większy odsetek odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem BARI 4 mg (33,8%) w porównaniu z BARI 2 mg (22,9%) i z placebo (18,8%; $p < 0,05$)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 81,0% pacjentów stosujących BARI 2-mg, u 89,1% pacjentów — BARI 4-mg i 66,7% pacjentów przyjmujących placebo. Większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Poważne działania niepożądane dotyczyły 5,4% wśród pacjentów przyjmujących placebo, 4,9% — BARI 2-mg i 10,9% — BARI 4-mg. Nie zaobserwowano, aby występowanie SAE było szczególnie powiązane ze stosowaniem BARI w dawce 4-mg. W przypadku placebo zgłoszono jedno zachorowanie na nowotwór złośliwy, w przypadku BARI 2-mg — jeden zawał mięśnia sercowego. Nie obserwowano zgonów ani zdarzeń zakrzepowych.

Podsumowując, BARI w dawce 4 mg w skojarzeniu z mGKS utrzymał wskaźniki odpowiedzi EASI75, IGA (0,1) i Itch NRS≥4 pomiędzy 16 a 52 tygodniem, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

11 Podsumowanie wyników

11.1Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim BARI w dawkach 2 mg i 4 mg z placebo (badanie BREEZE-AD4) oraz na porównaniu pośrednim BARI (+mGKS) w dawce 4 mg z komparatorem dodatkowym: DUPI w dawce 300 mg w podaniu co dwa tygodnie.

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania BARI w dawce 4 mg z placebo wykazano statystycznie istotną przewagę BARI w zakresie:

- Procentowej zmiany wyniku w skali EASI;
- Redukcji wyniku w skali EASI 50;
- Redukcji wyniku w skali EASI 75;
- Zmiany wyniku w skali ADSS;
- Zmiany nasilenia bólu w skali NRS;
- Zmiany nasilenia świądu w skali NRS;
- Odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS;
- Zmiany wyniku w skali SCORAD;
- Zmiany BSA dotkniętej chorobą;
- Średniego zużycia mGKS o niskiej i umiarkowanej sile;
- Zmiany całkowitego wyniku w skali POEM;
- Zmiany wyniku w skali PGI-S-AD;
- Zmiany wyniku w skali HADS w domenie dotyczącej odczuwania depresji;
- Zmiany wyniku w skali DLQI;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK;
- Zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty.

Ponadto, w zakresie wszystkich ocenianych pod kątem skuteczności klinicznej punktów końcowych, tj. zmiany wyników w skalach: NRS w zakresie świądu, SCORAD, POEM oraz DLQI w przypadku pacjentów stosujących BARI uzyskano zmianę w punktacji w stosunku do wartości początkowej dowodzącą jego skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z AZS.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania BARI w dawce 2 mg z placebo wykazano statystycznie istotną przewagę BARI w zakresie:

- Procentowej zmiany wyniku w skali EASI;
- Redukcji wyniku w skali EASI 50;
- Zmiany nasilenia bólu w skali NRS;
- Zmiany nasilenia świądu w skali NRS;
- Odsetka pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS;
- Zmiany wyniku w skali SCORAD;
- Poprawy wyniku w skali SCORAD 75;
- Zmiany BSA dotkniętej chorobą;
- Zmiany całkowitego wyniku w skali POEM;
- Zmiany wyniku w skali PGI-S-AD;
- Zmiany wyniku w skali HADS w domenie dotyczącej odczuwania niepokoju;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US;
- Zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK;
- Redukcji wyniku w skali EASI 75 (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej);
- Zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej).

Ponadto, w zakresie wszystkich ocenianych pod kątem skuteczności klinicznej punktów końcowych, tj. zmiany wyników w skalach: NRS w zakresie świądu, SCORAD, POEM oraz DLQI

w przypadku pacjentów stosujących BARI uzyskano zmianę w punktacji w stosunku do wartości początkowej dowodzącą jego skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z AZS.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 88).

Tab. 88. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla BARI.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
BARI 4 mg		
Procentowa zmiana wyniku w skali EASI	BARI vs. placebo	**LSM=-20,62, 95% CI=(-31,54; -9,70), 0,0003**
Redukcja wyniku w skali EASI 50	BARI vs. placebo	**OR=1,98, 95% CI=(1,10; 3,58), 0,0228** **RD=16,69, 95% CI=(2,59; 30,79), 0,0203**
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
Redukcja wyniku w skali EASI 75	BARI vs. placebo	**OR=2,22, 95% CI=(1,11; 4,44), 0,0250** **RD=14,32, 95% CI=(2,11; 26,52), 0,0215**
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
Redukcja wyniku w skali EASI 75 po 24 tygodniach	BARI vs. placebo	OR=1,60, 95% CI=(0,78; 3,28), 0,1958 RD=7,80, 95% CI=(-3,91; 19,51), 0,1920
Redukcja wyniku w skali EASI 90 w stosunku do wartości początkowej	BARI vs. placebo	OR=2,39, 95% CI=(0,87 ; 6,58), 0,0928 RD=7,68, 95% CI=(-1,02; 16,37), 0,0835
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
	[redacted]	[redacted]
Zmiana wyniku w skali DLQI	BARI vs. placebo	**LSM=-3,01, 95% CI=(-5,00; -1,02), 0,003**
	[redacted]	[redacted]
Zmiana wyniku w skali ADSS	BARI vs. placebo	**LSM=-0,79, 95% CI=(-1,19; -0,39), <0,001**
Zmiana nasilenia bólu w skali NRS	BARI vs. placebo	**LSM=-1,45, 95% CI=(-2,21; -0,69); <0,001**
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS	BARI vs. placebo	**LSM=-19,76, 95% CI=(-32,71; -6,81); 0,003**
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach	BARI vs. placebo	**LSM=-17,82, 95% CI=(-32,02; -3,62), 0,014**
Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS	BARI vs. placebo	**OR=6,88, 95% CI=(2,79; 16,93), <0,001** **RD=29,92, 95% CI=((17,54; 42,31), <0,001** RR=1,45, 95% CI=(0,56; 3;71) 0,442
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
Zmiana wyniku w skali SCORAD	BARI vs. placebo	**LSM=-9,77, 95% CI=(-15,51; -4,03), 0,001**
Poprawa wyniku w skali SCORAD 75	BARI vs. placebo	OR=6,42, 95% CI=(0,76; 54,41), 0,0882 RD=5,45, 95% CI=(-0,02; 10,91), 0,0507
Poprawa wyniku w skali SCORAD 90	BARI vs. placebo	OR=5,17, 95% CI=(0,24; 109,09), 0,2913 RD=2,17, 95% CI=(-1,43; 5,78), 0,2367
Zmiana w BSA dotkniętej chorobą	BARI vs. placebo	**LSM=-8,41, 95% CI=(-14,37; -2,45), 0,0066**
Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS	BARI vs. placebo	LSM=7,25, 95% CI=(-1,66; 16,16), 0,111
Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile	BARI vs. placebo	**LSM=-71,42, 95% CI=(-141,24; -1,60), 0,045**
Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM	BARI vs. placebo	**LSM=-5,09, 95% CI=(-7,48; -2,70), <0,001**
Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD	BARI vs. placebo	**LSM=-0,58, 95% CI=(-0,86; -0,29), <0,001**
Zmiana wyniku w skali HADS — niepokój	BARI vs. placebo	LSM=-0,85, 95% CI=(-1,86; 0,16), 0,097
Zmiana wyniku w skali HADS — depresja	BARI vs. placebo	**LSM=-1,17, 95% CI=(-2,18; -0,15), 0,0257**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — absencja	BARI vs. placebo	LSM=0,21, 95% CI=(-6,11; 6,53), 0,948
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — prezenteizm	BARI vs. placebo	LSM=0,05, 95% CI=(-8,35; 8,45), 0,991
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — spadek produktywności	BARI vs. placebo	LSM=-0,90, 95% CI=(-10,36; 8,56), 0,852
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — upośledzenie aktywności	BARI vs. placebo	LSM=-7,45, 95% CI=(-14,96; 0,06), 0,052
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US	BARI vs. placebo	**LSM=0,06, 95% CI=(0,01; 0,11), 0,009**
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK	BARI vs. placebo	**LSM=0,09, 95% CI=(0,03; 0,15), 0,003**
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D VAS	BARI vs. placebo	LSM=3,39, 95% CI=(-2,96; 9,74), 0,295
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty	BARI vs. placebo	**OR=2,59, 95% CI=(1,11; 6,05), 0,0276** **RD=12,06, 95% CI=(1,71; 22,41), 0,0224**
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 24 tygodniach	BARI vs. placebo	OR=1,01, 95% CI=(0,43; 2,39), 0,9774 RD=0,14, 95% CI=(-9,54; 9,82), 0,9774
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali vIGA 0	BARI vs. placebo	OR=7,31, 95% CI=(0,37; 143,60), 0,1903 RD=3,26, 95% CI=(-0,88; 7,40), 0,1225
BARI 2 mg		
Procentowa zmiana wyniku w skali EASI	BARI vs. placebo	**LSM=-13,35, 95% CI=(-22,83; -3,87); 0,006**
Redukcja wyniku w skali EASI 50	BARI vs. placebo	**OR=1,92, 95% CI=(1,15; 3,21), 0,0128** **RD=15,87, 95% CI=(3,77; 27,97), 0,0102**
Redukcja wyniku w skali EASI 75	BARI vs. placebo[#]	OR=1,83, 95% CI=(0,98; 3,43), 0,0588 **RD=15,87, 95% CI=(3,77; 27,97), 0,0425**
Redukcja wyniku w skali EASI 90	BARI vs. placebo	OR=1,66, 95% CI=(0,64; 4,31), 0,2979 RD=3,82, 95% CI=(-2,82; 10,46), 0,2595
Zmiana wyniku w skali ADSS	BARI vs. placebo	LSM=-0,21, 95% CI=(-0,56; 0,14); 0,233
Zmiana nasilenia bólu w skali NRS	BARI vs. placebo	**LSM=-0,84, 95% CI=(-1,51; -0,17); 0,013**
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS	BARI vs. placebo	**LSM=-15,41, 95% CI=(-26,67; -4,15); 0,007**
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach	BARI vs. placebo	**LSM=-14,76, 95% CI=(-27,15; -2,37); 0,02**
Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS	BARI vs. placebo	**OR=3,31, 95%CI=(1,41; 7,77), 0,0060** **RD=14,66, 95%CI=(6,00; 23,32), 0,0009**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Zmiana wyniku w skali SCORAD	BARI vs. placebo	**LSM=-6,56, 95% CI=(-11,54; -1,58); 0,010**
Poprawa wyniku w skali SCORAD 75	BARI vs. placebo	**OR=8,12, 95% CI= (1,06; 62,44), 0,0442** **RD=7,03, 95% CI=(2,58; 11,49), 0,0020**
Poprawa wyniku w skali SCORAD 90	BARI vs. placebo	OR=2,55, 95% CI=(0,12; 53,61), 0,5474 RD=1,08, 95% CI=(-1,13; 3,29), 0,3385
Zmiana w BSA dotkniętej chorobą	BARI vs. placebo	**LSM=-5,50, 95% CI=(-10,68; -0,32); 0,037**
Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS	BARI vs. placebo	LSM=5,48, 95% CI=(-2,24; 13,20); 0,164
Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile	BARI vs. placebo	LSM=-56,90, 95% CI=(-117,57; 3,77); 0,066
Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM	BARI vs. placebo	**LSM=-3,09, 95% CI=(-5,17; -1,01); 0,004**
Zmiana wyniku w skali PGI-S-AD	BARI vs. placebo	**LSM=-0,27, 95% CI=(-0,52; -0,02); 0,034**
Zmiana wyniku w skali HADS — niepokój	BARI vs. placebo	**LSM=--1,12, 95% CI=(-2,00; -0,24); 0,012**
Zmiana wyniku w skali HADS — depresja	BARI vs. placebo	LSM=--0,63, 95% CI=(-1,51; 0,25); 0,161
Zmiana wyniku w skali DLQI	BARI vs. placebo	LSM=-1,62, 95% CI=(- (-3,35; 0,11); 0,066
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — absencja	BARI vs. placebo	LSM=1,79, 95% CI=(-3,76; 7,34); 0,527
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — prezenteizm	BARI vs. placebo	LSM=0,30, 95% CI=(-7,02; 7,62); 0,936
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — spadek produktywności	BARI vs. placebo	LSM=0,15, 95% CI=(-8,08; 8,38); 0,972
Zmiana wyniku w skali WPAI-AD — upośledzenie aktywności	BARI vs. placebo	LSM=-4,40, 95% CI=(-10,92; 2,12); 0,186
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D US	BARI vs. placebo	**LSM=0,05, 95% CI=(0,01; 0,09); 0,016**
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D UK	BARI vs. placebo	**LSM=0,07, 95% CI=(0,01; 0,13), 0013**
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D VAS	BARI vs. placebo	LSM=1,12, 95% CI=(-4,41; 6,65), 0691
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty	BARI vs. placebo	OR=1,66, 95% CI=(0,75; 3,69), 0,2098 RD=5,46, 95% CI=(-2,47; 13,38), 0,1770
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty po 24 tygodniach	BARI vs. placebo	OR=1,58, 95% CI=(0,77; 3,20), 0,2093 RD=6,02, 95% CI=(-2,83; 14,86), 0,1826
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali vIGA 0	BARI vs. placebo	OR=2,55, 95% CI=(0,12; 53,61), 0,5474 RD=1,08, 95% CI=(-1,13; 3,29), 0,3385

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik

* Zaprezentowane wyniki w stosunku do wartości początkowej dotyczą horyzontu analizy równego 16 tygodni, o ile nie podano inaczej w opisie punktu końcowego.

wyniki dla 16 i 24 tygodni

ADSS — skala uśpienia atopowego zapalenia skóry; BARI — baricytynib; BSA — powierzchnia ciała; CI — przedział ufności; DLQI — Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; EQ-5D — kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol; HADS — Szpitalna Skala Lęku i Depresji; IGA — Investigator's Global Assessment; LSM — średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; mGKS— miejscowe glikokortykosteroidy; NRS — numeryczna skala szacunkowa; OR — iloraz szans p — wartość p; PGI-S — ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta; PGI-S-AD — ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta; POEM — Patient Oriented Eczema Measure; RD — różnica ryzyka; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry; VAS — Visual analogue scale; WPAI-AD — Upośledzenie wydajności pracy i aktywności — atopowe zapalenie skóry;

11.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim BARI w dawkach 2 mg i 4 mg z placebo (badanie BREEZE-AD4) oraz na porównaniu pośrednim wnioskowanego produktu leczniczego z komparatorem dodatkowym: DUPI w dawce 300 mg w podaniu co dwa tygodnie.

