

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## CIBINQO (ABROCITINIB)

*Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos para terapêutica sistémica que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para imunossuppressores sistémicos*

Avaliação Prévia Hospitalar de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

02/08/2024

Cibinqo (Abrocitinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 25/07/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Abrocitinib

**Nome do medicamento:** Cibinqo

#### **Apresentações:**

*28 unidades, comprimido revestido por película, 50 mg, nº registo 5827100*

*28 unidades, comprimido revestido por película, 100 mg, nº registo 5827118*

*28 unidades, comprimido revestido por película, 200 mg, nº registo 5827126*

**Titular da AIM:** Pfizer Europe MA EEIG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos para terapêutica sistémica e que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Cibinqo (Abrocitinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos para terapêutica sistémica.

Face aos comparadores dupilumab e baricitinib o medicamento abrocitinib não provou superioridade na população de interesse, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

**RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Utilização restrita a doentes com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica.

O custo da terapêutica com Cibinqo (abrocitinib) é pelo menos 10% inferior ao custo da terapêutica alternativa mais económica selecionada.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A dermatite atópica (eczema atópico) é uma doença inflamatória crónica da pele que tipicamente se inicia na infância e evolui por surtos. A causa é desconhecida, mas fatores endógenos e exógenos parecem estar implicados na fisiopatologia da doença, incluindo fatores genéticos, ambientais e uma resposta imunológica anormal (Williams, 2004). Na maioria dos doentes predomina uma resposta Th2 com níveis elevados de interleucina (IL)-4, IL-13, IL-5, IL-10, IL-31 e IgE.

A dermatite atópica caracteriza-se pelo aparecimento de lesões eritematosas pruriginosas, com formação de crostas que evoluem para lesões descamativas na fase crónica. Na idade adulta as lesões localizam-se preferencialmente nas mãos, pés, face posterior do pescoço e superfície flexora dos membros. O diagnóstico é clínico. Geralmente, doentes com dermatite atópica moderada ou grave apresentam lesões persistentes ou frequentemente recorrentes, que resultam em prurido intenso e prolongado e, subsequentemente em abrasões, hemorragia, exsudação.

A ausência de um conjunto de *outcomes standard* para dermatite atópica levou à criação da iniciativa *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME). Nesta, vários profissionais têm trabalhado para predefinir e validar um conjunto de *outcomes*. (Schmitt, 2014) As medidas de avaliação escolhidas seguem estas recomendações incluindo sinais clínicos objetiváveis (medidos por instrumentos de avaliação por clínicos), sintomas (medidos por instrumentos de avaliação dos doentes), qualidade de vida e controlo da doença a longo prazo. (Chalmers 2016; Chalmers 2018; Schmitt 2014; Spuls 2017).

As estimativas de prevalência internacional de dermatite atópica variam 2.1% a 4.9%. Na União Europeia a prevalência estimada foi de 4,4% de adultos diagnosticadas e 3,5% de adultos sob tratamento. Destaca-se que a proporção de doentes com doença grave é a mais baixa. (Barbarot, 2018).

A primeira publicação sobre a prevalência adultos com dermatite atópica seguidos em consulta de dermatologia na população portuguesa aponta para 0.7% a 1,6% (cerca de 78 300 adultos). Destes, 43% (33 900 adultos) apresentariam formas moderadas a graves. (Carmo 2018).

Outro estudo realizado através de inquérito telefónico de base populacional estima que cerca de 4.4% da população (IC 95% 3.8 a 5.0) tenha sido diagnosticada com a doença. (Carvalho 2019).

### **Importância social da doença:**

A dermatite atópica tem um impacto relevante nos doentes. Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde sobre a Carga global de Doença de 2010, a doença figura em primeiro lugar entre as patologias da pele no que diz respeito aos anos de vida ajustados por incapacidade e anos de vida com doença (Murray, 2010; Vos, 2010). No entanto, o impacto individual e na sociedade poderá ser ainda mais elevado se se tiver em consideração os efeitos psicossociais da doença.

De facto, o prurido intenso, com conseqüente perturbação do sono, e os estigmas sociais relacionados com as lesões visíveis têm um profundo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. Acresce que esta doença tem um impacto negativo no absentismo e na produtividade laboral.

Pelas características descritas, o impacto económico da doença é substancial para o doente e para o sistema de saúde. O impacto financeiro da dermatite atópica está relacionado com tratamento farmacológico (medicamentos comparticipados e não comparticipados) da doença e das comorbilidades associadas, acesso e utilização regular de cuidados de saúde ou perda de salário por absentismo (Williams, 2004).

## **2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas**

Abrocitinib é um fármaco oral que pertence à classe dos inibidores da via JAK/STAT. Mais precisamente, abrocitinib bloqueia de forma seletiva a Janus Kinase 1 (JAK1), molécula de sinalização intra-celular, cuja

ativação conduz à sobre-expressão de múltiplos genes envolvidos nas vias inflamatórias, nomeadamente na dermatite atópica.

O tratamento da dermatite atópica consiste na aplicação de emolientes, corticosteroides e inibidores da calcineurina tópicos.

Nos casos mais graves, em que não se consegue um controlo adequado da sintomatologia com terapêutica tópica e há um impacto negativo substancial na qualidade de vida, estão indicados medicamentos imunossupressores sistémicos e/ou a fototerapia. A ciclosporina é o único imunossupressor aprovado nesta indicação. Contudo, a utilização de outros imunossupressores como a azatioprina, o metotrexato ou micofenolato de mofetilo é consensual na prática clínica e é sustentada em recomendações internacionais.

Mais recentemente, o dupilumab foi o primeiro tratamento dirigido da dermatite atópica, estando indicado no tratamento de indivíduos com 12 anos de idade ou superior, com dermatite atópica moderada a grave, e candidatos a terapêutica sistémica, no entanto, ainda não se encontra participado no nosso país na indicação supra-descrita. Dupilumab está participado para doentes adultos, mas restrito aos casos de dermatite atópica com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossupressores sistémicos.

Estão atualmente aprovados, igualmente, fármacos que atuam nas vias de sinalização intracelular JAK-STAT, nomeadamente o Baricitinib, que já concluiu o processo de financiamento em Portugal.

### **Adequação das apresentações à posologia**

A embalagem proposta para o medicamento cumpre os critérios para adequação da dimensão da embalagem referidos na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, não se prevendo desperdícios.

### **Número de doentes**

Cibinqo (Abrocitinib)

A primeira publicação sobre a prevalência adultos com dermatite atópica seguidos em consulta de dermatologia na população portuguesa aponta para 0.7% a 1,6% (cerca de 78 300 adultos). Destes, 43% (33 900 adultos) apresentariam formas moderadas a graves.

Tendo em consideração os doentes elegíveis para tratamento com Cibinqo (abrocitinib), e por questões de permeação de mercado, o número de doentes propostos é:

**1º Ano: 50 doentes**

**2º Ano: 100 doentes**

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do abrocitinib na indicação “*tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para terapêutica sistémica*”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Comparador	Justificação
1	<i>Adultos com dermatite atópica moderada a grave e resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos</i>	Dupilumab Baricitinib	Prática clínica

#### Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Abroticinib 100 a 200mg diários
----------------------	--------------------------	---------------------------------

	Medicamento comparador	Dupilumab dose inicial 600mg (duas injeções de 300mg) seguido de 300mg administrados em semanas alternadas por injeção subcutânea;  Baricitinib 4 mg diários (dose reduzida a 2 mg diários se doença controlada, doentes com compromisso renal)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

#### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<b>Medidas de eficácia</b>		
Varição da extensão e gravidade de doença objetivada em escala validada (por ex: EASI)	9	Crítica
Varição dos sintomas da doença em escala validada (por ex: POEM)	8	Crítica
Varição na qualidade de vida em escala validada (por ex: DLQI)	9	Crítica
<b>Medidas de Segurança</b>		
Mortalidade	9	Crítica
Efeitos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos que levam à descontinuação	8	Crítica
Qualquer efeito adverso	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

#### Estudo JADE COMPARE<sup>1</sup>

Estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, *double-dummy*, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança de duas doses de abrocitinib (100 mg e 200 mg) e de dupilumab vs. placebo em adultos com DA moderada a grave que já se encontravam a receber terapêutica tópica.

#### Estudo JADE DARE<sup>2</sup>

Estudo de fase IIIb, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, *double-dummy*, controlado por comparador ativo, que avaliou a eficácia e segurança de abrocitinib vs. dupilumab em doentes adultos com DA moderada a grave sob terapêutica tópica

Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM<sup>3</sup>

### Estudos excluídos na avaliação:

NA

### Estudos incluídos na avaliação:

#### Estudo JADE COMPARE<sup>1</sup>

##### *Desenho do estudo*

Estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, *double-dummy*, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança de duas doses de abrocitinib (100 mg e 200 mg) e de dupilumab vs. placebo em adultos com DA moderada a grave que já se encontravam a receber terapêutica tópica.