BARI był dobrze tolerowany przez pacjentów z AZS, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BARI w obu analizowanych dawkach vs. placebo [redacted] Jedynie w przypadku pacjentów przyjmujących BARI w dawce 4 mg zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (nieuwzględniające SAE);
- grypy,
- zapalenia nosogardzieli;
- opryszczki jamy ustnej.

[redacted]

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 89).

Tab. 89. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa dla BARI.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
BARI w dawce 4 mg		
Poważne zdarzenie niepożądane ogółem	BARI vs. placebo	OR=3,17, 95% CI=(0,62; 16,16), 0,1641 RD=4,37, 95% CI=(-1,47; 10,21), 0,1426
	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, p
		[redacted]
Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE)	BARI vs. placebo	**OR=2,63, 95% CI=(1,44; 4,79), 0,0016** **RD=23,17, 95% CI=(9,30; 37,03), 0,0011**
Ból w nadbrzuszu	BARI vs. placebo	OR=2,61, 95% CI=(0,49; 13,84), 0,2581 RD=3,28, 95% CI=(-2,21; 8,78), 0,2411
Biegunka	BARI vs. placebo	OR=1,72, 95% CI=(0,40; 7,43), 0,4650 RD=2,21, 95% CI=(-3,65; 8,07), 0,4601
	[redacted]	[redacted]
Grypa	BARI vs. placebo	**OR=5,55, 95% CI=(1,18; 26,07), 0,0300** **RD=8,72, 95% CI=(1,71; 15,73), 0,0148**
Zapalenie nosogardzieli	BARI vs. placebo	**OR=2,56, 95% CI=(1,22; 5,35), 0,0127** **RD=15,37, 95% CI=(3,70; 27,04), 0,0099**
Opryszczka jamy ustnej	BARI vs. placebo	**OR=1,28, 95% CI=(0,33; 4,92), 0,7206** **RD=1,13, 95% CI=(-5,07; 7,34), 0,7201**
	[redacted]	[redacted]
Ból pleców	BARI vs. placebo	OR=1,01, 95% CI=(0,28; 3,62), 0,9860 RD=0,06, 95% CI=(-6,46; 6,58), 0,9860
	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	BARI vs. placebo	OR=1,57, 95% CI=(0,54; 4,61), 0,4097 RD=3,33, 95% CI=(-4,53; 11,19), 0,4062
	[redacted]	[redacted]
BARI 2 mg		
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez SAE).	BARI vs. placebo	OR=1,32, 95% CI=(0,78; 2,25), 0,2997 RD=6,32, 95% CI=(-5,41; 18,05), 0,2911
Grypa	BARI vs. placebo	OR=2,61, 95% CI=(0,56; 12,19), 0,2210 RD=3,28, 95% CI=(-1,12; 7,69), 0,1441
Zapalenie nosogardzieli	BARI vs. placebo	OR=1,39, 95% CI=(0,70; 2,79), 0,3475 RD=4,50, 95% CI=(-4,51; 13,51), 0,3275
Ból pleców	BARI vs. placebo	OR=0,39, 95% CI=(0,10; 1,49), 0,1695 RD=-3,20, 95% CI=(-8,25; 1,84), 0,2135
	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	BARI vs. placebo	OR=0,92, 95% CI=(0,33; 2,58), 0,8768 RD=-0,47, 95% CI=(-6,53; 5,58), 0,8782
	[redacted]	[redacted]

12 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorem dodatkowym — DUPI. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym BARI porównywano by z DUPI). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorem dodatkowym możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Jednocześnie podstawowym komparatorem dla BARI w niniejszej analizie jest placebo, dla którego wykonano porównanie bezpośrednie, dlatego wspomniane ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Badania włączone do analizy skuteczności klinicznej wykonano w krótkim okresie obserwacji (16 tygodni). Obecnie nie są dostępne dane RWE dotyczące utrzymywania się efektu leczniczego BARI (+mGKS) w populacji pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted]
Jednak wyniki badania BREEZE-AD4 włączone w analizie skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa pozwalają wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na życie pacjentów. Zgodnie ze stanowiskiem NICE BARI oferuje pacjentom, z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie, opcję terapeutyczną o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji, która jest wolna od obciążeń związanych z podskórnymi iniekcjami, jak w przypadku DUPI [NICE 2020].

W wyniku dodatkowego przeszukiwania przeglądarki internetowej odnaleziono wstępne wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania fazy III — BREEZE AD-3 obejmującego długoterminową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności trzech schematów dawkowania BARI (4 mg, 2 mg i 1 mg podawane doustnie raz dziennie) u dorosłych pacjentów z AZS przyjmujących BARI w monoterapii w porównaniu z placebo, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczeniu (wynik w skali vIGA-AD równy 0, 1 lub 2) po zakończeniu udziału w badaniu BREEZE-AD1 lub BREEZE-AD2. W BREEZE AD-3. Pacjenci ci pozostali na pierwotnie przydzielonym leczeniu przez 52 tygodnie (68 tygodni ciągłej terapii). Wyniki badania BREEZE AD-3 wykazały długotrwałą skuteczność BARI w dawkach 4 mg (do 68 tygodni) u dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie w zakresie kluczowych punktów końcowych, takich jak EASI 75% (70,0% w 16. tygodniu i 55,7% w 68. tygodniu), poprawa w zakresie świądu w skali NRS ≥4 punktów (52,5% w 16. tygodniu i 45,9% w 32. tygodniu) czy vIGA-AD (45,7% w 16. tygodniu i 47,1% w 68. tygodniu) [Silverberg 2021]. [redacted]
wyniki dowodzą skuteczności długotrwałego stosowania BARI wśród pacjentów z AZS.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest forma prezentacji wyników dotyczących badania BREEZE-AD4. Zaprezentowane w niniejszej analizie wyniki pochodzą ze strony clinicaltrials.gov, gdzie w części przypadków wartości dotyczące punktów końcowych prezentowano w formie odsetków pacjentów, którzy uzyskali poprawy w ich zakresie. Z tego

względu w celu wykonania właściwych obliczeń konieczne było wtórne wyliczanie liczby pacjentów z odsetków zaprezentowanych w badaniu. W związku z tym w niektórych przypadkach wartości końcowe w zakresie miar względnych i bezwzględnych uzyskane w niniejszej analizie mogą nieco się różnić od tych prezentowanych na stronie clinicaltrials.gov. Różnice te są jednak nieznaczne i nie wpływają na ostateczne wnioskowanie dotyczące istotności statystycznej otrzymanych wyników.

13 Dyskusja

13.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Olumiant® (baricytynib, BARI) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężki u dorosłych pacjentów:

[redacted]

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo BARI w dawkach 2 mg i 4 mg oceniano na tle placebo oraz jeżeli było to możliwe, przeprowadzono porównanie pośrednie z DUPI w dawce 300 mg co dwa tygodnie.

Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. We włączonym badaniu RCT dla BARI — BREEZE-AD4 oceniono na wysokie z uwagi fakt, iż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła w badaniu > 10%. Wynikało to z wysokiego odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie w grupie placebo, jednak jednocześnie nie wpływa to znacząco na jakość badania, ponieważ w większości przypadków przerwanie leczenia było związane z brakiem skuteczności, co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę fakt, iż pacjenci przyjmujący placebo nie otrzymują aktywnego leczenia (poza mGKS). W przypadku badania dla komparatora dodatkowego — CAFE ryzyko oceniono na niskie.

Do dnia 25.05.2021 r. (w przypadku interwencji) i do dnia 18.06.2021 r. (w przypadku komparatora dodatkowego) w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono:

- jedno badanie RCT włączone do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dotyczące porównania BARI vs. placebo:
    - badanie BREEZE-AD4;
- jedno badanie RCT włączone do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dotyczące porównania DUPI vs. placebo:
    - badanie CAFE.

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono 10 publikacji[redacted] W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono jedną publikację

spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dlatego ostatecznie do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono jeden raport HTA (NICE 2020).

Analiza raportu NICE 2020 wykazała, że w zakresie skuteczności BARI w dawce 4 mg vs. placebo BARI wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w większości punktów końcowych. W zakresie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach BREEZE-AD nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą otrzymującą BARI w dawce 4 mg a placebo. W porównaniu z placebo, leczenie BARI wiązało się z nieco większym odsetkiem zdarzeń związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia. W żadnym z badań nie wystąpiły zgony w grupie placebo lub BARI.

[redacted]

Porównanie pośrednie nie uwzględniło także szeregu dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem BARI, w tym szybkiego początku działania oraz wygody wynikającej z podawania pacjentom leku w formie doustnej, nie zaś w postaci iniekcji, jak w przypadku DUPI. W badaniach BREEZE-AD obserwowano poprawę w zakresie zaburzeń snu spowodowanych świądem i bólem skóry. Stanowią one dodatkowe korzyści z leczenia BARI w porównaniu z DUPI, zwłaszcza biorąc pod uwagę szybki początek działania BARI.

Włączone badania RCT, na podstawie których przeprowadzono analizę skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wnioskowanej — pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie[redacted]

W zakresie efektywności BARI był skuteczny w przypadku większości punktów końcowych objętych analizą, w każdym z uwzględnionych dawkowań. Leczenie wykazywało szybki początek działania, zaś efekty leczenia były wyraźnie zauważalne w ciągu pierwszych tygodni leczenia w stosunku do placebo i utrzymywały się w czasie. Dodatkowo, jak wykazano w publikacji Bieber 2021 BARI w dawce 4 mg w skojarzeniu z mGKS utrzymał wskaźniki odpowiedzi EASI75, IGA (0,1) i Itch NRS≥4 pomiędzy 16 a 52 tygodniem, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [Bieber 2021]. Warty wyróżnienia jest fakt, iż pacjenci z AZS cierpią z powodu obniżonej jakości życia [Eckert 2017], natomiast BARI przyczynia się do jej poprawy ocenianej w skalach: EASI, DLQI, NRS i innych.

Z punktu widzenia pacjenta najważniejszymi punktami, w zakresie których oczekują oni poprawy jest odczuwanie świądu i bólu [Kobyletzki 2017] — ten punkt końcowy był oceniany w badaniu BREEZE-AD4 za pomocą skali NRS. Zarówno w ocenie poprawy w zakresie świądu, jak i bólu BARI wykazał istotną statystycznie poprawę względem BSC.

Poprawa jakości życia pacjentów wynikająca ze zmniejszenia odczuwania świądu jest wyjątkowo ważna dla pacjentów, ponieważ jak wykazano — swędzenie jest przyczyną problemów ze snem u aż 87% pacjentów z AZS. BARI stanowi w tym zakresie skuteczne rozwiązanie dla pacjentów, czego dowodzi istotna statystycznie przewaga BARI (4 mg) w porównaniu z BSC w zakresie częstości wybudzania się ze snu w skali ADSS.

Należy zaznaczyć, iż 70% pacjentów z ciężkim AZS ma depresję. W tym kontekście szczególnie istotne jest, że wyniki badania BREEDE-AD4 wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z placebo w domenie oceniającej depresję w skali HADS [Sanofi 2017].

Poza korzyściami klinicznymi wynikającymi ze stosowania leczenia z zastosowaniem BARI, lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały bardzo rzadko.

14 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej można stwierdzić, że:

- w przypadku BARI w dawkowaniu 4 mg:
    - BARI jest bardziej skuteczny od placebo w większości punktów końcowych objętych analizą, a przy tym wykazuje istotną skuteczność w większej liczbie punktów końcowych niż BARI w dawce 2 mg;

[redacted]

- w przypadku BARI w dawkowaniu 2 mg:
    - BARI jest bardziej skuteczny od placebo w większości punktów końcowych objętych analizą,

BARI był dobrze tolerowany przez pacjentów z AZS, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wszelkie zdarzenia niepożądane występowały wśród pacjentów bardzo rzadko. Dodatkowo, w większości punktów bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic między BARI a placebo [redacted] Dlatego należy wnioskować iż wnioskowana interwencja stanowi dobrze tolerowaną metodę leczenia oraz charakteryzuje się podobnym poziomem bezpieczeństwa jak porównywane komparatory.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ zgodnie z dostępnymi dowodami BARI ma pozytywny wpływ na życie pacjentów. BARI zapewnia wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, a dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji jest wolne od obciążeń związanych z podskórnymi iniekcjami, jak w przypadku DUPI [NICE 2020].

15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

15.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 27.05.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	olumiant	549
#2	"baricitinib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	240
#3	baricitinib	549
#4	LY3009104	549
#5	LY-3009104	2
#6	LY 3009104	2
#7	INCB028050	551
#8	((((((olumiant) OR ("baricitinib" [Supplementary Concept])) OR (baricitinib)) OR (LY3009104)) OR (LY-3009104)) OR (LY 3009104)) OR (INCB028050)	551

Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 27.05.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	olumiant'/exp	1922
#2	olumiant	59
#3	'baricitinib'/exp	1922
#4	baricitinib	1988
#5	ly3009104	24
#6	'ly 3009104'	56
#7	'ly-3009104'	56
#8	incb028050	23
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1991
#10	'atopic dermatitis'	51985
#11	'atopic dermatitis'/exp	47462
#12	dermatitis' OR 'dermatitides'	152219
#13	neurodermatitis' OR 'neurodermatitides'	3454
#14	'eczema'	48733
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	178454

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#16	#9 AND #15	186

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 27.05.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	olumiant	26
#2	baricitinib	438
#3	LY3009104	81
#4	LY-3009104	2
#5	LY 3009104	2
#6	INCB028050	20
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	449

15.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów

Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd badań dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	dupilumab	1149
#2	"dupilumab" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	536
#3	Dupixent	1152
#4	SAR-231893	1149
#5	SAR231893	1149
#6	REGN668	115
#7	REGN-668	1149
#8	((((((dupilumab) OR ("dupilumab" [Supplementary Concept])) OR (Dupixent)) OR (SAR-231893)) OR (SAR231893)) OR (REGN668)) OR (REGN-668)	1153
#9	atopic dermatitis	30107
#10	"Dermatitis, Atopic"[Mesh] Sort by: Most Recent	21127
#11	dermatitis OR dermatitides	128959
#12	neurodermatitis OR neurodermatitides	1749
#13	eczema	2287
#14	((((atopic dermatitis) OR ("Dermatitis, Atopic"[Mesh])) OR (dermatitis OR dermatitides)) OR (neurodermatitis OR neurodermatitides)) OR (eczema)	133684

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#15	"randomized controlled trial"[pt]	534951
#16	"controlled clinical trial"[pt]	624297
#17	randomized [tiab]	569094
#18	placebo [tiab]	225080
#19	"drug therapy"[sh]	2332057
#20	randomly [tiab]	360397
#21	groups [tiab]	2238415
#22	((((((groups [tiab]) OR (randomly [tiab])) OR ("drug therapy"[sh])) OR (placebo [tiab])) OR (randomized [tiab])) OR ("controlled clinical trial"[pt])) OR ("randomized controlled trial"[pt])	4913965
#23	(((((((dupilumab) OR ("dupilumab" [Supplementary Concept])) OR (Dupixent)) OR (SAR-231893)) OR (SAR231893)) OR (REGN668)) OR (REGN-668)) AND (((((atopic dermatitis) OR ("Dermatitis, Atopic"[Mesh])) OR (dermatitis OR dermatitides)) OR (neurodermatitis OR neurodermatitides)) OR (eczema))) AND (((((((groups [tiab]) OR (randomly [tiab])) OR ("drug therapy"[sh])) OR (placebo [tiab])) OR (randomized [tiab])) OR ("controlled clinical trial"[pt])) OR ("randomized controlled trial"[pt]))	459

Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd badań dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	dupilumab	2824
#2	'dupilumab'/exp	2680
#3	dupixent	111
#4	'sar-231893'	17
#5	regn668	14
#6	'regn-668'	23
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2835
#8	'atopic dermatitis'	52320
#9	'atopic dermatitis'/exp	47778
#10	dermatitis' OR 'dermatitides'	152936
#11	neurodermatitis' OR 'neurodermatitides'	3459
#12	'eczema'	48925
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	179262
#14	'randomized controlled trial'/syn	890769
#15	'controlled clinical trial'/syn	854682
#16	randomized:ab,ti	813945
#17	placebo:ab,ti	325336

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#18	randomly:ab,ti	477516
#19	trial:ab,ti	940317
#20	groups:ab,ti	3106946
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4650595
#22	#7 AND #13 AND #21	513

Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd badań pierwotnych dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	dupilumab	517
#2	Dupixent	21
#3	SAR-231893	0
#4	SAR231893	58
#5	REGN668	61
#6	REGN-668	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	530
#8	atopic dermatitis	4877
#9	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1864
#10	dermatitis OR dermatitides	9122
#11	neurodermatitis OR neurodermatitides	152
#12	eczema	4134
#13	#8 OR #9 # OR #10 OR #11 OR #12	10947
#14	#7 AND #13	317

16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

16.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (patrz Tab. 96).

Tab. 96. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Calabrese 2020	Calabrese L, Malvaso D, Chiricozzi A, Tambone S, D'Urso D, Guerriero C, Peris K, Baricitinib: therapeutic potential for moderate to severe atopic dermatitis, Expert Opin Investig Drugs, 2020 Oct;29(10):1089-1098.
2.	Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, Geissler K, McInnes I, Takeuchi T, Trauner M, Winthrop K, de Wit M, Boehncke W, Falzon L, van der Heijde D, Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research, RMD Open. 2020 Nov;6(3):e001374.
3.	Mobasher 2019	Mobasher P, Heydari Seradj M, Raffi J, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N, Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review, J Dermatolog Treat. 2019 Sep;30(6):550-557.
4.	Montilla 2019	Montilla A, Gómez-García F, Gómez-Arias P, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, Ruano J, Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata, Dermatol Ther (Heidelb) 2019 Dec;9(4):655-683.
5.	Napolitano 2018	Napolitano M, Marasca C, Fabbrocini G, Patruno C, Adult atopic dermatitis: new and emerging therapies, Expert Review of Clinical Pharmacology (2018) 11:9 (867-878).
6.	Napolitano 2020	Napolitano M, Fabbrocini G, Cinelli E, Stingeni L, Patruno C, Profile of Baricitinib and Its Potential in the Treatment of Moderate to Severe Atopic dermatitis: A Short Review on the Emerging Clinical Evidence, J Asthma Allergy. 2020 Jan 31;13:89-94.
7.	Napolitano 2021	Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patruno C, New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding Dermatologic Therapy (2021) 34:1.
8.	Sawangji 2020	Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai N, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N, Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic reviews 2020, 9, 1465-1858.
9.	Siegels 2021	Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, Halken S, Mortz C, Flohr C, Schmid-Grendelmeier P, Van der Poel L, Muraro A, Weidinger S, Werfel T, Schmitt J, Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, Allergy. 2021 Apr;76(4):1053-1076.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10.	Silverberg 2021	Silverberg J, Thyssen J, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri J, Romero W, Cameron M, Myers D, Clibborn C, DiBonaventura M, Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021

16.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 97).

Tab. 97. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	EUCTR2017-004574-34-ES	BREEZE-AD4	EUCTR2017-004574-34-ES, A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine A or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine A Because it is Not Medically Advisable, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004574-34-ES, 2018.
2.	EUCTR2017-004574-34-FR		EUCTR2017-004574-34-FR, A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine A or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine A Because it is Not Medically Advisable, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004574-34-FR, 2018.
3.	NCT03428100		NCT03428100, A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428100, 2018.

16.3 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (patrz Tab. 98).

Tab. 98. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	De Bruin-Weller 2017a	CAFE	de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith C, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham N, Shumel B, Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ), Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1083-1101.
2.	De Bruin-Weller 2017b		De Bruin-Weller M, Gadkari A, Simpson E, Cork M, Puig L, Girolomoni G, Wollenberg A, Chen Z, Radin A, Shumel B, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in atopic dermatitis patients inadequately controlled, intolerant, or inadvisable for cyclosporine-a, Annals of allergy, asthma and immunology 2017, 119, 5
3.	De Bruin-Weller 2018a		De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C, Radin A, Zhang R, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Pirozzi G, Graham N et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult Patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to cyclosporine a, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE),JDDG - journal of the german society of dermatology. Conference: DDG KOMPAKT und PRAXISNAH 2018. Germany 2018, 16, Supplement 1, 14
4.	EUCTR2015-002653-35-BE		EUCTR2015-002653-35-BE, A study to assess the efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe atopic dermatitis (AD) that are not controlled with oral cyclosporine A (CSA) or for those who cannot take oral CSA because it is not medically advisable, 2015, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-BE
5.	NCT02755649		NCT02755649, A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable, 2016, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755649

17 Aneks 3. Prace wykluczone

17.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 99).

Tab. 99. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L, JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. Dermatolog Treat. 2019 Nov;30(7):648-658.	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
2.	Newsom M, Bashyam A, Balogh E, Feldman S, Strowd L, New and Emerging Systemic Treatments for Atopic dermatitis, Drugs. 2020 Jul;80(11):1041-1052.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
3.	Munera-Campos M, Carrascosa J, Innovation in Atopic dermatitis: From Pathogenesis to Treatment, Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020 Apr;111(3):205-221.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
4.	Mendes J, Balogh E, Strowd L, Feldman S, An evaluation of Baricitinib as a therapeutic option for adult patients with moderate to severe atopic dermatitis, Expert Opin Pharmacother, 2020 Jun;21(9):1027-1033.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
5.	Cotter D, Schairer D, Eichenfield L, Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S53-S62.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
6.	Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A, Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol, 2017 Apr;76(4):745-753.e19.	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
7.	Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M, Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, Baricitinib, and upadacitinib, Drugs Context, 2020 Nov 16;9:2020-8-5.	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
8.	Giménez Poderós T, Gallardo Borge S, Vazquez-Ferreiro P, Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tofacitinib and Baricitinib: A Systematic review and Indirect Meta-Analysis, Pharmacotherapy, 2020 Dec;40(12):1248-1264.	niespełnienie kryteriów włączenia - brak wyników dla badanej interwencji
9.	No autor, Drugs for atopic dermatitis, Med Lett Drugs Ther, 2020 Jun 15;62(1600):89-96.	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
10.	Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M, Emerging Treatment Options in Atopic dermatitis: Systemic Therapies, Dermatology. 2017;233(5):344-357.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
11.	Rodrigues M, Torres T, The Changing Landscape of Atopic dermatitis - Focusing on JAK Inhibitors, Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2020 Jan;52:45-48.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
12.	Nusbaum K, Nguyen C, Fleischer A, Jr Emerging systemic therapies for atopic dermatitis: oral small molecules and targeted topical agents, J Dermatolog Treat, 2020 Nov 3:1-5.	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
13.	Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, Hashemi A, Nassiri Kashani M, Firooz A, Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. J Dermatolog Treat. 2017 Sep;28(6):476-483.	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
14.	Cartron A, Nguyen T, Roh Y, Kwatra M, Kwatra S, Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. Clin Exp Dermatol. 2021 Jan 23.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
15.	Yang X, Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K, Advances in the pathophysiology of atopic dermatitis revealed by novel therapeutics and clinical trials. Pharmacology and Therapeutics (2021) 224.	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
16.	Le M, Berman Rosa M, Ghazawi F, Litvinov I, Not 'Just Another Kinase': The therapeutic potential of JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology (2021) 141:5 Supplement (S122).	niespełnienie kryteriów włączenia - abstrakt konderencyjny
17.	Ahn J, Grinich E, Choi Y, Guttman-Yassky E, Simpson E, Emerging Systemic Therapeutic Biologics and Small Molecules for Atopic Dermatitis: How to Decide Which Treatment Is Right for Your Patients, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2021) 9:4 (1449-1460).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
18.	Ahn J, Choi Y, Simpson E, Therapeutic new era for atopic dermatitis: Part 2. Small molecules, Annals of Dermatology (2021) 33:2 (101-107).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
19.	Tubau C, Puig L, IL-13 antagonists in the treatment of atopic dermatitis, Immunotherapy (2021) 13:4 (327-344).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
20.	Parekh K, Mehta T, Dhas N, Kumar P, Popat A, Emerging Nanomedicines for the Treatment of Atopic dermatitis, AAPS PharmSciTech (2021) 22:2 Article Number: 55.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
21.	Pescitelli L, Rosi E, Ricceri F, Pimpinelli N, Prignano F, Novel therapeutic approaches and targets for the treatment of atopic dermatitis, Current Pharmaceutical Biotechnology (2021) 22:1 (73-84).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
22.	Yang G, Seok J, Kang H, Cho Y, Lee H, Lee J, Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis, International Journal of Molecular Sciences (2020) 21:8 Article Number: 2867.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
23.	Rodrigues M, Torres T, JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis, Journal of Dermatological Treatment (2020) 31:1 (33-40).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
24.	Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines, Annals of Allergy, Asthma and Immunology (2020) 124:1 (28-35).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
25.	Nguyen M, Pona A, Kolli S, Feldman S, Strowd L, Recent insights in atopic dermatitis pathogenesis, treatment, and disease impact, Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery (2019) 23:2 (66-72).	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
26.	Misery L, Huet F, Gouin O, Ständer S, Deleuran M, Current pharmaceutical developments in atopic dermatitis, Current Opinion in Pharmacology (2019) 46 (7-13).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
27.	Tiwary A, Kothiwala S, Kumar P, JAK-STAT pathway and JAK inhibitors: A primer for dermatologists Iranian Journal of Dermatology (2019) 22:88 (71-78).	niewłaściwa populacja
28.	Li R, Hadi S, Guttman-Yassky E, Current and emerging biologic and small molecule therapies for atopic dermatitis, Expert Opinion on Biological Therapy (2019) 19:4 (367-380).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
29.	Suga H, Sato S, Novel topical and systemic therapies in atopic dermatitis, Immunological Medicine (2019) 42:2 (84-93).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
30.	Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's New in Atopic dermatitis, Dermatologic Clinics (2019) 37:2 (205-213).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
31.	He H, Guttman-Yassky E, JAK Inhibitors for Atopic dermatitis: An Update, American Journal of Clinical Dermatology (2019) 20:2 (181-192).	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
32.	Valenzuela Ahumada F, Yumha Laiz J, Update in the treatment of atopic dermatitis, Piel (2019) 34:3 (180-185).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
33.	Szilveszter K, Németh T, Mócsai A, Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases, Frontiers in Immunology (2019) 10:AUG Article Number: 1862.	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
34.	Kahn J, Deverapalli S, Rosmarin D, JAK-STAT signaling pathway inhibition: A role for treatment of various dermatologic diseases, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery (2018) 37:3 (198-208).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu
35.	Lee D, Clark A, Tran K, Shi V, New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis, Journal of Dermatological Treatment (2018) 29:4 (364-374).	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
36.	Panarese F, Auriemma M, Carbone A, Amerio P, Atopic dermatitis treatment: What's new on the horizon?, Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia (2018) 153:1 (95-101).	niespełnienie kryteriów włączenia - brak dostępu do pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
37.	Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline, Clinics in Dermatology (2017) 35:4 (387-397).	niespełnienie kryteriów włączenia - przegląd tylko jednej bazy
38.	Malik K, Guttman-Yassky E, Systemic Therapy of Atopic dermatitis: When, How, for How Long?, Current Dermatology Reports (2017) 6:2 (149-160).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego
39.	Wang D, Beck L, Immunologic Targets in Atopic dermatitis and Emerging Therapies: An Update, American Journal of Clinical Dermatology (2016) 17:5 (425-443).	niewłaściwa metodyka - brak cech przeglądu systematycznego

17.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 100).