##### *Crítérios de inclusão*

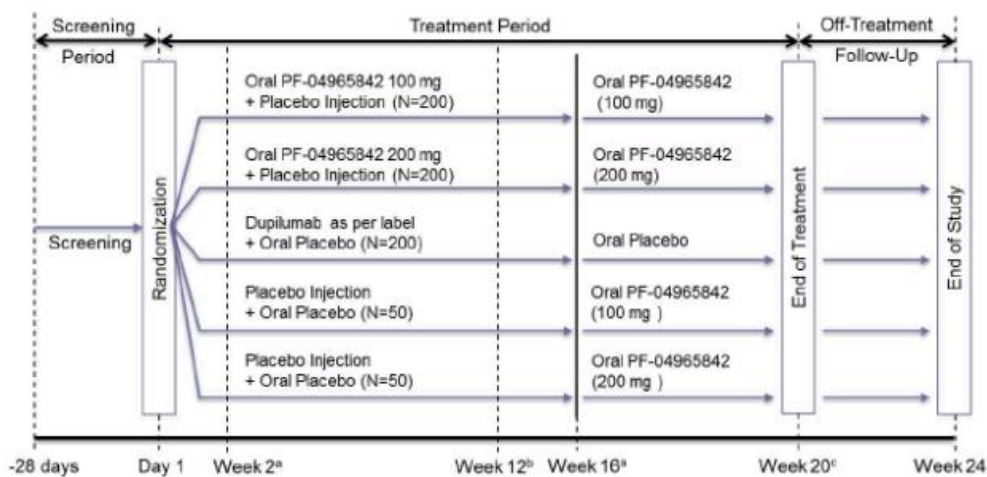


Doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico clínico de, pelo menos, um ano de DA moderada a grave, definida por uma pontuação IGA  $\geq 3$  (Investigators' Global Assessment), pontuação EASI  $\geq 16$  (Eczema Area and Severity Score), envolvimento da área de superfície corporal (ASC)  $\geq 10\%$ , e pontuação Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS)  $\geq 4$  no início do estudo, antes da aleatorização.

Nos 6 meses anteriores ao *screening*, todos os doentes apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica tópica que havia sido administrada durante, pelo menos, 4 semanas, ou tiveram necessidade de terapêutica sistémica para controlar a sua doença. Foram excluídos os doentes que tivessem recebido inibidores JAK ou dupilumab, ou que tivessem história clínica de patologias associadas a trombocitopenia, coagulopatia ou disfunção plaquetária.

### Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:2:2:1 para tratamento com abrocitinib 200 mg ou 100 mg uma vez por dia (comprimidos 100 mg via oral), 300 mg de dupilumab (solução injetável 300 mg via subcutânea [SC]) a cada duas semanas (após uma dose de carga de 600 mg) ou para placebo, durante 16 semanas (Figura 1).



a Às semanas 2 e 16, avaliação dos *endpoints* secundários mais relevantes.

b. À semana 12, avaliação dos *endpoints* primários.

c À semana 20, os doentes elegíveis podiam entrar no estudo de extensão B7451015; os doentes não-elegíveis seguiriam para um período de seguimento de 4 semanas, sem tratamento no estudo B7451029.

Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 1).

### Procedimentos

Dupilumab ou o respetivo placebo foram administrados durante 16 semanas, estando a administração final planeada para a semana 14. Da semana 16 à semana 20, os doentes inicialmente alocados a abrocitinib mantiveram-se em abrocitinib; os doentes alocados a placebo receberam de forma aleatorizada abrocitinib 100 mg ou 200 mg, e os doentes alocados a dupilumab foram submetidos a *washout*. Estas alterações foram conduzidas mantendo a ocultação do estudo.

### **Outcomes**

Resposta IGA (definida como uma pontuação de 0 ou 1, com uma melhoria  $\geq 2$  pontos desde a linha de base); resposta EASI-75 (definida como uma melhoria  $\geq 75\%$  desde a linha de base na pontuação EASI) à semana 12.

Ambas as doses de abrocitinib tinham de ser significativamente superiores a placebo para cumprir o objetivo do ensaio.

Objetivos secundários mais relevantes: resposta ao prurido (definida como melhoria  $\geq 4$  pontos desde a linha de base na pontuação PP-NRS4]) à semana 2; respostas IGA e EASI-75 à semana 16.

Foram avaliados outros objetivos secundários, como a melhoria na pontuação EASI  $\geq 50\%$ ,  $\geq 90\%$  e  $100\%$ , tempo até resposta ao prurido, variações na percentagem de envolvimento de ASC, pontuação no POEM (pontuações variam entre 0 e 28, com pontuações mais elevadas indicativas de maior gravidade), pontuação no *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis* (PSAAD; pontuações entre 0 e 10, com pontuações mais elevadas indicativas de maior gravidade), pontuação no DLQI, pontuação no *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; pontuações entre 0 e 21, com pontuações mais elevadas indicativas de maior ansiedade ou depressão), melhorias de, pelo menos,  $50\%$  e  $75\%$  na pontuação SCORAD (pontuações entre 0 e 103, com pontuações mais elevadas indicativas de maior gravidade) e variação nas avaliações subjetivas SCORAD de prurido e perda de sono.

### **Análise estatística**

Foi determinado que seria necessária uma amostra de 700 doentes para que o estudo tivesse um poder de, pelo menos,  $96\%$  para detetar uma diferença  $\geq 20\%$  entre os grupos abrocitinib e placebo na resposta IGA à semana 12, assumindo que  $12\%$  dos doentes no grupo placebo teriam uma resposta IGA,

e um poder de, pelo menos, 99% para detetar uma diferença  $\geq 30\%$  na resposta EASI-75 à semana 12, assumindo que 23% dos doentes no grupo placebo teriam uma resposta EASI-75.

Nos dois objetivos primários e nos três principais objetivos secundários, foi utilizado um procedimento sequencial, baseado no método Bonferroni para controlar a taxa de erro tipo I a 5% no teste de hipóteses. Os dois objetivos primários foram testados primeiro para a dose mais elevada de abrocitinib (200 mg) e depois para a dose mais baixa (100 mg), a um nível de significância de 5%. Para alcançar o objetivo primário, as diferenças entre as duas doses de abrocitinib e placebo tinham de ser estatisticamente significativas. No que diz respeito aos objetivos secundários, o nível de significância foi dividido uniformemente (2,5% cada) para teste ao longo de duas sequências hierárquicas – a sequência A consistiu nas quatro comparações da proporção de doentes que alcançou, pelo menos, uma melhoria de 4 pontos na PP-NRS à semana 2 (200 mg abrocitinib vs. placebo, 100 mg abrocitinib vs. placebo, 200 mg abrocitinib vs. dupilumab e 100 mg abrocitinib vs. dupilumab) e a sequência B consistiu nas quatro comparações de uma resposta IGA (200 mg abrocitinib vs. placebo e 100 mg abrocitinib vs. placebo) e uma resposta EASI-75 (200 mg abrocitinib vs. placebo e 100 mg abrocitinib vs. placebo) à semana 16.

A análise primária de eficácia foi conduzida na população segundo intenção de tratar modificada (*modified intention-to-treat*, mITT) que incluiu todos os doentes aleatorizados e que receberam, pelo menos, uma dose da medicação em estudo ou de placebo.

Os objetivos primários, secundários e binários foram analisados recorrendo a duas abordagens. Na primeira abordagem, foi usado o teste Cochran-Mantel-Haenszel, com ajustamento para a gravidade da doença na linha de base (moderada ou grave), para testar a hipótese de que não há diferença entre os dois grupos do ensaio que foram comparados relativamente aos outros objetivos binários. Na segunda abordagem, as proporções de doentes que tiveram respostas em cada grupo foram reportadas, e as diferenças entre os dois grupos do ensaio foram comparadas e sumariadas como diferenças ponderadas e intervalos de confiança a 95%, baseando-se o cálculo numa aproximação normal. Os objetivos contínuos foram analisados através de um modelo de efeitos fixos com medidas repetidas que utilizou todos os dados observados; o modelo incluiu como efeitos fixos: grupo de ensaio, gravidade na linha de base, visita, grupo de ensaio por interação de visita e valores basais relevantes. Na análise dos objetivos contínuos, não houve imputações para os dados omissos porque o modelo de efeitos fixos com medidas repetidas produziu inferências válidas assumindo o pressuposto de um

mecanismo *missing-at-random*. Na análise dos objetivos binários, as respostas omissas dos doentes que descontinuaram permanentemente o ensaio foram definidas como não-respostas relativamente aos objetivos primários em todas as visitas após descontinuação.

## **Resultados**

### Características dos doentes

Entre outubro de 2018 e agosto de 2019 foram sujeitos a *screening* 1.234 doentes, dos quais 838 foram aleatorizados para um dos grupos de tratamento (n=226 para abrocitinib 200 mg, n=238 para abrocitinib 100 mg, n=243 para dupilumab e n=131 para placebo). A maioria dos doentes (91,4%) completou as 16 semanas de tratamento. As características basais dos doentes foram similares entre grupos. Do conjunto de doentes incluídos no ensaio JADE COMPARE, 43,2% tinham previamente realizado terapêutica sistémica (94,9% não biológica) para controlar a sua doença sem sucesso. Esta percentagem foi similar entre os grupos (abrocitinib 100 mg: 41,6%, abrocitinib 200 mg: 45,6% e dupilumab 300 mg: 46,3%).