Tab. 100. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Bieber T, Thyssen J, Reich K, Simpson E, Katoh N, Torrelo A, De Bruin-Weller M, Thaci D, Bissonnette R, Gooderham M, Weisman J, Nunes F, Brinker D, Issa M, Holzwarth K, Gamalo M, Riedl E, Janes J, Pooled safety analysis of Baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):476-485.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
2.	Buhl T, Rosmarin D, Serra-Baldrich E, Fernandez-Peñas P, Igarashi A, Konstantinou M, Chen S, Lu N, Pierce E, Casillas M, Itch and Sleep Improvements with Baricitinib in Patients with Atopic dermatitis: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Studies, Dermatol Ther (Heidelb). 2021.	niewłaściwa populacja - monoterapia
3.	CTRI/2018/02/011972, Study of Baricitinib in Adult Patients with Atopic dermatitis, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011972, 2018.	niewłaściwy typ publikacji - protokół
4.	CTRI/2018/02/011983 TI: Study of Baricitinib in adult patients with Atopic dermatitis, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011983, 2018.	niewłaściwy typ publikacji - protokół
5.	Eichenfield L, Silverberg J, Carrascosa J, Rubel D, Watts S, Casillas M, DeLozier A, Pierce E, 15058 The effect of Baricitinib on daily and workplace activity from phase 3 trials BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2 in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis, Journal of the American Academy of Dermatology, 2020 VL: 83 NO: 6 PG: AB140- XR.	niewłaściwa populacja - monoterapia

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
6.	EUCTR2017-000870-12-CZ, This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000870-12-CZ, 2017.	niewłaściwa populacja - monoterapia
7.	EUCTR2017-000871-10-HU, This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000871-10-HU, 2017.	niewłaściwa populacja - monoterapia
8.	EUCTR2017-000873-35-HU, This is a long term extension study in patients with Atopic dermatitis, also named eczema, that helps to understand how Baricitinib works, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000873-35-HU YR: 2017.	brak wyników badania
9.	EUCTR2018-001726-26-ES, A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001726-26-ES, 2018.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
10.	Guttman-Yassky E, Silverberg J, Nemoto O, Forman S, Wilke A, Prescilla R, de la Peña A, Nunes F, Janes J, Gamalo M, Donley D, Paik J, DeLozier A, Nickoloff B, Simpson E, Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study, J Am Acad Dermatol. 2019 Apr;80(4):913-921.e9.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
11.	JPRN-JapicCTI-184198, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic dermatitis (I4V-MC-JAIY), http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184198, 2018.	brak wyników badania
12.	King B, Maari C, Lain E, Silverberg J, Issa M, Holzwarth K, Brinker D, Cardillo T, Nunes F, Simpson E, Extended Safety Analysis of Baricitinib 2 mg in Adult Patients with Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis from Eight Randomized Clinical Trials. Am J Clin Dermatol. 2021 May;22(3):395-405.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
13.	Lio P, Nosbaum A, Cardillo T, DeLozier A, Gamalo M, Ball S, Bieber T, 15054 Impact of Baricitinib on patient-reported skin symptoms, itch, and quality of life in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis and an inadequate response to topical therapies from phase 3 trials BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2, Journal of the American Academy of Dermatology, 2020 VL: 83 NO: 6 PG: AB28- XR.	niewłaściwa populacja - monoterapia
14.	NCT02576938, A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576938, 2015.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
15.	NCT02576938, A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576938, 2015.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
16.	NCT03334396, A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334396, 2017.	niewłaściwa populacja - monoterapia
17.	NCT03334422 TI: Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334422 YR: 2017.	niewłaściwa populacja - monoterapia
18.	NCT03334435, A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334435, 2017	brak wyników badania
19.	NCT03435081, A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic dermatitis SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435081, 2018.	niewłaściwa populacja - monoterapia
20.	NCT03733301, A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03733301, 2018.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
21.	Raniga J, Norman J.F, Simpson E.L, Thyssen J.P, Bissonnette R, Jia B, Nunes F.P, Casillas M, DeLozier A.M, Rueda M.J, Janes J.M, Zhang X, Gamalo M, Guttman-Yassky E, Reich K, Bieber T, Rapid and concurrent improvements in signs and symptoms of atopic dermatitis with Baricitinib in phase 3 studies. Australasian Journal of Dermatology (2021) 62:SUPPL 1 (99-100). Date of Publication: 1 Apr 2021.	niewłaściwa populacja - monoterapia
22.	Reich K, DeLozier A, Nunes F, Thyssen J, Eichenfield L, Wollenberg A, Ross Terres J, Watts S, Chen Y, Simpson E, Silverberg J, Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. J Dermatolog Treat. 2020 Nov 22:1-10.	niewłaściwa populacja - monoterapia
23.	Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg J, Eichenfield L, Bieber T, Kaszuba A, Kolodsick J, Yang F, Gamalo M, Brinker D, DeLozier A, Janes J, Nunes F, Thyssen J, Simpson E, Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1333-1343.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA
24.	Reich K, Lacour J, Costanzo A, Brinker D, Rueda M, Nunes F, Issa M, Paller A, Silverberg J, Washington G, 15057 Safety of Baricitinib in patients with atopic dermatitis: results of pooled data from two phase 3 monotherapy randomized, double-blind, placebo-controlled 16-week trials (BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2), Journal of the American Academy of Dermatology, 2020 VL: 83 NO: 6 PG: AB28- XR.	niewłaściwa populacja - monoterapia
25.	Reich K, Lacour J, Costanzo A, Brinker D, Rueda M, Nunes F, Issa M, Paller A, Silverberg J, Safety of Baricitinib in patients with atopic dermatitis: Results of pooled data from two phase III monotherapy randomized, double-blind, placebo-controlled 16-week trials	niewłaściwa populacja - monoterapia

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	(BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2), British Journal of Dermatology (2020) 183:4 (e112).	
26.	Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita J, Severe atopic dermatitis in Spain: A real-life observational study, Therapeutics and Clinical Risk Management (2019) 15 (1393-1401).	brak wyników dla badanej interwencji
27.	Silverberg J, Boguniewicz M, Waibel J, Weisman J, Strowd L, Sun L, Ding Y, Goldblum O, Nunes F, Simpson E, Clinical tailoring of Baricitinib 2 mg in atopic dermatitis: Baseline body surface area and rapid onset of action identifies response at week 16, British Journal of Dermatology (2021) 184:3 (e69-e70).	niewłaściwa populacja - monoterapia
28.	Silverberg J, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier A, Sun L, Cardillo T, Nunes F, Reich K, Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol . 2021 May 12:e211273.	niewłaściwa populacja - monoterapia
29.	Simpson E, Bissonnette R, Nunes F, Jose Rueda M, Paul C, 15059 Baricitinib, an oral reversible Janus kinase 1 and 2 inhibitor, for atopic dermatitis: head and neck response across two phase 3 studies, Journal of the American Academy of Dermatology, 2020 VL: 83 NO: 6 PG: AB28- XR.	niewłaściwa populacja - monoterapia
30.	Simpson E, Forman S, Silverberg J, Zirwas M, Maverakis E, Han G, Guttman-Yassky E, Marnell D, Bissonnette R, Waibel J, Nunes F, DeLozier A, Angle R, Gamalo M, Holzwarth K, Goldblum O, Zhong J, Janes J, Papp K, Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). J Am Acad Dermatol. 2021 Feb 16:S0190-9622(21)00353-4.	niewłaściwa populacja - monoterapia
31.	Simpson E, Forman S, Silverberg J, Zirwas M, Maverakis E, Han G, Guttman-Yassky E, Marnell D, Bissonnette R, Waibel J, Nunes F, DeLozier A, Angle R, Holzwarth K, Goldblum O, Zhong J, Papp K, Efficacy and safety of baricitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 clinical trial (BREEZE-AD5), 2020 VL: 183 NO: 4 PG: e96-e97.	niewłaściwa populacja - monoterapia
32.	Simpson E, Lacour J, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield L, Bissonnette R, King B, Thyssen J, Silverberg J, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck L, Janes J, DeLozier A, Gamalo M, Brinker D, Cardillo T, Nunes F, Paller A, Wollenberg A, Reich K, Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020 Aug;183(2):242-255.	niewłaściwa populacja - monoterapia
33.	Simpson E, Lacour J, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield L, Bissonnette R, King B, Thyssen J, Silverberg J, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-yassky E, Janes J, Delozier A, Gamalo M, Cardillo T, Nunes F, Paller A, Wollenberg A, Reich K, Efficacy and safety of Baricitinib in moderate to severe atopic dermatitis: Results of two phase 3 monotherapy randomized, double-	brak dostępu do tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	blind, placebocontrolled 16-week trials (Breeze-AD1 and BREEZE-AD2)Journal of the Dermatology Nurses' Association (2020) 12:2.	
34.	Simpson E, Thyssen J, Bissonnette R, Jia B, Nunes F, Casillas M, DeLozier A, Rueda M, Janes J, Zhang X, Gamalo M, Guttman-Yassky E, Reich K, Bieber T, Rapid and concurrent improvements in signs and symptoms of atopic dermatitis with Baricitinib in phase III studies British Journal of Dermatology (2020) 183:4 (e112-e113).	niewłaściwa populacja - monoterapia
35.	Wollenberg A, Boguniewicz M, Travers J, Thyssen J, Goldblum O, Ball S, Sun L, Chen S, Silverberg J, Efficacy of Baricitinib in Patients with Atopic dermatitis and Atopic Comorbidities: results of Pooled Data from 2 Phase 3 Monotherapy Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16-week Trials (BREEZE-AD1 and BREEZE-AD2), Journal of allergy and clinical immunology, 2020 VL: 145 NO: 2 PG: AB190- XR.	niewłaściwa populacja - monoterapia
36.	Wollenberg A, Manuel Carrascosa J, Lacour J, Reich K, Eichenfield L, Rubel D, Cardillo T, Gittens B, Grond S, Augustin M, Summary of efficacy, impact on work productivity and activity, and safety of Baricitinib in moderateto-severe atopic dermatitis from two monotherapy phase III trials British Journal of Dermatology (2020) 183:SUPPL 1 (66).	niewłaściwa populacja - monoterapia
37.	Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, Peris K, Lio P, Augustin M, Silverberg J, Rueda M, DeLozier A, Pierce E, Yang F, Sun L, Ball S, Tauber M, Paul C, Impact of Baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life, and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 randomised trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr 8.	niewłaściwa populacja - brak kryterium niepowodzenia CsA

17.3 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów (por. Tab. 101).

Tab. 101. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375:2335-2348.	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
2.	Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.	
3.	Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371:130-9.	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
4.	Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, Kawashima M, Ferrándiz C, Smith CH, Beck LA, Chan KC, Chen Z, Akinlade B, Hultsch T, Staudinger H, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156:131-143.	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
5.	Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, Shumel B, Khokhar FA, Hultsch T, Rizova E, Rossi AB, Graham NMH, Pirozzi G, Lu Y, Ardeleanu M.Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). XI. 69. Br J Dermatol. 2020 May;182:1120-1135.	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
6.	Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, Guillemin I, Chen Z, Ardeleanu M, Bansal A, Kaur M, Rossi AB, Graham NMH, Patel N, Gadkari A. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82:1328-1336.	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
7.	Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):40-52.	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
8.	Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74:491-8.	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
9.	Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, Pirozzi G, Sutherland ER, Mastey V. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	with moderate to severe atopic dermatitis (AD). J Am Acad Dermatol. 2016 Sep;75:506-515.	
10.	Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2018 Feb;178:406-414.	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
11.	Thomson J, Wernham AGH, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. Br J Dermatol. 2018 Apr;178:897-902.	niewłaściwy typ publikacji - odpowiedź na artykuł
12.	Achten R, Bakker D, Ariens L, Lans A, Thijs J, van der Schaft J, de Boer J, Balak D, de Graaf M, van Luijk C, de Bruin-Weller M. Long-term follow-up and treatment outcomes of conjunctivitis during dupilumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9:1389-1392.e2.	niewłaściwa metodyka - badanie bez randomizacji
13.	Merola JF, Sidbury R, Wollenberg A, Chen Z, Zhang A, Shumel B, Rossi AB. Dupilumab prevents flares in adults with moderate to severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2021 Feb;84:495-497.	niewłaściwy typ publikacji - prezentacja wyników
14.	Nettis E, Fabbrocini G, Ortoncelli M, Pellacani G, Argenziano G, Di Leo E, Patruno C, Stingeni L, Foti C, Rongioletti F, Macchia L, Tavecchio S, Napolitano M, Ribero S, Bonzano L, Calabrese G, Di Bona D, Nisticò SP, Hansel K, Romita P, Piras V, Carbonara M, Detoraki A, Ferrucci SM. Long-term effectiveness of dupilumab up to 52 weeks in atopic dermatitis in 253 adult patients. Br J Dermatol. 2021 Mar;184:561-563.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
15.	Weyne J, Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Prens E, Asbell P, Sierka D, Chen Z, Shumel B. Patient-Reported Ocular Disorders and Symptoms in Adults with Moderate-to-Severe Atopic dermatitis: Screening and Baseline Survey Data from a Clinical Trial. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Dec;10:1415-1421.	niewłaściwa metodyka - badanie bez randomizacji
16.	Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson EL, Bagel J, Worm M, Deleuran M, Katoh N, Kawashima M, Shumel B, Chen Z, Rossi AB, Hultsch T, Ardeleanu M. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. Br J Dermatol. 2019 Jul;181:196-197.	niewłaściwy typ publikacji - przegląd badań RCT
17.	Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384:1101-1112.	Brak pełnego tekstu
18.	NCT01639040, Study to Assess the Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids (TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic dermatitis (AD), https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639040, 2012	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
19.	NCT01979016, Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab (REGN668/SAR231893) for Treatment of Atopic dermatitis (AD), https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979016, 2013	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
20.	NCT02277769, Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277769, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
21.	NCT02210780, Study of Dupilumab (REGN668/ SAR231893) and Immune Responses in Adults With Atopic dermatitis (AD), https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210780, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
22.	NCT02260986, Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02260986, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia - [redacted]
23.	NCT01548404, Study of REGN668/SAR231893 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01548404, 2012	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
24.	NCT01259323, Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259323, 2010	Brak wyników
25.	NCT01385657, Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01385657, 2011	Brak wyników
26.	EUCTR2012-003651-11-PL, A study to determine the appropriate dose(s) of Dupilumab (REGN668)in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (eczema), http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-PL, 2013	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
27.	NCT01859988, Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01859988, 2013	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
28.	NCT04033367, SAR231893-LPS15497- "Dupilumab Effect on Sleep in AD Patients", https://clinicaltrials.gov/show/NCT04033367, 2019	Brak wyników
29.	NCT02277743, Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic dermatitis, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277743, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
30.	EUCTR2011-003836-29-HU, A study to see if multiple doses of REGN668 given by injections under the skin is effective, safe and how it acts in the body of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis caused by allergic response, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-HU, 2011	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
31.	NCT02395133, A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	dermatitis (AD), https://clinicaltrials.gov/show/NCT02395133, 2015	
32.	EUCTR2018-004705-26-GB, SAR231893-LPS15497- Dupilumab effect on Sleep in AD patients, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004705-26-GB, 2019	Brak wyników
33.	NCT03720470, Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic dermatitis on Background Topical Therapy, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720470, 2018	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwy komparator
34.	EUCTR2019-003088-22-DE, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003088-22-DE, 2020	Brak wyników
35.	EUCTR2013-003254-24-HU, EFFICACY AND LONG TERM SAFETY STUDY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-HU, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
36.	EUCTR2018-001543-30-NL, A Safety and Efficacy Study in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic dermatitis, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001543-30-NL, 2019	Brak wyników
37.	EUCTR2014-003384-38-SE, A study to confirm the efficacy and safety of different dupilumab dose regimens in adults with atopic dermatitis (AD), http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-SE, 2015	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
38.	EUCTR2014-002619-40-FR, A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-FR, 2015	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
39.	EUCTR2014-001198-15-ES, A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-ES, 2014	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
40.	EUCTR2012-000946-37-DE, A study to see if multiple doses of REGN668 given by injections under the skin is safe to use in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis when given at the same time as topical corticosteroids, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-DE, 2012	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwe dawkowanie
41.	EUCTR2018-002573-21-HU, A Study to Determine the Efficacy and Safety of PF-04965842 & Dupilumab in Adult Patients with Atopic dermatitis,	niespełnienie kryteriów włączenia - niewłaściwy komparator

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002573-21-HU, 2019	
42.	Lockshin B, Gooderham M, Chen Z, Gadkari A, Eckert L, Rossi AB, 15416 Long-term effect of dupilumab with concomitant topical corticosteroids on the Patient-Oriented Eczema Measure in Adults with moderate to severe atopic dermatitis: LIBERTY AD CHRONOS trial, Journal of the American Academy of Dermatology	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
43.	Simpson E, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham N, Pirozzi G, Sutherland ER, et al., Dupilumab improves patient-reported outcomes (PROS) in a phase 2 study in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, Journal of allergy and clinical immunology, 2015: 135 2 SUPPL. 1	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
44.	Bieber TRM, Thaci D, Graham N, Pirozzi G, Teper A, Ren H, Radin A, Dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, Journal of allergy and clinical immunology, 2014, 133, 2 SUPPL. 1	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
45.	Bieber T, Kawashima M, Simpson EL, Arima K, Kuroki A, Kimura T, Ardeleanu M, Effect of dupilumab on Eczema Area Severity Index by body region in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a phase 2b study, Journal of dermatological science, 2017 VL: 86 NO: 2 PG: e34- XR:	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
46.	Hamilton J, Ren H, Weinstein SP, Pirozzi G, Graham N, Radin A, Dupilumab improved all domains of Eczema Area and Severity Index (EASI) and 5-D pruritus scale in adults with atopic dermatitis in a phase 2 study (Abstract 601), 2014 Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Albuquerque Convention Center, Albuquerque, New Mexico, May 7 - 10, 2014, Journal of investigative dermatology, 2014 VL: 134 NO: Suppl 1 PG: S104	Abstrakt konferencyjny
47.	Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, Griffiths CEM, Cather JC, De Bruin-Weller M, Zhu X, Graham NMH, Pirozzi G, Shumel B, Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial (CHRONOS), Australasian journal of dermatology, 2017 VL: 58 PG: 55- XR: EMBASE 615731905	Brak pełnego tekstu
48.	EUCTR2018-002830-19-FR, study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR, 2018	Brak wyników
49.	De Bruin-Weller M, Blauvelt A, Simpson E, Chen Z, Lu Y, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Shumel B, Rossi A, et al., Analysis of the long-term consistency of clinical response with dupilumab plus concomitant topical corticosteroids, British journal of dermatology, 2018 VL: 179 NO: 1 PG: e41-e42 XR:	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
50.	Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year randomized, placebocontrolled phase 3 trial (chronos),	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Internal medicine journal, 2017 VL: Conference: 28th Annual Conference of the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, ASCIA 2017. New Zealand. 47 NO: Supplement 5 PG	
51.	Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in atopic dermatitis patients who are inadequately controlled with or medically inadvisable for cyclosporine A, Australasian journal of dermatology, 2018 VL: Conference: 51st Annual Scientific Meeting of the Australasian College of Dermatologists. Australia. 59 NO: Supplement 1 PG: 39	niewłaściwy typ publikacji - post-hoc
52.	De Bruin-Weller MS, Bieber T, Kawashima M, Schmitt J, Sun X, Gadkari A, Eckert L, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, et al., Efficacy and safety of dupilumab in adult patients with atopic dermatitis and a history of inadequate response, intolerance, or contraindication to cyclosporine: subgroup analysis from a 1-year trial, Allergy, 2017 VL: 72 PG: 47-48	niewłaściwy typ publikacji - post-hoc
53.	Blauvelt A, Simpson E, Wu R, Akinlade B, Graham N, Pirozzi G, Evans R, The effect of dupilumab on vaccine antibody responses in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial, Allergy, 2016 VL: 71 PG: 95	Abstrakt konferencyjny
54.	Thac-i D, Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Paul C, Sinclair R, Pink AE, Kataoka Y, Chu C-Y, DiBonaventura M, et al., A phase III study to investigate the efficacy and safety of abrocitinib and dupilumab in comparison with placebo in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, British journal of dermatology, 2021 VL: 184 NO: 3 PG: e72-e73	Brak pełnego tekstu
55.	Thaci D, Worm M, Ren H, Weinstein S, Graham N, Pirozzi G, Brooks W, Ardeleanu M, Safety and efficacy of dupilumab versus placebo for moderate-to-severe atopic dermatitis in patients using topical corticosteroids (TCS): greater efficacy observed with concomitant therapy compared to TCS alone, Journal of allergy and clinical immunology, 2014 VL: 133 NO: 2 SUPPL. 1 PG: AB192	Abstrakt konferencyjny
56.	Merola JF, Sidbury R, Wollenberg A, Chen Z, Zhang A, Shumel B, Rossi AB, 409 Dupilumab prevents flares in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a 52-week, randomized, controlled, phase 3 trial, Journal of investigative dermatology, 2020 VL: 140 NO: 7 PG: S53- XR	niespełnienie kryteriów włączenia [redacted]
57.	Herranz Pinto P, De Bruin-weller M, Shumel B, Eckert L, Gadkari A, Chen Z, Rossi AB, Rapid onset and long-term effect of dupilumab with concomitant topical corticosteroids (TCS) on objective scorad (O-scorad) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): liberty ad chronos, Journal of the dermatology nurses' association, 2020 VL: 12 NO: 2 XR	Brak pełnego tekstu
58.	Barbarot S, Wollenberg A, Guttman-yassky E, Silverberg Ji, Ardeleanu M, Gadkari A, Eckert L, Chen Z, Rossi AB, Effect of dupilumab on objective scorad (o-scorad) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two identical phase 3 trials (liberty ad solo 1 & solo 2), Journal of the dermatology nurses' association, 2020 VL: 12 NO: 2 XR	Brak pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
59.	Blauvelt A, Bieber T, Weisman J, Chen Z, Shumel B, Rossi AB, 15285 Dupilumab with concomitant topical corticosteroids promotes rapid and sustained improvement in clinical signs in patients with moderate to severe atopic dermatitis: LIBERTY AD CHRONOS trial, Journal of the American Academy of Dermatology, 2020 VL: 83 NO: 6 PG: AB146- XR	Abstrakt konferencyjny
60.	Worm M, Simpson EL, Thaci D, Bissonnette R, Lacour J, Beissert S, Kawashima M, Ferrandiz C, Smith CH, Beck LA, et al., The effect of dose regimen adjustment on maintenance of clinical response and safety of dupilumab in patients with atopic dermatitis (liberty ad solo-continue), Allergy, 2018 VL: 73 PG: 832- XR:	niespełnienie kryteriów włączenia - monoterapia
61.	Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A, Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic dermatitis, 2017	Brak pełnego tekstu
62.	Wu JJ, Spelman L, Tan JL, Etoh T, Zhang H, Shumel B, Rossi AB, Dupilumab Maintains Long-Term Disease Control in Adults with Moderate-to-Severe Atopic dermatitis as Measured by Well-Controlled Weeks: results From the LIBERTY AD CHRONOS Clinical Trial, Dermatology and therapy, 2021	Brak pełnego tekstu
63.	Papp K.A.; Herranz Pinto P.; Rubel D.; Stingeni L.; Offidani A.; Ettler K.; Rossi A.B.; Chen Z.; Tomondy P.; Shumel B.; Eckert L.; Gadkari A. Sustained effect of dupilumab with concomitant topical corticosteroids (TCS) on health-related quality of life (HRQOL) in patients with moderate-tosevere atopic dermatitis (AD): Liberty ad chronos Journal of the Dermatology Nurses' Association (2020) 12:2.	Brak pełnego tekstu
64.	Papp K.A.; Pinto P.H.; Rubel D.; Stingeni L.; Offidani A.; Ettler K.; Rossi A.B.; Chen Z.; Tomondy P.; Shumel B.; Eckert L.; Shaw K.; Gadkari A. Sustained effect of dupilumab with concomitant topical corticosteroids (TCS) on health-related quality of life (HRQoL) in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): LIBERTY AD CHRONOS Allergy, Asthma and Clinical Immunology (2020) 16:SUPPL 1.	Brak pełnego tekstu
65.	Blauvelt A.; Gooderham M.; Foley P.; Griffiths C.E.M.; Cather J.C.; De Bruin-Weller M.; Soo Y.; Akinlade B.; Graham N.M.H.; Pirozzi G.; Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids for up to 1 year in moderateto-severe atopic dermatitis: A randomized, placebocontrolled phase III trial (CHRONOS) British Journal of Dermatology (2017) 177 Supplement 1	Brak pełnego tekstu
66.	Mastey V.; Simpson E.; Bieber T.; Eckert L.; Wu R.; Ardeleanu M.; Graham N.; Pirozzi G.; Sutherland E.R. The patient burden of atopic dermatitis: Insights from a dupilumab phase 2 clinical trial in adults with moderate-to-severe disease Experimental Dermatology (2014) 23 SUPPL. 2	Brak pełnego tekstu

18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 102 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 102. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. *randomised controlled trial*), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. *pragmatic randomized controlled trial*).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. *clinical controlled trail*).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne bandanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków — badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków — badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT — kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT — pragmatyczna próba kliniczna; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

19 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczącego Olumiantu [URPL]. Na ww. stronie odnaleziono jedynie informację Prezesa z 30 kwietnia 2021 r. w sprawie rozpoczęcia przez Europejską Agencję Leków oceny leku Olumiant w hospitalizacji pacjentów z COVID-19 wymagających tlenoterapii.

EMA poinformowała o rozpoczęciu oceny wniosku dotyczącego rozszerzenia wskazań do stosowania dla preparatu Olumiant (baricytynib) w leczeniu choroby COVID-19 u hospitalizowanych pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA przeprowadzi przyspieszoną ocenę danych, aby jak najszybciej wydać rekomendacje na temat rozszerzenia wskazań do stosowania. Opinia CHMP zostanie następnie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną wiążącą decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa leku Olumiant® (baricytynib) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 12 października 2021 roku, odnotowano ogółem 2 920 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Olumiant®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji kobiet w wieku od 18 do 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła infekcji i zakażeń, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowych wyników badań, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu baricytynib (Olumiant®) [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu baricytynib (Olumiant®) [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu baricytynib (Olumiant®) [Uppsala Monitoring Centre].

20 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa — niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa — wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne — niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki — niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami — niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen — potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki — niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen — potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki — nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen — potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników — wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

21 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo Tak" oraz „Nie".

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie[7]; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

[7] Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. **Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe — opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. **Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.

3. **Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. **Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę",
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. **Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumie-nie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. **Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub

- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. **Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. **Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. **Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. **Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. **Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?**

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. **Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. **Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. **Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak":

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. **Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

22Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu BREEZE-AD 4 (por. Tab. 103).

Tab. 103. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu BREEZE-AD-4.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
BREEZE-AD4	**Kryteria włączenia:** • ukończone 18 lat w momencie wyrażania świadomej zgody, • stan umożliwiający przeczytanie, zrozumienie i wyrażenie udokumentowanej (podpis elektroniczny lub papierowy) świadomej zgody, • rozpoznanie AZS co najmniej 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, zgodnie z definicją Amerykańskiej Akademii Dermatologii • rozpoznanie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przez co najmniej 12 miesięcy • AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie, w tym wszystkie poniższe objawy: o EASI ≥16 w badaniu przesiewowym (Wizyta 1) i w randomizacji (Wizyta 2), o IGA ≥3 w badaniu przesiewowym (Wizyta 1) i w randomizacji (Wizyta 2), o ≥10% zajęcia BSA podczas badania przesiewowego (Wizyta 1) i randomizacji (Wizyta 2). • udokumentowana przez lekarza i/lub prowadzącego badanie historia niewystarczającej odpowiedzi na istniejące leki miejscowe w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe, definiowana jako niemożność uzyskania dobrej kontroli choroby (np. niemożność osiągnięcia IGA ≤2) po zastosowaniu co najmniej umiarkowanie silnych GKS przez co najmniej 4 tygodnie lub przez maksymalny okres zalecany w informacji o przepisywaniu produktu (np. 14 dni w przypadku bardzo silnych GKS), w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. • udokumentowana przez lekarza i/lub badacza historia jednego z następujących czynników: o przeciwwskazania medyczne do stosowania cyklosporyny: ▪ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	▪ Warunki medyczne (np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przyjmowanie leków), ▪ Stosowanie zabronionego leczenia towarzyszącego obejmującego takie produkty, jak: produkty zawierające dziurawiec zwyczajny, leki będące substratami CYP3A4, wielolekowego transportera efflux P-glikoproteiny i białek transportera anionów organicznych (OATP): bosentan, eteksylan dabigatranu, aliskiren, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, lerkanidypina itp. ▪ Zwiększona podatność na indukowane cyklosporyną uszkodzenie nerek (podwyższone stężenie kreatyniny) i wątroby (podwyższone wyniki testów czynnościowych) lub zwiększone ryzyko poważnych zakażeń. o nietolerancja i/lub niedopuszczalna toksyczność cyklosporyny (np. podwyższone stężenie kreatyniny, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, parestezje, ból głowy, nudności, nadmierne owłosienie itp. o niewystarczająca odpowiedź na cyklosporynę zdefiniowana jako brak dobrej kontroli choroby (tj. remisja lub niska aktywność choroby) w ciągu 6 tygodni leczenia w dawce od 2,5 do 5 mg/kg/dobę lub konieczność stosowania cyklosporyny w dawkach >5 mg/kg/dobę lub przez okres dłuższy niż podany w ChPL (>1 rok). • gotowość do zaprzestanie stosowania następujących wykluczonych leków przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (wizyta 2) i przez cały czas trwania badania, o ile poniżej nie określono inaczej: o doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe; o ogólnoustrojowe immunomodulatory, w tym cyklosporyna, ale także metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna o ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, w tym m.in. alimemazyna, chlorfenamina, klemastyna, cyproheptadyna, difenhydramina, hydroksyzyna, ketotifen i prometazyna w okresie 1 i 2. Okres 1 i 2. W okresie 3. można stosować leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym (Uwaga: Pacjenci mogą stosować nowsze, mniej uspokajające leki przeciwhistaminowe (np, feksofenadyna, loratadyna, cetyryzyna) podczas całego badania. o jakakolwiek inna terapia ogólnoustrojowa stosowana w leczeniu AZS lub objawów AZS (stosowanie zatwierdzone lub poza wskazaniami) o fototerapia, w tym fototerapia lecznicza (psoralen plus ultrafiolet A, ultrafiolet B, laser excimerowy), jak również samoleczenie przy użyciu łóżka opalającego. • zgodę na zaprzestanie stosowania następujących leków przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją (wizyta 2): o miejscowe kortykosteroidy (mGKS) lub miejscowe modulatory immunologiczne (np. takrolimus lub pimekrolimus). Uwaga: mGKS o łagodnej i umiarkowanej sile działania będą podawane jako terapia równoległa u wszystkich pacjentów, począwszy od wizyty 2; o miejscowy inhibitor fosfodiesterazy typu 4 (PDE-4) (kryzaborol);