Tabela 3 - Características basais (fonte: referência 1).

Characteristic	Total (N=837)	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N=226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N=238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N=242)	Placebo (N=131)
Age — yr	37.7±14.7	38.8±14.5	37.3±14.8	37.1±14.6	37.4±15.2
Female sex — no. (%)	428 (51.1)	122 (54.0)	118 (49.6)	134 (55.4)	54 (41.2)
Race — no. (%)†					
White	606 (72.4)	161 (71.2)	182 (76.5)	176 (72.7)	87 (66.4)
Black	35 (4.2)	9 (4.0)	6 (2.5)	14 (5.8)	6 (4.6)
Asian	178 (21.3)	53 (23.5)	48 (20.2)	46 (19.0)	31 (23.7)
Other	18 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.8)	6 (2.5)	7 (5.3)
Duration of atopic dermatitis — yr	22.7±15.4	23.4±15.6	22.7±16.3	22.8±14.8	21.4±14.4
IGA score — no. (%)					
0, clear	0	0	0	0	0
1, almost clear	0	0	0	0	0
2, mild	0	0	0	0	0
3, moderate	541 (64.6)	138 (61.1)	153 (64.3)	162 (66.9)	88 (67.2)
4, severe	296 (35.4)	88 (38.9)	85 (35.7)	80 (33.1)	43 (32.8)
EASI score‡	30.9±12.8	32.1±13.1	30.3±13.5	30.4±12.0	31.0±12.6
Body-surface-area involvement — %	48.5±23.1	50.8±23.0	48.1±23.1	46.5±22.1	48.9±24.9
PP-NRS score§	7.3±1.7	7.6±1.5	7.1±1.7	7.3±1.7	7.1±1.8
SCORAD score¶	67.9±12.6	69.3±12.7	66.8±13.8	67.9±11.4	67.9±12.0
POEM score	21.1±5.5	21.5±5.3	20.9±5.5	21.2±5.5	20.4±6.1
DLQI score**	15.7±6.6	16.3±6.6	15.5±6.4	15.6±6.7	15.2±6.9
Coexisting medical conditions — no. (%)					
Asthma	284 (33.9)	82 (36.3)	79 (33.2)	75 (31.0)	48 (36.6)
Allergic conjunctivitis	79 (9.4)	18 (8.0)	21 (8.8)	26 (10.7)	14 (10.7)
Food allergy	125 (14.9)	39 (17.3)	36 (15.1)	36 (14.9)	14 (10.7)

- \* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. IGA denotes Investigator's Global Assessment.
- † Race was reported by the patients.
- ‡ Scores on the Eczema Area and Severity Index (EASI) range from 0 to 72, with higher scores indicating more severe disease.
- § Scores on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) represent maximum itch severity in the previous 24 hours and range from 0 to 10, with higher scores representing more severe itch. A change in score of at least 4 points represents clinically meaningful improvement.
- ¶ The Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) combines investigator-assessed disease severity, body-surface-area involvement, and patient-reported itch and sleep. Scores range from 0 to 103, with higher scores representing more severe disease. A change in score of 8.7 points has been estimated as the minimal clinically important difference.
- || Scores on the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) represent frequency of symptoms and range from 0 to 28, with higher scores indicating greater severity of atopic dermatitis.
- \*\* The Dermatology Life Quality Index (DLQI) is used to estimate disease-specific, health-related quality of life. Scores range from 0 to 30, with higher scores indicating greater impairment. A score of 0 or 1 represents no effect on health-related quality of life. A change in score of 4 points has been estimated as the minimal clinically important difference.

Fonte: Bieber *et al.*, 2021.

### Resultados de eficácia - Objetivos primários:

Na análise mITT, foi reportada uma resposta IGA à semana 12 em 48,4% dos doentes no grupo abrocitinib 200 mg, em 36,6% dos doentes no grupo abrocitinib 100 mg, em 36,5% dos doentes no grupo dupilumab e em 14% dos doentes no grupo placebo. A resposta EASI-75 à semana 12 foi reportada em 70,3%, 58,7%, 58,1% e 27,1% dos doentes nos grupos abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg, dupilumab e placebo, respetivamente.

Tabela 4 - Resultados de eficácia (fonte: referência 1).

End Point	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N=226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N=238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N=242) <sup>†</sup>	Placebo (N=131)
<b>Primary end points</b>				
IGA response at week 12 — no./total no. (%) <sup>‡</sup>	106/219 (48.4)	86/235 (36.6)	88/241 (36.5)	18/129 (14.0)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	34.8 (26.1 to 43.5)	23.1 (14.7 to 31.4)	22.5 (14.2 to 30.9)	NA
P value	<0.001	<0.001		
EASI-75 response at week 12 — no./total no. (%) <sup>§</sup>	154/219 (70.3)	138/235 (58.7)	140/241 (58.1)	35/129 (27.1)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	43.2 (33.7 to 52.7)	31.9 (22.2 to 41.6)	30.9 (21.2 to 40.6)	NA
P value	<0.001	<0.001		
<b>Key secondary end points</b>				
Itch response at week 2 — no./total no. (%) <sup>¶</sup>	111/226 (49.1)	75/236 (31.8)	63/239 (26.4)	18/130 (13.8)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	34.9 (26.0 to 43.7)	17.9 (9.5 to 26.3)	12.5 (4.4 to 20.7)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI) — percentage points	22.1 (13.5 to 30.7)	5.2 (-2.9 to 13.4)	NA	NA
P value	<0.001	0.20 <sup> </sup>		
IGA response at week 16 — no./total no. (%)	105/221 (47.5)	80/230 (34.8)	90/232 (38.8)	16/124 (12.9)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	35.0 (26.3 to 43.7)	22.1 (13.7 to 30.5)	25.6 (17.1 to 34.1)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI) — percentage points	9.4 (0.4 to 18.5)	-3.5 (-12.2 to 5.2)	NA	NA
EASI-75 response at week 16 — no./total no. (%)	157/221 (71.0)	138/229 (60.3)	152/232 (65.5)	38/124 (30.6)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	40.4 (30.4 to 50.4)	29.7 (19.5 to 39.9)	34.7 (24.6 to 44.8)	NA
P value	<0.001	<0.001		
Difference from dupilumab (95% CI)	5.5 (-3.1 to 14.1)	-5.1 (-13.9 to 3.7)	NA	NA

\* Denominators may vary owing to intermittent missing values. NA denotes not applicable.

<sup>†</sup> Comparisons between the dupilumab group and other trial groups were not multiplicity-controlled, except with respect to itch response at week 2.

<sup>‡</sup> IGA response was defined as a score of 0 (clear) or 1 (almost clear), with at least a 2-point improvement from baseline.

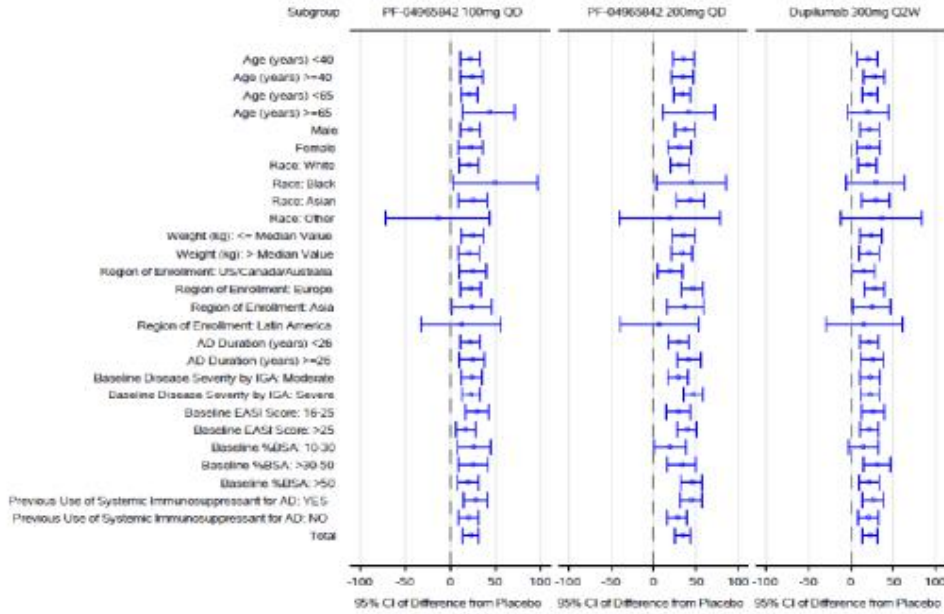
<sup>§</sup> EASI-75 response was defined as an improvement of at least 75% from baseline in the score.

<sup>¶</sup> Itch response was defined as an improvement of at least 4 points from baseline in the score on the PP-NRS.

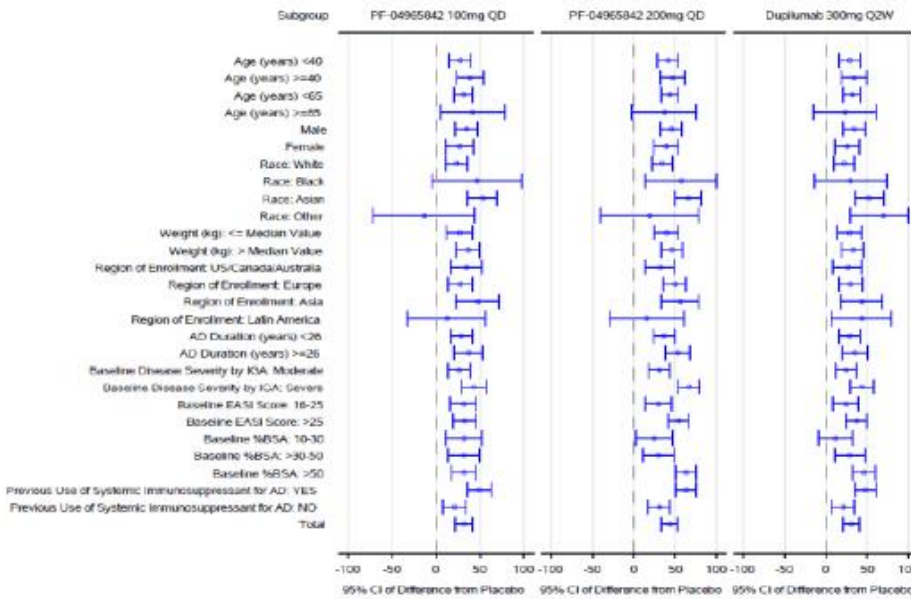
<sup>|</sup> Hierarchical testing for comparisons between the abrocitinib groups and the dupilumab group failed at this point, so subsequent P values are not reported.

Fonte: Bieber *et al.*, 2021.

A diferença ponderada na proporção de doentes com uma resposta IGA à semana 12, entre abrocitinib 200 mg e placebo foi de 34,8% (IC 95%: 26,1-43,5%;  $p < 0,001$ ) e entre abrocitinib 100 mg e placebo foi de 23,1% (IC 95%: 14,7-31,4%;  $p < 0,001$ ). A diferença ponderada na proporção de doentes com resposta EASI-75 à semana 12 entre abrocitinib 200 mg e placebo foi de 43,2% (IC 95%: 33,7-52,7%;  $p < 0,001$ ) e entre abrocitinib 100 mg e placebo foi de 31,9% (IC 95%: 22,2-41,6%;  $p < 0,001$ ). Verificando-se, incluindo no subgrupo de doentes tratados previamente com terapêutica sistémica, um maior benefício de abrocitinib 200 mg vs placebo, comparativamente a dupilumab vs placebo.



Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).  
 Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.  
 The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.  
 The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.  
 Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.  
 %BSA = percentage body surface area; AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; NRI = non-responder imputation.  
 PFISER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:42) Source Data: sdatad Output File: ./ndai\_odisc/87451029\_CSR/adad\_f301 Date of Generation: 23FEB2020 (06:20)



Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).  
 Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.  
 The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.  
 The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.  
 Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.  
 %BSA = percentage body surface area; AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; NRI = non-responder imputation.  
 PFISER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:43) Source Data: sdatad Output File: ./ndai\_odisc/87451029\_CSR/adea\_f301 Date of Generation: 23FEB2020 (10:59)

Figura 2 - Análise de subgrupos (fonte: referência 1).

### Resultados de eficácia - Objetivos secundários

Relativamente à proporção de doentes que alcançou, pelo menos, uma melhoria de 4 pontos na PPNRS à semana 2, esta foi de 49,1% nos doentes no grupo abrocitinib 200 mg, 31,8% nos doentes no grupo abrocitinib 100 mg, 26,4% nos doentes no grupo dupilumab e 13,8% nos doentes no grupo placebo. A diferença ponderada na PP-NRS4 à semana 2 entre abrocitinib 200 mg e dupilumab foi de 22,1%, favorecendo abrocitinib (IC 95%: 13,5-30,7%;  $p < 0,001$ ). A diferença ponderada na PP-NRS4 à semana 2 entre abrocitinib 100 mg e dupilumab foi de 5,2% (IC 95%: -2,9 a 13,4%;  $p = 0,20$ ), não sendo significativa.

Quanto à resposta IGA à semana 16, registou-se em 47,5% dos doentes no grupo abrocitinib 200 mg, 34,8% dos doentes no grupo abrocitinib 100 mg, 38,8% dos doentes no grupo dupilumab e 12,9% dos doentes no grupo placebo. A diferença ponderada na proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA à semana 16 entre abrocitinib 200 mg e dupilumab foi de 9,4% (IC 95%: 0,4-18,5%) e entre abrocitinib 100 mg e dupilumab foi de -3,5% (IC 95%: -12,2 a 5,2%). A resposta EASI-75 à semana 16 ocorreu em 71,0% dos doentes no grupo abrocitinib 200 mg, 60,3% dos doentes no grupo abrocitinib 100 mg, 65,5% dos doentes no grupo dupilumab e 30,6% dos doentes no grupo placebo. A diferença ponderada na proporção de doentes com resposta EASI75 à semana 16 entre abrocitinib 200 mg e dupilumab foi de 5,5% (IC 95%: -3,1 a 14,1%) e a diferença entre abrocitinib 100 mg e dupilumab foi de -5,1% (IC 95%: -13,9 a 3,7%).

No que diz respeito aos resultados reportados pelos doentes (*patient reported outcomes*, PROs), os grupos abrocitinib apresentaram, de uma forma geral, um início de efeito de tratamento mais precoce que o grupo dupilumab.

DLQI A proporção de respondedores com uma melhoria clinicamente significativa  $\geq 4$  pontos desde a linha de base foi superior e estatisticamente significativa no grupo abrocitinib 200 mg vs. placebo e mais elevada que a proporção de doentes respondedores no braço dupilumab às semanas 2, 12 e 16, sendo que o valor médio basal era de 15,7.

Partindo de um valor médio basal de 21,1, às semanas 12 e 16, um número significativamente maior de doentes tratados com abrocitinib 200 mg alcançou pontuações POEM  $< 3$  (o que representa pele limpa/quase limpa) vs. Placebo.



**Resultados de segurança**

Não ocorreram mortes, eventos adversos (EAs) cardiovasculares ou tromboembólicos durante o ensaio. Foram reportados dois casos de neoplasias malignas: uma no grupo abrocitinib 200 mg e outra no grupo dupilumab. A incidência de EAs durante o período de tratamento foi 61,9% no grupo abrocitinib 200 mg, 50,8% no grupo abrocitinib 100 mg, 50,0% no grupo dupilumab e 53,4% no grupo placebo. Destes, 0,9%, 2,5%, 0,8% e 3,8%, respectivamente, corresponderam a EAs graves e 4,4%, 2,5%, 3,3% e 3,8%, respectivamente, corresponderam a EAs que levaram à descontinuação do tratamento. As náuseas e acne foram EAs reportados com maior frequência nos grupos abrocitinib vs. dupilumab (11,1%, 4,2% e 2,9% nos grupos abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg e dupilumab) e a conjuntivite foi reportada mais frequentemente no grupo dupilumab comparativamente aos grupos abrocitinib (6,2%, 1,3% e 0,8% nos grupos dupilumab, abrocitinib 200 mg e abrocitinib 100 mg).

Tabela 5 - Resultados de segurança (fonte: referência 1).

Event	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N=226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N=238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N=242)	Placebo (N=131)
	number of patients with event (percent)			
≥1 Adverse event	140 (61.9)	121 (50.8)	121 (50.0)	70 (53.4)
Serious adverse event*	2 (0.9)	6 (2.5)	2 (0.8)	5 (3.8)
Severe adverse event*	4 (1.8)	5 (2.1)	2 (0.8)	3 (2.3)
Adverse event leading to study discontinuation	10 (4.4)	6 (2.5)	8 (3.3)	5 (3.8)
Adverse event reported in ≥5% of patients in any group				
Nausea	25 (11.1)	10 (4.2)	7 (2.9)	2 (1.5)
Conjunctivitis	3 (1.3)	2 (0.8)	15 (6.2)	3 (2.3)
Nasopharyngitis	15 (6.6)	22 (9.2)	23 (9.5)	9 (6.9)
Upper respiratory tract infection	9 (4.0)	12 (5.0)	9 (3.7)	6 (4.6)
Headache	15 (6.6)	10 (4.2)	13 (5.4)	6 (4.6)
Acne	15 (6.6)	7 (2.9)	3 (1.2)	0
Herpes zoster†	4 (1.8)	2 (0.8)	0	0
Thrombocytopenia†	2 (0.9)	0	0	0

\* Serious and severe adverse events are defined in the protocol.

† Herpes zoster and thrombocytopenia were adverse events that did not reach the threshold of at least 5% in any group but have been included owing to clinical interest in the incidence of these events with the use of JAK inhibitors.

Fonte: Bieber *et al.*, 2021.

## Ensaio JADE DARE<sup>2</sup>

### *Desenho do estudo*

Estudo de fase IIIb, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, *double-dummy*, controlado por comparador ativo, que avaliou a eficácia e segurança de abrocitinib vs. dupilumab em doentes adultos com DA moderada a grave sob terapêutica tópica.