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Pacjent stosował emolienty codziennie przez co najmniej 14 dni przed randomizacją i wyraża zgodę na codzienne stosowanie emolientów przez cały okres leczenia. • Pacjenci, którzy otrzymują przewlekłe leczenie poprawiające sen, powinni otrzymywać stabilną dawkę przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym, zgodnie z ustaleniami prowadzącego badanie. • mężczyźni lub kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące piersią, z wyjątkiem: o Pacjenci płci męskiej zachowujący abstynencję (jeśli jest to ich preferowany i zwyczajowy styl życia) lub wyrażają zgodę na stosowanie dwóch form antykoncepcji (jedna z nich musi być wysoce skuteczna) podczas stosunków płciowych z partnerkami w wieku rozrodczym w trakcie udziału w badaniu i przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki badanego produktu. Mężczyźni pozostający w związkach wyłącznie z osobami tej samej płci (jeśli jest to ich preferowany i zwyczajowy styl życia) nie są zobowiązani do stosowania antykoncepcji. o Pacjentki w wieku rozrodczym, które są abstynentkami (jeśli jest to całkowita abstynencja, jako ich preferowany i zwykły styl życia) lub pozostają w związku z osobą tej samej płci (jako część ich preferowanego i zwykłego stylu życia) muszą wyrazić zgodę na zachowanie abstynencji lub pozostanie w związku z osobą tej samej płci bez stosunków seksualnych z mężczyznami. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzykowe, owulacyjne, objawowo-termiczne, poowulacyjne), deklaracja abstynencji tylko na czas badania oraz wycofanie się z badania nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji. W przeciwnym razie pacjentki w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch form antykoncepcji podczas stosunków płciowych z partnerem płci męskiej w trakcie udziału w badaniu i przez co najmniej 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu. o Za dopuszczalne uznaje się następujące metody kontroli urodzeń (pacjentka powinna wybrać dwie, które będzie stosować ze swoim partnerem płci męskiej, przy czym jedna z nich musi być wysoce skuteczna): ▪ Wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń: doustne, wstrzykiwane lub implantowane hormonalne środki antykoncepcyjne (złożone estrogenowo-progesteronowe lub tylko progesteronowe, związane z hamowaniem owulacji); urządzenie wewnątrzmaciczne lub system wewnątrzmaciczny (np. spirala uwalniająca progestynę); lub mężczyzna poddany wazektomii (z odpowiednią dokumentacją po wazektomii stwierdzającą brak plemników w ejakulacie). ▪ Skuteczne metody kontroli urodzeń: prezerwatywa z pianką, żelem, folią, kremem lub czopkiem plemnikobójczym; kapturek okluzyjny (diafragma lub kapturek na szyjkę macicy/szyjkę macicy) z pianką, żelem, folią, kremem lub czopkiem plemnikobójczym; lub doustne hormonalne środki antykoncepcyjne.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	○ Kobiety w wieku rozrodczym nie są zobowiązane do stosowania środków antykoncepcyjnych i są definiowane jako: ▪ kobiety w wieku ≥60 lat lub kobiety z wrodzoną bezpłodnością, lub ▪ kobiety w wieku ≥40 i <60 lat, u których miesiączka ustała na okres ≥12 miesięcy, a test na obecność hormonu folikulotropowego (FSH) potwierdził brak zdolności do rozrodu (≥40 mIU/mL lub ≥40 IU/L), lub kobiety, które są chirurgicznie bezpłodne (tj. przeszły histerektomię, obustronną ortorektomię lub podwiązanie jajowodów). **Kryteria wykluczenia:** • obecne występowanie lub historia innych współistniejących chorób skóry (np. łuszczyca lub toczeń rumieniowaty), które mogłyby zakłócić ocenę wpływu badanego leku na AZS • istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem mGKS (np. nietolerancja na leczenie, reakcje nadwrażliwości, znaczny zanik skóry, działania ogólnoustrojowe), według oceny prowadzącego badanie lub lekarza prowadzącego leczenie, które uniemożliwiałyby dalsze stosowanie leku • pacjenci, u których w opinii badacza występuje obecnie lub występowała w przeszłości erytrodermiczna, oporna na leczenie lub niestabilna choroba skóry, wymagająca częstych hospitalizacji i/lub dożylnego leczenia zakażeń skóry, co może kolidować z udziałem w badaniu • wyprysk opryszczkowy w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym • 2 lub więcej epizodów wyprysku opryszczkowego w przeszłości • pacjenci, u których obecnie występuje infekcja skóry wymagająca leczenia lub którzy są obecnie leczeni antybiotykami miejscowymi lub ogólnoustrojowymi. Uwaga: Pacjenci mogą być poddani ponownym badaniom przesiewowym po upływie co najmniej 4 tygodni od daty niepowodzenia poprzedniego badania przesiewowego i co najmniej 2 tygodni od ustąpienia infekcji • jakakolwiek poważna choroba towarzyszącą, która może wymagać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub w inny sposób zakłócać udział w badaniu lub wymagać częstego monitorowania (np. niestabilna przewlekła astma) • przebyte leczenie następującymi lekami: ○ przeciwciało monoklonalne (np. ustekinumab, omalizumab, dupilumab) przez mniej niż 5 półokresów przed randomizacją ○ Jakiekolwiek doustne inhibitory kinazy Janusa (JAK) w okresie krótszym niż 4 tygodnie przed randomizacją ○ Doustne kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub kortykosteroidy podawane pozajelitowo w postaci wstrzyknięcia domięśniowego lub dożylnego w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją ○ Wewnątrzstawowe wstrzyknięcie kortykosteroidu w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przez planowaną randomizacją • pacjenci, którzy są w znacznym lub całkowitym stopniu niezdolni do samodzielnej opieki lub nie są w stanie jej sprawować, np. są przykute do łóżka

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• pacjenci, którzy mają niekontrolowane nadciśnienie tętnicze charakteryzujące się powtarzającym się skurczowym ciśnieniem krwi >160 mm Hg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi >100 mm Hg • historia poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub zaplanowany poważny zabieg chirurgiczny w trakcie badania • pacjenci z obniżoną odpornością i w opinii badacza istnieje niedopuszczalne ryzyko dla ich udziału w badaniu • żylny incydent zakrzepowo-zatorowy (VTE) lub poważny, niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (MACE) w ciągu 12 tygodni od badania przesiewowego lub nawrót VTE w wywiadzie lub klinicznie istotne choroby współistniejące w momencie randomizacji • występowanie w przeszłości nawracającej (≥ 2) VTE lub wysokie ryzyko VTE według oceny badacza • Występowanie w przeszłości lub obecność chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, wątroby, przewlekłej choroby wątroby, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, hematologicznych, neurologicznych, limfoproliferacyjnych lub neuropsychiatrycznych lub jakichkolwiek innych poważnych i/lub niestabilnych chorób. • choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie lub oznaki lub objawy sugerujące możliwą chorobę limfoproliferacyjną, w tym powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony; lub czynna pierwotna lub nawracająca choroba nowotworowa; lub remisja z powodu klinicznie istotnego nowotworu złośliwego przez mniej niż 5 lat. o W badaniu mogą brać udział pacjentki z rakiem szyjki macicy in situ, który był odpowiednio leczony i u których nie stwierdzono nawrotu choroby ani przerzutów przez co najmniej 3 lata. o W badaniu mogą brać udział pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry, którzy byli odpowiednio leczeni i nie wykazują oznak nawrotu choroby przez co najmniej 3 lata. • Obecne lub niedawno przebyte i/lub klinicznie poważne zakażenie wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pasożytnicze, w tym (ale nie tylko): o objawowe zakażenie opryszczką zwykłą w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym o rozsiane/powikłane zakażenie półpaścem w wywiadzie (np. zakażenie wielopostaciowe, zakażenie okulistyczne, zakażenie ośrodkowego układu nerwowego lub neuralgia popółpaścowa) o objawowa opryszczka zwykła (herpes simplex) w momencie randomizacji o czynne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) o kontakt domowy z osobą z czynną gruźlicą (TB), która nie otrzymała odpowiedniej i udokumentowanej profilaktyki przeciwgruźliczej o dowody na czynną gruźlicę lub wcześniejsze dowody na czynną gruźlicę i brak odpowiedniego i udokumentowanego leczenia o klinicznie poważne zakażenie lub otrzymanie dożylnych antybiotyków z powodu zakażenia w ciągu ostatnich 4 tygodni od randomizacji Uwaga: Niedawne wirusowe zakażenie górnych dróg

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	oddechowych lub niepowikłane zakażenie dróg moczowych nie powinno być uważane za klinicznie poważne. o jakiekolwiek inne aktywne lub niedawno przebyte zakażenie w ciągu 4 tygodni od randomizacji, które w opinii badacza stanowiłoby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta w przypadku udziału w badaniu. • kontakt z żywą szczepionką w ciągu 12 tygodni przed planowaną randomizacją lub oczekuje się, że będą potrzebowali/otrzymali żywą szczepionkę w trakcie trwania badania (z wyjątkiem szczepienia przeciwko półpaścowi). Uwaga: Pacjenci kwalifikujący się do szczepienia przeciwko półpaścowi (zgodnie z lokalnymi wytycznymi), którzy nie otrzymali szczepionki przed badaniem przesiewowym, będą zachęcani do jej podania przed randomizacją; szczepienie musi nastąpić >4 tygodnie przed randomizacją i rozpoczęciem stosowania badanego produktu. Pacjenci zostaną wykluczeni, jeśli zostali poddani szczepieniu przeciwko półpaścowi w ciągu 4 tygodni od planowanej randomizacji. • w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym w wywiadzie stwierdzono przewlekłe nadużywanie alkoholu, narkotyków dożylnych lub innych nielegalnych środków odurzających • obecność poważnych niekontrolowanych zaburzeń neuropsychiatrycznych, klinicznie ocenianych przez badacza jako zagrożone samobójstwem lub mają odpowiedź "tak" na którekolwiek z poniższych pytań: o Pytanie 4 (Aktywna myśl samobójcza z pewnym zamiarem działania, bez konkretnego planu) w części "Myślenie samobójcze" w skali Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) lub o Pytanie 5 (Aktywna myśl samobójcza z konkretnym planem i zamiarem) w części "Pomysły samobójcze" w skali C-SSRS lub o Którekolwiek z zachowań związanych z samobójstwem (rzeczywista próba, próba przerwana, próba przerwana, czyn lub zachowanie przygotowawcze) w części "Zachowania samobójcze" w C-SSRS, przy czym myślenie lub zachowanie miało miejsce w ciągu 2 miesięcy przed wizytą nr 1. Uwaga: Pacjent nie musi zostać wykluczony z badania, jeśli jego zachowania samookaleczające zostałyby zaklasyfikowane jako zachowania samookaleczające inne niż samobójcze. Oczywiście, jeśli taka sytuacja wystąpi, prawdopodobnie uczestnik powinien zostać skierowany do psychiatry lub odpowiednio przeszkolonego specjalisty. • pacjenci, którzy oddali więcej niż jedną jednostkę krwi w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub zamierzają oddać krew w trakcie trwania badania • pacjenci, którzy nie są w stanie lub nie chcą być dostępni na czas trwania badania i/lub nie chcą przestrzegać ograniczeń/procedur badania, w tym korzystania z urządzeń do zbierania danych • pacjenci, którzy są obecnie uczestnikami jakiegokolwiek innego badania klinicznego z udziałem badanego produktu lub jakiegokolwiek innego rodzaju badania medycznego uznanego za niezgodne pod względem naukowym lub medycznym z tym badaniem • pacjenci, którzy uczestniczyli w ciągu ostatnich 30 dni w badaniu klinicznym z udziałem badanego produktu. Jeżeli poprzedni badany produkt ma długi okres półtrwania (2 tygodnie lub dłużej), powinny upłynąć co najmniej 3 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy).

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani w tym badaniu lub jakimkolwiek innym badaniu z zastosowaniem BARI • Pacjenci, którzy są personelem ośrodka badawczego bezpośrednio związanym z tym badaniem i/lub ich najbliższą rodziną. Za najbliższą rodzinę uważa się współmałżonka, rodzica, dziecko lub rodzeństwo, niezależnie od tego, czy jest to rodzina biologiczna, czy prawnie adoptowana. • pracownicy firm Lilly lub Incyte lub osoby przez nie wyznaczone • przesiewowe nieprawidłowości elektrokardiogramu (EKG), które w opinii badacza są istotne z klinicznego punktu widzenia i wskazują na niedopuszczalne ryzyko udziału pacjenta w badaniu • dowody na czynną lub utajoną gruźlicę: o dowody na czynną gruźlicę, zdefiniowaną w tym badaniu jako następujące: ▪ udokumentowane dodatnim wynikiem testu PPD (≥5 mm stwardnienia między około 48 a 72 godziną po aplikacji, niezależnie od historii szczepień), wywiadem lekarskim, cechami klinicznymi i nieprawidłowym zdjęciem rentgenowskim klatki piersiowej podczas badania przesiewowego. ▪ Zamiast testu PPD można zastosować test QuantiFERON®-TB Gold lub test T-SPOT®.TB (w zależności od dostępności i zgodności z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi gruźlicy). Pacjenci są wykluczani z badania, jeśli wynik testu nie jest ujemny i istnieją kliniczne dowody aktywnej gruźlicy. ▪ Wyjątek: Pacjenci z czynną gruźlicą w wywiadzie, którzy mają udokumentowane dowody odpowiedniego leczenia, nie byli ponownie narażeni na zakażenie od czasu zakończenia leczenia i mają przesiewowe zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej bez dowodów na czynną gruźlicę, mogą zostać włączeni do badania, jeśli spełnione są inne kryteria wstępne. Tacy pacjenci nie muszą być poddawani specyficznym dla protokołu testom na gruźlicę PPD, QuantiFERON®-TB Gold lub T-SPOT®.TB, ale muszą mieć wykonane przesiewowe zdjęcie klatki piersiowej. o dowody na nieleczoną/nieodpowiednio lub niewłaściwie leczoną gruźlicę utajoną, zdefiniowaną w tym badaniu jako następujące: ▪ udokumentowany dodatni wynik testu PPD (≥5 mm stwardnienie między około 48 a 72 godziną po podaniu szczepionki, niezależnie od historii szczepień), brak cech klinicznych wskazujących na czynną gruźlicę oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej bez dowodów na czynną gruźlicę podczas badania przesiewowego, ▪ lub wynik testu PPD jest dodatni, a pacjent nie ma historii choroby ani wyników badania rentgenowskiego klatki piersiowej wskazujących na czynną gruźlicę, pacjent może mieć wykonany test QuantiFERON®-TB Gold lub test T-SPOT®.TB (w zależności od dostępności i zgodności z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi gruźlicy). Jeśli wynik testu nie będzie ujemny, pacjent zostanie uznany za chorego na gruźlicę utajoną (dla celów tego badania), lub