### *Critérios de inclusão*

Doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de DA crónica moderada a grave há, pelo menos, 6 meses e com história documentada de resposta inadequada ao tratamento com terapêutica tópica nas últimas 4 semanas consecutivas ou que requereram terapêutica sistémica para controlar a doença no último ano.

A doença moderada a grave foi definida por pontuação IGA  $\geq 3$ , EASI  $\geq 16$ , envolvimento da ASC  $\geq 10\%$  e PP-NRS  $\geq 4$  no início do estudo. Os doentes em tratamento com medicação concomitante por outra razão que não DA, tinham de se encontrar a receber uma dose estável para serem elegíveis. Foram excluídos os doentes que, entre outros fatores, tivessem recebido inibidores JAK ou antagonistas IL-4 ou IL-3, incluindo dupilumab, lebricizumab ou tralocinumab, ou que tivessem história médica de patologias associadas a trombocitopenia, coagulopatia ou disfunção plaquetária.

### *Aleatorização e ocultação*

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com abrocitinib 200 mg por via oral, uma vez por dia, ou para dupilumab 300 mg por via SC a cada 2 semanas, ambos em associação com terapêutica tópica. A duração do tratamento foi de 26 semanas, tendo a última dose de dupilumab sido administrada à semana 24. As avaliações dos objetivos primários de eficácia ocorreram às semanas 2 e 4 e as dos objetivos secundários de eficácia à semana 16.5.

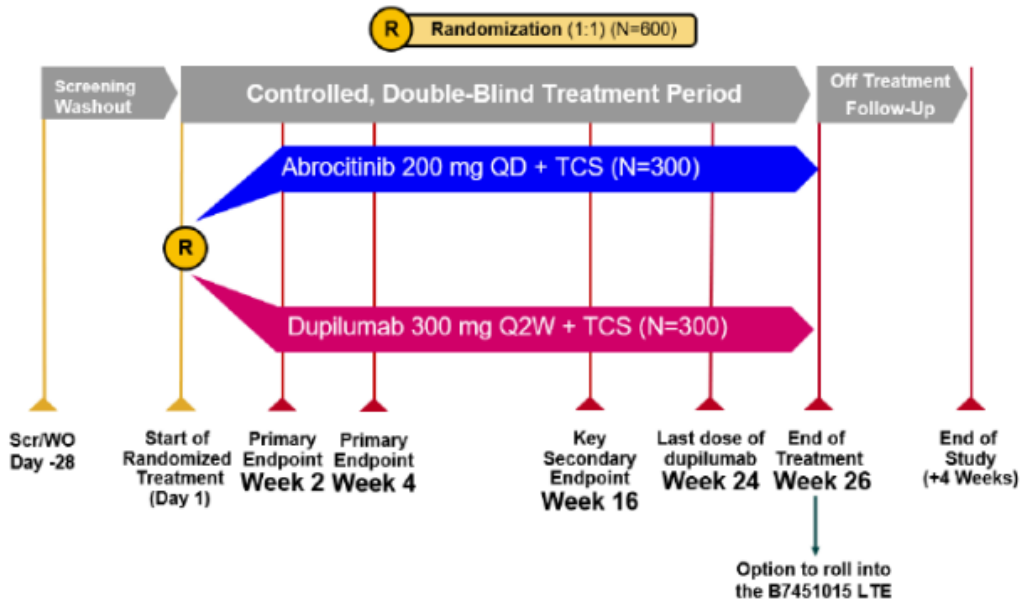


Figura 3 - Desenho do estudo (fonte: referência 2).

### Outcomes

Objetivos primários: resposta PP-NRS4 à semana 2; resposta EASI-90 à semana 4.

Objetivo secundário principal: resposta EASI-90 à semana 16.

Foram, ainda, avaliados outros objetivos secundários de eficácia, designadamente a resposta EASI-90 em todos os outros pontos de tempo programados, resposta EASI-75, resposta IGA 0 ou 1, melhoria na PP-NRS4 em todos os pontos de tempo programados, exceto semana 2, tempo desde linha de base até alcançar melhoria na PP-NRS4, variação percentual desde a linha de base na ASC afetada, variação percentual desde a linha de base na pontuação SCORAD, variação desde linha de base nas subescalas de ansiedade e depressão HADS, variação desde a linha de base no DLQI, EQ-5D-5L, POEM, *MOSSleep Scale* e *Skin Pain-NSR*, e dias livres de terapêutica tópica.

A análise da segurança incluiu a avaliação da incidência de EAs emergentes do tratamento (EAETs), EAs graves e EAs que levaram à descontinuação do tratamento, assim como a incidência de alterações clínicas e variações desde a linha de base nos valores laboratoriais clínicos, registo ECG e sinais vitais.

**Análise estatística**

A avaliação dos objetivos e PROs foi conduzida na população *full analysis set* (FAS), que incluiu todos os doentes aleatorizado que receberam, pelo menos, uma dose de medicação em estudo. A avaliação da segurança foi realizada na população de segurança (*safety analysis set*) que incluiu todos os doentes aleatorizados para uma das intervenções em estudo e que receberam, pelo menos, uma dose da medicação em estudo.

A amostra planeada preconizava a inclusão de 600 doentes, 300 doentes aleatorizados para abrocitinib 200 mg e 300 doentes aleatorizados para dupilumab 300 mg.

**Resultados**

Características dos doentes

De 940 doentes sujeitos a *screening*, foram incluídos 727 doentes no estudo (143 centros em 15 países). No total, 362 doentes foram aleatorizados para abrocitinib (dos quais 327 doentes [90,3%] concluíram o tratamento) e 365 doentes foram aleatorizados para dupilumab (dos quais 334 doentes [91,5%] concluíram a fase de tratamento).

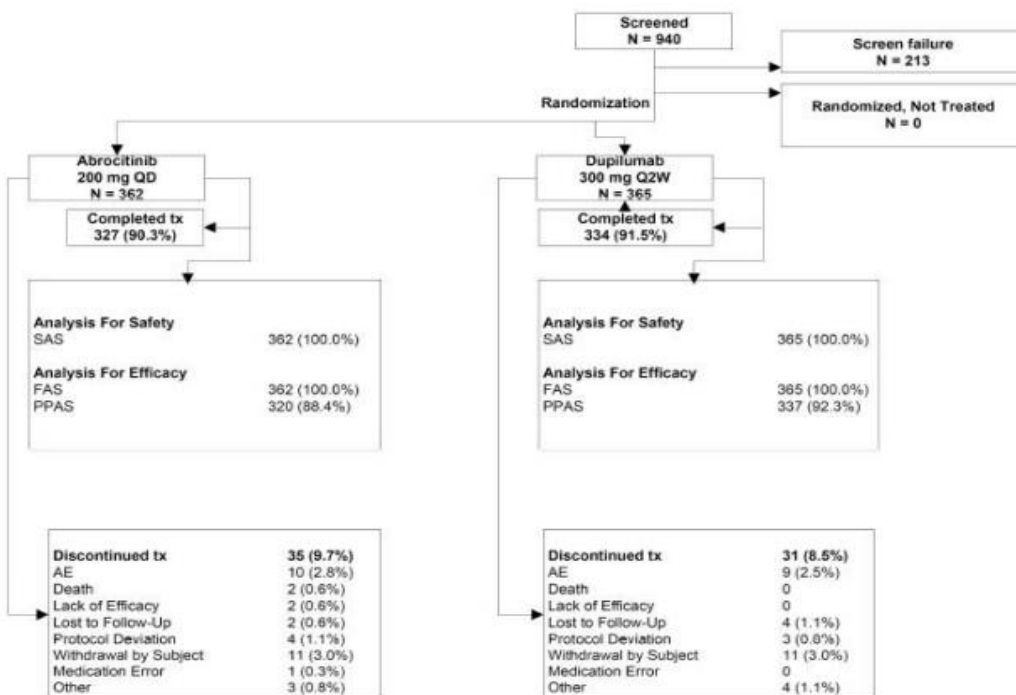


Figura 4 - Fluxograma do estudo (fonte: referência 2).

As características foram similares entre grupos de tratamento. A maioria dos doentes (60%) apresentava doença de gravidade moderada na linha de base, de acordo com pontuação IGA. Adicionalmente a pontuação mediana EASI-75 foi de 24,5, a PP-NRS mediana foi de 8,0 e a mediana do envolvimento de ASC foi de 37%. Os valores PRO basais foram representativos da carga da doença e elevado impacto na QdV: pontuação mediana DLQI de 14,0 e pontuação mediana POEM de 21,0. 59 Do conjunto de doentes incluídos no ensaio JADE DARE, 47,9% tinham previamente realizado terapêutica sistêmica (95,4% não biológica) para controlar a sua doença sem sucesso. Esta percentagem foi similar entre os grupos.

Tabela 6 - Características basais (fonte: referência 2).