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	▪ zamiast testu PPD można wykonać test QuantiFERON®-TB Gold lub test T-SPOT®.TB (w zależności od dostępności i zgodności z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi gruźlicy). Jeśli wynik testu jest dodatni, uznaje się, że pacjent ma gruźlicę utajoną. Jeżeli wynik testu nie jest negatywny, test można powtórzyć jeden raz w ciągu około 2 tygodni od uzyskania pierwszego wyniku. Jeżeli wynik powtórzonego testu ponownie nie będzie ujemny, uznaje się, że pacjent ma gruźlicę utajoną (dla celów tego badania). ▪ Wyjątek: Pacjenci, u których stwierdzono utajoną gruźlicę, mogą zostać włączeni do badania, jeśli przed randomizacją ukończą co najmniej 4 tygodnie odpowiedniego leczenia i zgodzą się na ukończenie pozostałej części leczenia w trakcie badania. ▪ Wyjątek: Pacjenci z utajoną gruźlicą w wywiadzie, którzy mają udokumentowane dowody odpowiedniego leczenia, nie byli ponownie narażeni na zakażenie od czasu zakończenia leczenia i mają przesiewowe zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej bez dowodów na aktywną gruźlicę, mogą zostać włączeni do badania, jeśli spełnione są inne kryteria włączenia. Tacy pacjenci nie muszą być poddawani specyficznym dla protokołu testom na gruźlicę PPD, QuantiFERON®-TB Gold lub T-SPOT®.TB, ale muszą mieć wykonane przesiewowe zdjęcie klatki piersiowej. • dodatni wynik testu na zakażenie HBV, zdefiniowany jako: o dodatni wynik na obecność antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub o dodatni wynik na obecność przeciwciał rdzeniowych zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i dodatni wynik na obecność HBV DNA Uwaga: Do badania mogą być włączeni pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność HBcAb i ujemnym wynikiem na obecność HBV DNA. Pacjenci, którzy spełniają te kryteria podczas badań przesiewowych, zostaną zidentyfikowani przez laboratorium centralne i będą monitorowani podczas badania. • zakażenie HCV (dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C z potwierdzoną obecnością HCV RNA) Uwaga: Do badania mogą zostać włączeni pacjenci, którzy mają udokumentowane leczenie anty-HCV w związku z przebytym zakażeniem HCV ORAZ nie mają HCV RNA. • dowody na zakażenie HIV i/lub dodatnie przeciwciała HIV • wartości przesiewowych testów laboratoryjnych, w tym hormonu tyreotropowego (TSH), poza zakresem referencyjnym dla danej populacji lub miejsca badania, które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla udziału pacjenta w badaniu Uwaga: Pacjenci otrzymujący tyroksynę jako terapię zastępczą mogą uczestniczyć w badaniu pod warunkiem, że stabilna terapia była stosowana przez ≥12 tygodni, a TSH mieści się w zakresie referencyjnym laboratorium. Pacjenci, u których TSH nieznacznie wykracza poza prawidłowy zakres referencyjny laboratorium i którzy otrzymują stabilną terapię zastępczą tyroksyną,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	mogą uczestniczyć w badaniu, jeśli lekarz prowadzący udokumentował, że terapia zastępcza tyroksyną jest odpowiednia dla danego pacjenta. • Wybrane nieprawidłowości laboratoryjne: o aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) ≥2x górna granica normy (ULN) o fosfataza alkaliczna (ALP) ≥2 x ULN o bilirubina całkowita ≥1,5x ULN o hemoglobina <10,0 g/dL (100,0 g/L) o całkowita liczba białych krwinek <2500 komórek/L(<2,50x103/L lub <2,50 GI/L) o neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów [ANC] <1200 komórek/L) (<1,20x103/L lub <1,20 GI/L) o limfopenia (liczba limfocytów <750 komórek/L) (<0,75x103/L lub <0,75 GI/L) o trombocytopenia (liczba płytek krwi <100 000/L) (<100x103/L lub <100 GI/L) i. eGFR <40 mL/min/1. 73 m^2 o Uwaga: W przypadku przypadków z którąkolwiek z wyżej wymienionych nieprawidłowości laboratoryjnych badania można powtórzyć podczas badań przesiewowych, a wartości uzyskane w wyniku powtórnych badań można przyjąć do kwalifikacji do badania, jeśli spełniają one kryterium kwalifikacji. • Ciąża lub karmienie piersią

22.2Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkowe pacjentów włączonych do badania BREEZE-AD 4 (por. Tab. 104).

Tab. 104. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania BREEZE-AD 4.

Charakterystyka		Placebo + mGKS (N=93)	BARI 2 mg + mGKS (n=185)	BARI 4 mg +mGKS (N=92)
Wiek (SD)		38,7 (13,6)	37,3 (13,6)	38,7 (13,3)
Płeć, (n)	Kobiety	44	52	35
	Mężczyźni	49	133	57
Pochodzenie etniczne	Latynoska	11	26	14
	Nielatynoska	54	101	55
	Brak danych	28	58	23
Rasa	Rdzenna amerykańska lub alaskańska	0	0	0
	Azjatycka	16	36	18

Charakterystyka		Placebo + mGKS (N=93)	BARI 2 mg + mGKS (n=185)	BARI 4 mg +mGKS (N=92)
	Rdzenny Hawajczyk lub mieszkaniec wysp Pacyfiku	0	0	0
	Czarna	3	2	3
	Biała	74	145	71
	Mieszana	0	2	0
	Brak danych	0	0	0
Kraj zamieszkania	Austria	1	2	4
	Holandia	3	9	4
	Belgia	3	12	6
	Finlandia	2	2	1
	Polska	10	15	7
	Brazylia	8	20	10
	Włochy	11	13	4
	Francja	9	16	8
	Niemcy	15	37	18
	Japonia	15	32	16
	Rosja	5	5	2
	Hiszpania	7	15	6
	Wielka Brytania	4	1	4
	Szwajcaria	0	6	2

BARI — baricytynib; mGKS —miejscowe glikokortykosteroidy; N — liczba badanych; n — liczba zdarzeń; SD — odchylenie standardowe;

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 105 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu BREEZE-AD 4.

Tab. 105. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu BREEZE-AD 4.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
BARI 4mg (N= 92)	1 tabletka raz dziennie w połączeniu z mGKS	16 tygodni w celu oceny pierwszorzędowych punktów końcowych. Dodatkowa skuteczność i bezpieczeństwo zostaną raportowane w 24 tygodniu.
Placebo (N= 93)		

BARI — baricytynib; mGKS —miejscowe glikokortykosteroidy; N — liczba badanych;

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenie w badaniu BREEZE-AD 4 włączonym do analizy przedstawiono poniżej.

Tab. 106. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu BREEZE-AD 4.

Interwencja	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia				
			Odstępstwo od protokołu	Decyzja lekarza	Brak skuteczności	zdarzenie niepożądane	Wycofanie zgody
BREEZE-AD4							
BARI 2 mg	184	12 (6,5%)	2	0	7	3	0
BARI 4mg	92	7 (7,6%)	0	0	6	1	0
placebo	93	21 (22,6%)	0	0	16	1	4

BARI — baricytynib; N — liczba pacjentów w populacji; n — liczba zdarzeń;

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
BREEZE-AD 4	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** • 75% poprawa w skali SCORAD 75 **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Osiągnięcie poziomu 0 lub 1 w skali vIGA-AD, poprawa o ≥2 punkty od stanu początkowego do 16 tygodnia badania • Osiągnięcie 90% poprawy w skali EASI dla pacjentów stosujących baricitinib • Procentowa zmiana całkowitej punktacji w skali EASI w stosunku do wartości wyjściowej • Procent uczestników, którzy osiągnęli 75% poprawę w skali SCORAD 75 • Procent pacjentów osiągający 4 punktową zmianę w skali NRS • Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali ADSS • Średnia zmiana od wartości początkowej w skali oceny bólu skóry (NRS) • Osiągnięcie poziomu 0 lub 1 w skali vIGA-AD, poprawa o ≥2 punkty od stanu początkowego • Procent pacjentów, którzy osiągnęli poziom EASI50 • Procent pacjentów, którzy osiągnęli poziom EASI75 • Procent pacjentów, którzy osiągnęli poziom 0 w skali vIGA-AD • Zmiana stanu początkowego w skali SCORAD • Procent pacjentów, którzy osiągnęli poziom SCORAD90 • Zmiana od stanu początkowego w skali powierzchni ciała dotkniętego chorobą (BSA) • Odsetek uczestników, u których wystąpiły zakażenia skóry wymagające leczenia antybiotykami • Średnia liczba dni bez użycia kortykosteroidów (MGKS) • Średnia liczba użytych gramów kortykosteroidów (MGKS) o niskiej i umiarkowanej mocy • Procentowa zmiana od wartości początkowej w skali oceny świądu (NRS) • Procentowa zmiana od wartości początkowej w skali oceny świądu (NRS) w 24 tygodniu • Zmiana od stanu początkowego w całkowitym wyniku skali POEM • Zmiana od stanu początkowego w skali ogólnego odczucia pacjentów (PGI-S-AD) • Zmiana od stanu początkowego w skali lęku i depresji (HADS) • Zmiana od stanu początkowego w skali dermatologicznej jakości życia (DLQI) • Zmiana od stanu początkowego w skali produktywności i aktywności zawodowej (WPAI-AD)

Badanie	Punkty końcowe
	• Zmiana od stanu początkowego w europejskiej skali jakości życia (EQ-5D-5L)

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 113 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania BREEZE-AD 4.

Tab. 108. Randomizacja i zaślepienie badania BREEZE-AD 4.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
BREEZE-AD 4	Wszyscy uczestnicy poddawani byli randomizacji, tj. ci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i którzy nie przerwali badania z powodu braku stawienia się na wizytę kontrolną po osiągnięciu linii bazowej.	Podwójne zaślepienie

22.7Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 109 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania BREEZE-AD 4.

Tab. 109. Hipoteza zerowa i typ analizy badania BREEZE-AD 4.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
BREEZE-AD 4	Hipoteza zerowa zakłada wyższość BARI nad placebo w leczeniu pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do silnego.	Analiza opierająca się na modelu interwencji równoległego przypisania. Celem pierwotnym było leczenie AZS o nasileniu umiarkowanym do silnego. Średnie zostały obliczone przy użyciu modelu MMRM z leczeniem, regionem, wyjściowym stopniem nasilenia choroby (IGA), wizytą i interakcją leczenie-wizyta jako stałymi efektami kategorycznymi oraz linią podstawową i interakcją linia podstawowa-wizyta jako stałymi efektami ciągłymi.

AZS — atopowe zapalenie skóry; BARI — baricytynib;

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 110 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu BREEZE-AD 4.

Tab. 110. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu BREEZE-AD 4.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
BREEZE-AD 4	wszystkie	Brak danych

23 Aneks 9. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

23.1Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla komparatora dodatkowego uwzględnionego w niniejszej analizie (por. Tab. 111).

Tab. 111. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
CAFE	**Kryteria włączenia:** • pacjenci ≥ 18 r.ż • rozpoznanie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ze wskazaniem do leczenia silnymi kortykosteroidami (mGKS) do stosowania miejscowego • udokumentowana historia niedostatcznej odpowiedzi na leczenie mGKS • pacjenci po leczeniu cyklosporyną A (CsA), bez wskazań do kontynuowania leczenia ze względu na: o nietolerancję lub niedopuszczalną toksyczność CsA o niewystarczającą odpowiedź na CsA o leczenie wymagające zastosowania dawki CsA > 5 mg/kg/dzień lub czas trwania leczenie powyżej 1 roku o pacjenci, u których nie zastosowano leczenia cyklosporyną A, bez wskazania do leczenia CsA ze względu na: ▪ przeciwskazania medyczne ▪ stosowanie innych leków współdziałających ▪ zwiększoną wrażliwość na uszkodzenie nerek i/lub uszkodzenie wątroby ▪ zwiększone ryzyko poważnych infekcji ▪ nadwrażliwość na substancję czynną CsA lub substancje pomocnicze • wynik EASI ≥ 20 • wynik vIGA-AD ≥ 3 • BSA ≥ 10% • stosowanie stabilnej dawki emolientu (środka nawilżającego skórę) dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed badaniem początkowym. **Kryteria wykluczenia:**

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu • leczenie badanym lekiem w ciągu 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym • nadwrażliwość i/lub nietolerancja kortykosteroidów lub jakichkolwiek innych składników zawartych w MGKS zastosowanym w badaniu • systematyczne leczenie CsA lub kortykosteroidami lub fototerapia w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub leczenie azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX), mykofenolanem mofetylu (MMF) lub kinazą janusową (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym • Leczenie następującymi terapiami: o wszelkimi środkami niszczącymi komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab: w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub do momentu, gdy liczba limfocytów wróci do normy, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, o innymi lekami biologicznymi: w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, o regularne korzystanie (więcej niż 2 razy w tygodniu) z solarium w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym o szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, o przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwpasożytniczymi, przeciwgrzybiczymi lekami przeciw pierwotniakom w ciągu 2 tygodniu przed badaniem przesiewowym, lub powierzchowne zakażenie skóry w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym o wcześniejsza immunosupresji, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. gruźlica (TB), histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomikoza, pneumokostoza, aspergiloza) pomimo rozwiązania problemu zakażenia, lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałe zakażenia o zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych o pozytywny wynik testu na wykrycie antygenu powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV) o wystąpienie jednego z następujących kryteriów gruźlicy (TB): o pozytywny wynik skórnego testu tuberkulinowego podczas badania przesiewowego o pozytywny wynik testu QuantiFERON®-TB lub T-Spot (testu immunologiczne służące do wykrywania bakterii wywołujących gruźlicę) podczas badania przesiewowego o prześwietlenie klatki piersiowej (widok tylny i boczny) wykonane podczas lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z wynikami zgodnymi z wcześniejszym zakażeniem TB.

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 112).

Tab. 112. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu CAFE.