	Abrocitinib 200mg QD (N=362)	Dupilumab 300mg Q2W (N=365)	Total (N=727)
18<Age (Years)<65, n (%)	341 (94.2)	354 (97.0)	695 (95.6)
Age (Years)>=65, n (%)	21 (5.8)	11 (3.0)	32 (4.4)
Age (Years), Median (Q1, Q3)	33.0 (24.0, 47.0)	32.0 (25.0, 43.0)	33.0 (25.0, 45.0)
Male, n (%)	193 (53.3)	204 (55.9)	397 (54.6)
Female, n (%)	169 (46.7)	161 (44.1)	330 (45.4)
White, n (%)	269 (74.3)	248 (67.9)	517 (71.1)
Black or African American, n (%)	25 (6.9)	26 (7.1)	51 (7.0)
Asian, n (%)	62 (17.1)	83 (22.7)	145 (19.9)
American Indian or Alaska Native, n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Multiracial, n (%)	0	3 (0.8)	3 (0.4)
Hispanic or Latino, n (%)	30 (8.3)	27 (7.4)	57 (7.8)
Not Hispanic or Latino, n (%)	331 (91.4)	337 (92.3)	668 (91.9)
Height (cm), Median (Q1, Q3)	170.0 (163.0, 177.0)	170.0 (162.6, 177.8)	170.0 (163.0, 177.2)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	76.3 (65.0, 88.1)	74.5 (63.5, 88.0)	75.2 (64.0, 88.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (Q1, Q3)	26.1 (22.4, 29.4)	25.6 (22.3, 29.4)	25.8 (22.4, 29.4)

BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>) = weight (kg) / (0.01 × [height (cm)]<sup>2</sup>); N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2021 (01.14) Source Data: adsl Table Generation: 24AUG2021 (22.03)

	Abrocitinib 200mg QD (N=362)	Dupilumab 300mg Q2W (N=365)	Total (N=727)
Investigator's Global Assessment (IGA), %Moderate/Severe	59.7/40.3	60.3/39.7	60.0/40.0
Investigator's Global Assessment (IGA) - HAND, %Moderate/Severe	36.7/20.4	39.7/19.2	38.2/19.8
Eczema Area and Severity Index (EASI), Median (Q1, Q3)	24.5 (19.4, 33.6)	24.5 (19.2, 33.5)	24.5 (19.2, 33.6)
Body Surface Area (BSA) (%), Median (Q1, Q3)	39.0 (27.0, 55.0)	36.0 (26.0, 55.0)	37.0 (26.0, 55.0)
Pain at its Worst, Median (Q1, Q3)	7.0 (5.0, 8.0)	7.0 (5.0, 8.0)	7.0 (5.0, 8.0)
Peak Pruritus 11 Point (NRS), Median (Q1, Q3)	8.0 (7.0, 8.0)	7.0 (6.0, 9.0)	8.0 (6.0, 9.0)
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Median (Q1, Q3)	66.4 (58.9, 76.8)	65.2 (58.0, 75.1)	65.9 (58.4, 75.8)
Dermatology Life Quality Index (DLQI), Median (Q1, Q3)	14.0 (9.0, 19.0)	14.0 (9.0, 19.0)	14.0 (9.0, 19.0)
Hospital Anxiety Scale(HADS Anxiety), Median (Q1, Q3)	5.0 (2.0, 8.0)	5.0 (2.0, 8.0)	5.0 (2.0, 8.0)
Hospital Depression Scale(HADS Depression), Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 5.0)	3.0 (1.0, 5.0)	3.0 (1.0, 5.0)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Median (Q1, Q3)	21.0 (17.0, 25.0)	21.0 (18.0, 25.0)	21.0 (17.0, 25.0)
EuroQoL Quality of Life 5 Dimension Scale (EQ-5D-5L VAS Score), Median (Q1, Q3)	72.0 (59.0, 80.0)	70.0 (58.5, 80.0)	71.0 (59.0, 80.0)
EuroQoL Quality of Life 5 Dimension Scale (EQ-5D-5L Index Value), Median (Q1, Q3)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)
Medical Outcomes Study(MOS) Sleep Scale (Sleep Disturbance Score), Median (Q1, Q3)	56.3 (40.0, 73.8)	53.8 (41.3, 71.3)	56.3 (41.3, 72.5)
Medical Outcomes Study(MOS) Sleep Scale (Sleep Adequacy Score), Median (Q1, Q3)	60.0 (40.0, 70.0)	60.0 (50.0, 70.0)	60.0 (40.0, 70.0)
Medical Outcomes Study(MOS) Sleep Scale (Sleep Problems Index I Score), Median (Q1, Q3)	46.7 (33.3, 53.3)	43.3 (33.3, 53.3)	46.7 (33.3, 53.3)
Medical Outcomes Study(MOS) Sleep Scale (Sleep Problems Index II Score), Median (Q1, Q3)	49.4 (36.1, 59.4)	48.3 (37.2, 58.9)	48.9 (36.7, 58.9)

Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.

N = total sample size

Source Data: adea, adad, adda, adnr, adli, adhl, adpm, ade5 and adom

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2021 (01.14) Table Generation: 30AUG2021 (06.01)

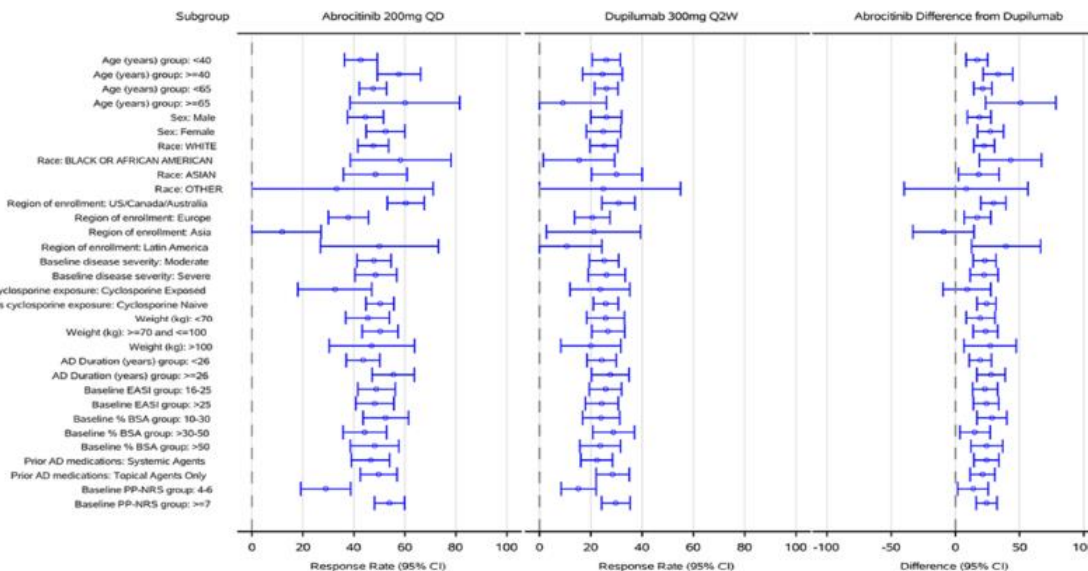
Resultados de eficácia - Objetivos primários:

PP-NRS4 à semana 2:

Abrocitinib demonstrou superioridade face a dupilumab, uma vez que uma proporção significativamente maior de doentes no grupo abrocitinib alcançou uma melhoria da PP-NRS4 à semana 2 comparativamente a dupilumab (48,2% vs. 25,5%; p<0,0001). A superioridade de abrocitinib face a dupilumab foi, na generalidade, consistente entre subgrupos.

	Abrocitinib 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	357	364
n (%)	172 (48.2)	93 (25.5)
95% CI	(43.0, 53.4)	(21.1, 30.0)
Abrocitinib - Dupilumab <sup>a</sup>		
Estimate (%)	22.6	
95% CI	(15.8, 29.5)	
Two-sided P-value <sup>b</sup>	<.0001	

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication. Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1. If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point. CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response/percentage based on N; NRI = non-responder imputation; NRS = numeric rating scale. a. The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders). b. P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity. PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09AUG2021 (01:16) Source Data: adnr Table Generation: 24AUG2021 (22:02)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication. Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1. If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point. The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders). The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent. LCL = lower control limit; NRI = non-responder imputation; UCL = upper control limit. PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09AUG2021 (01:16) Source Data: adnr Output File: ./ndal\_cdisc/B7451050\_CSR/adnr\_f301 Date of Generation: 28AUG2021 (07:43)