Charakterystyka		CAFE	
		Placebo + mGKS (n=108)	DUPI q2w + mGKS (n=107)
Wiek (lata)		37,5 (29,0-49,0)	38,0 (25,0-47,0)
Płeć, mężczyźni, n (%)		68 (63,0)	65 (60,7)
Etniczność	Biała	104 (96,3)	104 (97,2)
	Azjatycka	2 (1,9)	2 (1,9)
	Czarna	0	0
	Inna	2 (1,9)	0
	Brak danych	0	1 (0,9)
Czas trwania od diagnozy AZS (lata)		28,5 (19,5-40,0)	29,0 (19,0-43,0)
Wynik EASI[^]		31,7 (24,2-40,7)	31,6 (25,2-39,2)
Wynik vIGA-AD, n (%)[#]	Średnia	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)
	Poziom 4, n (%)	52 (48,1)	50 (46,7)
Świąd w skali NRS[%]		6,9 (4,9-8,1)	7,0 (5,4-8,0)
Powierzchnia ciała dotknięta chorobą		53,0 (38,3-69,3)	55,0 (44,0-66,0)
Wynik SCORAD*		67,5 (58,5-76,6)	66,7 (61,1-76,2)
Wynik DLQI[£]		13,0 (7,0-19,5)	14,0 (8,0-22,0)
Wynik POEM[€]		19,0 (14,0-24,0)	20,0 (15,0-24,0)
Wynik HADS[Ω]		13,0 (6,0-18,5)	13,0 (6,0-19,0)
Wynik GISS[∞]		9,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)
5-wymiarowa skala EuroQoL - ból/dyskomfort	Nie odczuwam bólu lub dyskomfortu	26 (24,1)	29 (27,1)
	Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort	73 (67,6)	69 (64,5)
	Odczuwam silny ból lub dyskomfort	9 (8,3)	9 (8,4)
Wynik SCORAD dla snu		3,8 (1,4-7,0)	4,5 (1,6-7,6)
Wynik POEM, wartość 2: w ostatnim tygodniu sen był zakłócony: n, (%)	Raportujący pacjenci, n	107	107
	0 (żadnej nocy)	12 (11,2)	17 (15,9)
	1 (przez 1-2 noce)	35 (32,7)	24 (22,4)
	2 (przez 3-4 noce)	19 (17,8)	21 (19,6)
	3 (przez 5-6 nocy)	18 (16,8)	12 (11,2)

Charakterystyka		CAFE	
		Placebo + mGKS (n=108)	DUPI q2w + mGKS (n=107)
	4 (każdej nocy)	23 (21,5)	33 (30,8)
Stany atopowe/alergiczne, n (%)	alergie pokarmowa	41 (38,0)	51 (47,7)
	Inne alergie[&]	71 (65,7)	76 (71,0)
	Alergiczny nieżyt nosa	61 (56,5)	60 (56,1)
	Alergiczne zapalenie spojówek	59 (54,6)	44 (41,1)
	Astma	50 (46,3)	41 (38,3)
	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok	10 (9,3)	7 (6,5)
	Pokrzywka	9 (8,3)	8 (7,5)
	Atopowe zapalenie rogówki i spojówek	6 (5,6)	8 (7,5)
	Polipy nosa	6 (5,6)	0
	Eozynofilowe zapalenie przełyku	0	1 (0,9)
Wcześniejsze stosowanie systemowych leków immunosupresyjnych z powodu AZS, n (%)		84 (77,,8)	84 (78,5)
Wcześniejsze stosowanie metotreksatu, n (%)		7 (6,5)	10 (9,3)
Wcześniejsze stosowanie azatiopryny, n (%)		6 (5,6)	7 (6,5)
Narażenie na CsA; tak, n (%)		72 (66,7)	69 (64,5)
Powody przerwania ostatniego leczenia CsA	CsA działał dobrze	2 (2,8)	4 (5,8)
	Niewystarczająca skuteczność	35 (48,6)	40 (58,0)
	Ze względu na poważne skutki uboczne	45 (62,5)	32 (46,4)
	Aby uniknąć poważnych skutków ubocznych	7 (9,7)	5 (7,2)
	Nietolerancja pacjenta, dyskomfort lub niedogodności	9 (12,5)	9 (13,0)
	Inne	4 (5,6)	9 (13,0)
	Brak danych	1 (1,4)	0
Ekspozycja na CsA; nie, n (%)		36 (33,3)	38 (35,5)
Przyczyny braku wcześniejszego stosowania CsA[@]	Przeciwwskazania medyczne	27 (75,0)	27 (71,1)
	Leczenie CsA jest z innych względów niewskazane	12 (33,3)	14 (36,8)
	Ryzyko wystąpienia poważnych działań	5 (13,9)	5 (13,2)

Charakterystyka		CAFE	
		Placebo + mGKS (n=108)	DUPI q2w + mGKS (n=107)
	niepożądanych jest zbyt wysokie		
	Leczenie CsA jest trudne do prowadzenia	0	0
	Inne	1 (2,8)	3 (7,9)

q2w — co 2 tygodnie; qw — co tydzień; MGKS — glikokortykosteroidy stosowane miejscowo; CsA — cyklosporyna A; EASI — wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku; IGA — Globalna Ocena Badacza; IQR, zakres międzykwartylowy; NRS — numeryczna skala oceny; POEM — Pomiar Wyprysku Ukierunkowany na Pacjenta; SCORAD — SCORing atopowe zapalenie skóry; VAS — wizualna skala analogowa 0-10 (wyższe liczby oznaczają gorsze wyniki). [&]Inne alergie - Obejmuje alergie na leki, zwierzęta, rośliny, pleśń, roztocza i inne; [@]Pacjenci mogli stosować więcej niż jeden rodzaj leku immunosupresyjnego przed przystąpieniem do badania.

[#] - vIGA-AD mierzy ogólną ocenę nasilenia choroby na podstawie statystycznej 5-punktowej skali od 0 (czysta skóra) do 4 (ciężka choroba)

[^] - EASI ma zakres od 0 do 72 punktów. Im wyższa punktacja tym większe nasilenie choroby.

* - SCORAD jest połączonym wynikiem nasilenia choroby i dotkniętej powierzchni ciała, zgłoszonych przez badacza oraz objawów choroby (świąd, zaburzenia snu) zgłoszonych przez pacjenta. Punktacja w zakresie od 0 do 103.

[%] - W skali 0 (brak świądu) do 10 (najgorszy świąd, jaki można sobie wyobrazić)

[$] - W skali 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból)

[€] - jest złożoną miarą objawów zgłaszanych przez pacjentów, w tym wpływu objawów dotyczących snu. Ocenia częstość występowania objawów (w tym świądu) oraz wpływ AZS na sen w skali od 0 do 28.

[£] - ocenia jakość życia związaną ze zdrowiem w skali od 0 do 30.

[∞] — Globalny wynik indywidualny

[Ω] — Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 113 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 113. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu CAFE.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
CAFE	Placebo + mGKS	Raz w tygodniu. Dodatkowo stosowane miejscowe kortykosteroidy	16 tygodni
	DUPI 300 mg q2w + mGKS	300 mg DUPI raz na dwa tygodnie. Dodatkowo stosowane kortykosteroidy.	

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 114 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. Informacja ta była niedostępna dla badań.

Tab. 114. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

Badanie	Populacja, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
CAFE						
Dupilumab	107	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	108	5 (4,6)	2 (1,9)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 115.

Tab. 115. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu.

Badanie	Punkty końcowe
CAFE	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • odsetek pacjentów z ≥ 75% poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) **Drugorzędowe punkty końcowe:** • odsetek pacjentów z ≥ 50% poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*; • odsetek pacjentów z ≥ 90% poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*; • średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 50% poprawą w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (SCORAD-50); • odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, • średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4)*; • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4);

Badanie	Punkty końcowe
	• odsetek pacjentów z ≥ 3-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3); • Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi; • Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia. • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4)*; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*; • odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D*; • zdarzenia niepożądane.

23.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 116 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 116. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
CAFE	Stratyfikowana randomizacja, centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej	Podwójne zaślepienie

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 117 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 117. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
CAFE	Hipoteza zerowa zakłada wyższość DUPI nad placebo w leczeniu pacjentów z AZS	Analiza ITT. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę.

AZS — atopowe zapalenie skóry; DUPI — dupilumab;

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 118 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 118. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
CAFE	Wszystkie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%. Metodę imputacji wielokrotnej z ANCOVA, w której dane po leczeniu wspomagającym były ustawione jako brakujące, a następnie brakujące dane były imputowane przy użyciu imputacji wielokrotnej, z leczeniem, warstwami randomizacji i odpowiednią wartością wyjściową punktu końcowego włączoną do modelu. Przeprowadzono wiele dodatkowych wstępnie określonych analiz wrażliwości dla binarnych i ciągłych punktów końcowych, stosując różne metody postępowania z brakującymi danymi.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. 17

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA). 20

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA). 28

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów — badania pierwotne (diagram PRISMA). 37

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 13
Tab. 2. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 08.06.2021 r. 29
Tab. 3. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 08.06.2021 r. 30
Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy..... 32
Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011)..... 33
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów. 38
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów. 39
Tab. 8. Minimalna klinicznie istotna różnica dla różnych punktów końcowych. 47
Tab. 9. Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej. 48
Tab. 10. Poprawa wyniku w skali EASI o 50% w stosunku do wartości początkowej. 49
[redacted] 50
[redacted] 50
Tab. 13. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej. 52
[redacted] 53
[redacted] 53
Tab. 16. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej. 54
Tab. 17. Poprawa wyniku w skali EASI o 90% w stosunku do wartości początkowej. 56
[redacted] 57
[redacted] 57
Tab. 20. Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej. 58
[redacted] 58
Tab. 22. Zmiana wyniku w skali ADSS w stosunku do wartości początkowej. 58

Tab. 23. Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 59
Tab. 24. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 60
Tab. 25. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. 60
Tab. 26. Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 62
[redacted] 63
[redacted] 63
Tab. 29. Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej. 63
Tab. 30. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% w stosunku do wartości początkowej. 65
Tab. 31. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 90% w stosunku do wartości początkowej..... 67
Tab. 32. Zmiana w BSA dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej..... 68
Tab. 33. Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej. 69
Tab. 34. Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS. 69
Tab. 35. Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej. 70
Tab. 36. Zmiana nasilenia bólu w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej. 70
Tab. 37. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących niepokoju i depresji w stosunku do wartości początkowej. 71
Tab. 38. Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD w stosunku do wartości początkowej. 72
Tab. 39. Zmiana nasilenia bólu w skali EQ-5D w stosunku do wartości początkowej. 73
Tab. 40. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej. 75
Tab. 41. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej. 77
Tab. 42. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej. 79
Tab. 43. Procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej. ... 80
Tab. 44. Poprawa wyniku w skali EASI o 50% w stosunku do wartości początkowej..... 81
Tab. 45. Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej..... 83
Tab. 46. Poprawa wyniku w skali EASI o 90% w stosunku do wartości początkowej..... 85
Tab. 47. Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej. 86

Tab. 48. Zmiana wyniku w skali ADSS w stosunku do wartości początkowej. 87
Tab. 49. Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 87
Tab. 50. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 88
Tab. 51. Zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. 88
Tab. 52. Odsetek pacjentów z ≥4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej. 90
Tab. 53. Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej. 91
Tab. 54. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% w stosunku do wartości początkowej. 92
Tab. 55. Poprawa wyniku w skali SCORAD o 90% w stosunku do wartości początkowej. 94
Tab. 56. Zmiana w BSA dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej..... 95
Tab. 57. Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej. 96
Tab. 58. Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS. 96
Tab. 59. Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej. 97
Tab. 60. Zmiana nasilenia bólu w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej. 97
Tab. 61. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących niepokoju i depresji w stosunku do wartości początkowej. 98
Tab. 62. Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD w stosunku do wartości początkowej. 99
Tab. 63. Zmiana nasilenia bólu w skali EQ-5D w stosunku do wartości początkowej. 100
Tab. 64. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej. 102
Tab. 65. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej. 104
Tab. 66. Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej. 106
Tab. 67. Poważne zdarzenie niepożądane ogółem. 109
[redacted] 110
Tab. 69. Zdarzenia niepożądane ogółem (nieuwzględniające SAE). 112
Tab. 70. Ból w nadbrzuszu. 114
Tab. 71. Biegunka. 116
[redacted] 117
Tab. 73. Grypa. 119
Tab. 74. Zapalenie nosogardzieli. 121
Tab. 75. Opryszczka jamy ustnej. 123

[redacted] 124
Tab. 77. Ból pleców. 125
[redacted] 126
Tab. 79. Ból głowy. 127
[redacted] 128
Tab. 81. Zdarzenia niepożądane ogółem (bez SAE). 130
Tab. 82. Grypa. 132
Tab. 83. Zapalenie nosogardzieli. 134
Tab. 84. Ból pleców. 136
Tab. 85. Ból głowy. 138
Tab. 86. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu BREEZE-AD4. 140
[redacted] 142
Tab. 88. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla BARI. 148
Tab. 89. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa dla BARI. 152
Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 27.05.2021 r. 160
Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 27.05.2021 r. 160
Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 27.05.2021 r. 161
Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd badań dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r. 161
Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd badań dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r. 162
Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd badań pierwotnych dla komparatorów — data ostatniego przeszukiwania: 18.06.2021 r. 163
Tab. 96. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. 164
Tab. 97. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. 165
Tab. 98. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania. 166
Tab. 99. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji. 167
Tab. 100. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji. 170
Tab. 101. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów. 174

Tab. 102. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. 182
Tab. 103. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu BREEZE-AD-4. 193
Tab. 104. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania BREEZE-AD 4. 201
Tab. 105. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu BREEZE-AD 4. 202
Tab. 106. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu BREEZE-AD 4. 204
Tab. 107. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne). 205
Tab. 108. Randomizacja i zaślepienie badania BREEZE-AD 4. 206
Tab. 109. Hipoteza zerowa i typ analizy badania BREEZE-AD 4. 206
Tab. 110. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu BREEZE-AD 4. 206
Tab. 111. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach. 207
Tab. 112. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu CAFE. 209
Tab. 113. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu CAFE. 211
Tab. 114. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania. 212
Tab. 115. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu. 212
Tab. 116. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań. 213
Tab. 117. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. 213
Tab. 118. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach. 214

Bibliografia

Altman 1998 Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. British Medical Journal. 1998;317(7168):1309-1312

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)

[redacted]

Cochrane Collaboration Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systemativ Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. http://handbook.cochrane.org/, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.

DrugLib DrugLib. http://www.druglib.com/, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.

Dupixent ChPL Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf

Eckert 2017 Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand J, Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(2):274-9.e3.

EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/pl/index.html, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.

Kobyletzki 2017 Kobyletzki L, Thomas K, Schmitt J, Chalmers J, Deckert S, Aoki V. What factors are important to patients when assessing treatment response: an international cross-sectional survey. Acta Derm Venereol 2017;96(7):86-90.

MedWatch Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.

NICE 2020 Single Technology Appraisal, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622] Committee Papers, Company evidence submission Eli Lilly and Company June 2020

Olumiant ChPL Olumiant®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf

Sanofi 2017 Seeing Red, Getting Under The skin of Adult evere Eczema, https://www.allergyuk.org/wp-content/uploads/2021/07/Seeing_Red_Report_FINAL_25.04.17_original.pdf

Schram 2012 Schram M, Spuls I, Leeflang M, Lindeboom R, Bos J, Schmit J, EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: esponsiveness and minimal clinically important difference, Allergy 67 (2012) 99-106.

Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Silverberg 2021	Silverberg J, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R I in. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials, JAMA Dermatol. 2021 Jun; 157(6): 1-9.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczeństwa-0, ostatni dostęp: 12.08.2021 r.
Bieber 2021	Bieber T. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in moderate-to severe atopic dermatitis patients with cyclosporine failure, intolerance, or contraindication: 52-week results from the BREEZE-AD4 trial; Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis 2021 Apr 19;101(221).