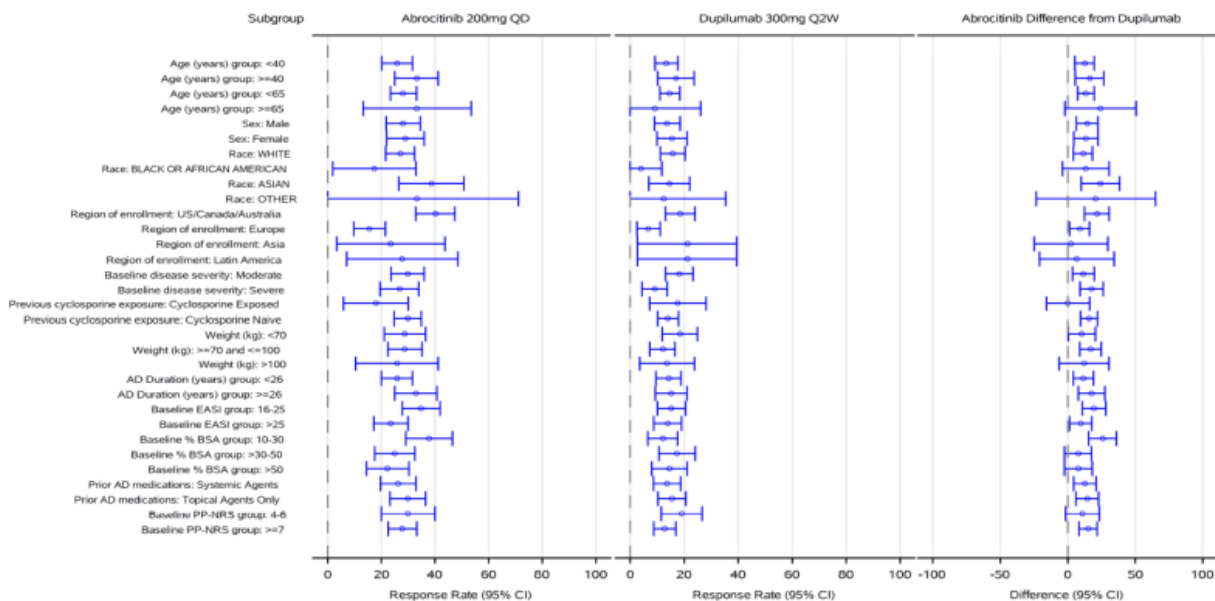
Figura 5 - Análise de subgrupos (fonte: referência 2)

**Resposta EASI-90 à semana 4:**

Abrocitinib foi significativamente superior a dupilumab, uma vez que uma maior proporção de doentes no grupo de abrocitinib alcançou uma resposta EASI-90 à semana 4 (28,5% vs. 14,6%;  $p < 0,0001$ ). De uma forma geral, a superioridade de abrocitinib foi consistente entre os subgrupos avaliados.

	Abrocitinib 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	354	364
n (%)	101 (28.5)	53 (14.6)
95% CI	(23.8, 33.2)	(10.9, 18.2)
<b>Abrocitinib - Dupilumab<sup>a</sup></b>		
Estimate (%)	14.1	
95% CI	(8.2, 20.0)	
Two-sided P-value <sup>b</sup>	<.0001	

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.  
 If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point.  
 CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response (percentage based on N); NRI = non-responder imputation.  
 a. The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).  
 b. P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09AUG2021 (01:16) Source Data: ades Table Generation: 24AUG2021 (21:55)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.  
 If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point.  
 The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).  
 The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.  
 EASI = eczema area and severity index; LCL = lower control limit; NRI = non-responder imputation; UCL = upper control limit.

Figura 6 - Análise de subgrupos (fonte: referência 2).

**Análises de subgrupo:**

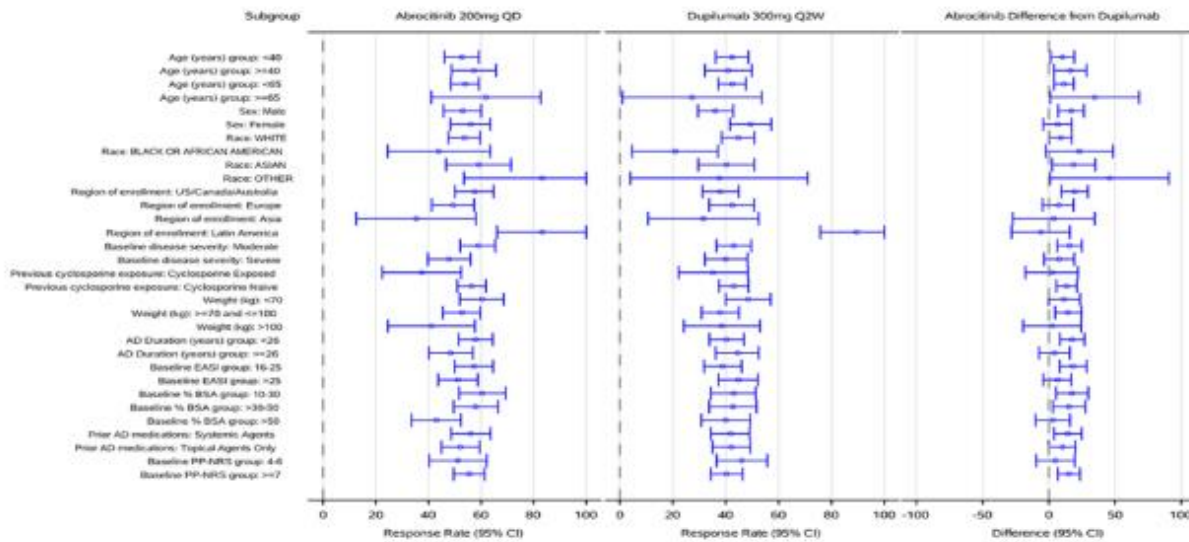
Verifica-se, incluindo no subgrupo de doentes tratados previamente com terapêutica sistémica (47,9%), um maior benefício de abrocitinib 200 mg vs dupilumab 300 mg.

Uma proporção significativamente maior de doentes no grupo abrocitinib alcançou uma resposta EASI-90 à semana 16 vs. doentes no grupo dupilumab (54,3% vs. 41,9%; p=0,0008).

A superioridade de abrocitinib foi consistente na maioria dos subgrupos avaliados.

	Abrocitinib 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	357	360
n (%)	194 (54.3)	151 (41.9)
95% CI	(49.2, 59.5)	(36.8, 47.0)
Abrocitinib - Dupilumab <sup>a</sup>		
Estimate (%)	12.5	
95% CI	(5.3, 19.7)	
Two-sided P-value <sup>b</sup>	0.0008	

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.  
 If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point.  
 CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response (percentages based on N); NRI = non-responder imputation.  
 a. The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).  
 b. P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09AUG2021 (01:16) Source Data: adea Table Generation: 24AUG2021 (21:55)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.  
 Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.  
 If a subject withdrew from the study or used rescue therapy, then this subject was counted as non-responder after that point.  
 The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).  
 The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.  
 EASI = eczema area and severity index; LCL = lower control limit; NRI = non-responder imputation; UCL = upper control limit.

Figura 7 - Análise de subgrupos (fonte: referência 2).



#### Resposta IGA:

A proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA 0 ou 1 e uma melhoria de, pelo menos, 2 pontos desde a linha de base foi maior no grupo abrocitinib comparativamente a dupilumab, tendo a diferença entre grupos de tratamento diminuído gradualmente ao longo do tempo. No entanto, a proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA “pele limpa” à semana 26 foi superior no grupo de tratamento com abrocitinib (23,9%) vs o grupo comparador de dupilumab (14,1%).

#### Resultados reportados pelos doentes (PROs)

A pontuação mediana basal de DLQI foi de 14,0, tanto para abrocitinib como para dupilumab. A variação desde a linha de base (método mínimos quadrados) foi superior no grupo abrocitinib vs. dupilumab até à semana 20. A diferença entre grupos foi diminuindo ao longo do tempo. A proporção de doentes que reportaram ausência de efeito da doença na sua qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS; DLQI < 2) foi significativamente maior no grupo abrocitinib face ao grupo dupilumab, com exceção da semana 12, em que não se observaram diferenças entre grupos de tratamento.

A pontuação mediana basal no POEM foi de 21,0 para abrocitinib e dupilumab. A variação desde a linha de base (método mínimos quadrados) na pontuação total foi superior no grupo abrocitinib comparativamente ao grupo dupilumab às semanas 12 e 16 (indicativa de maior redução nos sintomas de DA). A proporção de doentes que alcançou pontuações POEM < 3 às semanas 12, 16 e 26 foi significativamente maior no grupo abrocitinib vs. grupo dupilumab, em todos os períodos do tempo.

#### Resultados de segurança

A incidência de EAETs por qualquer causa foi de 74,0% no grupo abrocitinib e 65,5% no grupo dupilumab. Destes, 1,7% e 1,6%, trataram-se de EAETs graves, respetivamente. A proporção de doentes que descontinuou o tratamento por EAs foi de 3,3% no grupo abrocitinib e de 2,5% no grupo dupilumab. Ocorreram duas mortes durante o estudo, ambas no grupo abrocitinib (uma por infeção COVID-19 e outra por paragem cardiorrespiratória e hemorragia craniana). Nenhuma das mortes foi considerada como estando associada ao tratamento.

Tabela 7 - Resultados de segurança (fonte: referência 2).

Number (%) of Subjects:	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Dupilumab 300mg Q2W n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	362	365	727
Number of adverse events	817	600	1417
Subjects with adverse events	268 (74.0)	239 (65.5)	507 (69.7)
Subjects with serious adverse events	6 (1.7)	6 (1.6)	12 (1.7)
Subjects with severe adverse events	11 (3.0)	8 (2.2)	19 (2.6)
Subjects discontinued from study due to adverse events <sup>a</sup>	12 (3.3)	9 (2.5)	21 (2.9)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study <sup>b</sup>	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	39 (10.8)	27 (7.4)	66 (9.1)

Included data up to 28 days after last dose of study.  
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.  
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.  
a. Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.  
b. Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.  
For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.  
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2021 (02:02) Source Data: adae Table Generation: 24AUG2021 (21:54)

Os EAETs mais frequentemente reportados ( $\geq 2\%$ ) no grupo abrocitinib foram náuseas (19,3%) e cefaleias (13,0%). No grupo dupilumab foram conjuntivite (9,6%) e cefaleias (6,6%).

Tabela 8 - Resultados de segurança (fonte: referência 2).

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 200mg QD (N=362) n (%)	Dupilumab 300mg Q2W (N=365) n (%)	Total (N=727) n (%)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term			
With Any Adverse Event	204 (56.4)	144 (39.5)	348 (47.9)
Gastrointestinal Disorders	75 (20.7)	16 (4.4)	91 (12.5)
Diarrhoea	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)
Nausea	70 (19.3)	8 (2.2)	78 (10.7)
Vomiting	11 (3.0)	6 (1.6)	17 (2.3)
General Disorders And Administration Site Conditions	10 (2.8)	5 (1.4)	15 (2.1)
Fatigue	10 (2.8)	5 (1.4)	15 (2.1)
Infections And Infestations	77 (21.3)	83 (22.7)	160 (22.0)
COVID-19	15 (4.1)	12 (3.3)	27 (3.7)
Conjunctivitis	8 (2.2)	35 (9.6)	43 (5.9)
Folliculitis	12 (3.3)	3 (0.8)	15 (2.1)
Herpes simplex	12 (3.3)	5 (1.4)	17 (2.3)
Herpes zoster	9 (2.5)	2 (0.5)	11 (1.5)
Nasopharyngitis	14 (3.9)	12 (3.3)	26 (3.6)
Oral herpes	9 (2.5)	15 (4.1)	24 (3.3)
Upper respiratory tract infection	10 (2.8)	9 (2.5)	19 (2.6)
Urinary tract infection	8 (2.2)	7 (1.9)	15 (2.1)
Investigations	44 (12.2)	28 (7.7)	72 (9.9)
Blood creatine phosphokinase increased	14 (3.9)	13 (3.6)	27 (3.7)
Natural killer cell count decreased	10 (2.8)	0	10 (1.4)
SARS-CoV-2 test positive	15 (4.1)	13 (3.6)	28 (3.9)
Weight increased	8 (2.2)	3 (0.8)	11 (1.5)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)
Arthralgia	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)
Nervous System Disorders	55 (15.2)	27 (7.4)	82 (11.3)
Dizziness	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (1.9)
Headache	47 (13.0)	24 (6.6)	71 (9.8)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	8 (2.2)	1 (0.3)	9 (1.2)
Epistaxis	8 (2.2)	1 (0.3)	9 (1.2)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	61 (16.9)	23 (6.3)	84 (11.6)
Acne	46 (12.7)	10 (2.7)	56 (7.7)
Dermatitis atopic	17 (4.7)	14 (3.8)	31 (4.3)

Included data up to 28 days after last dose of study.  
Incidence of  $\geq 2\%$  referred to  $\geq 2\%$  in any study arm.  
Subjects were counted only once per treatment per event.  
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2021 (02:02) Source Data: adae Table Generation: 24AUG2021 (21:54)

### Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM<sup>3</sup>

Dada a ausência de estudos *head-to-head* vs. um dos comparadores definidos pela CATS (baricitinib), a Pfizer promoveu a realização de uma revisão sistemática da literatura (RSL), *feasibility assessment* e meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de abrocitinib vs. outras intervenções, entre as quais baricitinib.

#### **Métodos**

A RSL foi conduzida de acordo com os princípios de revisão sistemática incorporados nas recomendações PRISMA e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

No sentido de responder à questão de interesse e identificar evidência relevante, foram definidos os critérios de elegibilidade referentes à população, intervenções, comparadores, *outcomes* e tipos de estudo.

Os critérios de elegibilidade foram definidos de acordo com a estrutura PICO:

Domain	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Children (ages ≥12 years old) and adults with moderate-to-severe AD</li> <li>Subgroups according to disease severity, age, geographic region, and systemic treatment line</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Healthy volunteers</li> <li>Patients &lt;12 years of age</li> <li>Mild disease<sup>1</sup></li> <li>Studies enrolling mixed populations where &lt;80% meet the inclusion criteria</li> </ul>
<b>Interventions</b>	<p>Any intervention listed below used alone or in combination with topical corticosteroids, phototherapy, or another intervention of interest.</p> <p><b>JAK inhibitors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib</li> </ul> <p><b>Biologics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, and tralokinumab</li> </ul> <p><b>Immunomodulators</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, and interferon gamma</li> </ul> <p><b>Retinoids</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alitretinoin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Topical therapies (except when used in combination with a systemic therapy)</li> <li>Phototherapies (except when used in combination with a systemic therapy)</li> <li>Treatments intended primarily for infections (e.g., topical or systemic antibiotics)</li> <li>Systemic corticosteroids</li> <li>Systemic antihistamines</li> </ul>
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any intervention listed above</li> <li>Approved topical or phototherapies for moderate-to-severe AD<sup>+</sup></li> <li>Placebo or vehicle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapies other than those listed as interventions and comparators</li> </ul>

Domain	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<b>Outcomes</b>	<p><b>Efficacy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IGA response</li> <li>EASI response (as % change)</li> <li>EASI response (50/75/90, i.e., as three binary variables)</li> <li>PP-NRS response</li> <li>SCORAD change from baseline (summary score)</li> <li>SCORAD response (50/75 as binary variables)</li> </ul> <p><b>PROs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D summary score</li> <li>DLQI summary score</li> <li>POEM summary score</li> <li>PtGA response</li> <li>HADS score</li> <li>DFI score</li> <li>FACIT-F score</li> </ul> <p><b>Combination response</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI-50 + DLQI response</li> <li>EASI-75 + DLQI response</li> <li>EASI-90 + DLQI response</li> <li>IGA response + DLQI response</li> <li>SCORAD-50 + DLQI response</li> <li>SCORAD-75 + DLQI response</li> </ul> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Total all-cause AEs</li> <li>Total treatment-emergent AEs</li> <li>Total grade 3 and 4 AEs</li> <li>Discontinuations due to AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No outcomes of interest reported</li> </ul>
<b>Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Other study designs (e.g., observational, non-RCTs, preclinical, in-vitro)</li> </ul>

A pesquisa de literatura foi nas seguintes bases de dados, em outubro de 2019:

- MEDLINE
- MEDLINE In-Process
- EMBASE
- *The Cochrane Library* [CDSR e CENTRAL]
- DARE
- HTA Databases

Foi realizada uma atualização em junho de 2021, tendo sido pesquisadas as bases de dados MEDLINE, EMBASE e *The Cochrane Library* [CDSR e CENTRAL].

Foi realizada uma pesquisa de literatura cinzenta nos *sites* de conferências das organizações de interesse para complementar a evidência de base. As pesquisas foram conduzidas utilizando uma combinação de termos e palavras-chave para DA moderada a grave e tratamentos aprovados para a doença.

Foi realizada pesquisa cruzada da lista de referências relevantes.

Os resultados da pesquisa foram avaliados de forma independente por dois revisores durante o *screening* de títulos e *abstracts*, sendo a resolução de conflitos mediada por um terceiro revisor. A extração dos dados e avaliação do risco de viés (*Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs v.2.0*) foram conduzidos para aportar informação que permitisse avaliar da adequabilidade (*feasibility assessment*) de realizar uma NMA. Estes passos foram realizados por um investigador e validados por um segundo investigador.

### **Análise de exequibilidade**

Todos os 45 ensaios foram considerados para inclusão na NMA. Contudo, 4 ensaios foram excluídos por ausência de posologias de interesse, e 6 foram excluídos por não apresentarem comparadores comuns. Os 35 ensaios que restaram foram incluídos na NMA.

As características basais dos participantes foram consideradas homogêneas. Foram notadas algumas diferenças em relação aos critérios de inclusão sobre uso prévio ou falência a terapêutica tópica e ciclosporina. Contudo, estas diferenças foram consideradas não ter efeito significativo na comparabilidade entre estudos.

A duração média da dermatite atópica variou entre os 12,4 a 28 anos; contudo, a maioria dos ensaios recrutou participantes com uma duração da doença superior a 20 anos.

Tabela 9 - Resumo das recomendações decorrentes da análise de exequibilidade (fonte: referência 3).

Treatment Effect Modifier	Recommendation for NMA
<b>Study Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients were evaluated over 2 to 26 weeks. Potential differences in trial duration and the timing of outcome assessment may limit comparisons across trials.</li> <li>Trials were largely conducted across multiple international sites in Europe, North America, and Asia</li> </ul> <p><b>Trials were sufficiently comparable with regard to study size and study site geography for analysis.</b></p>
<b>Population Characteristics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Most trials were broadly similar with respect to age and sex.</li> <li>Trials not exclusively on Asian patients were primarily composed of White populations. However, there was some variability in ethnicity, particularly in terms of Asian patients and Black patients.</li> <li>The duration of AD ranged widely, however, a majority of trials enrolled patients with an average duration of more than 20 years, suggesting broadly similar severity with respect to the duration of symptoms.</li> </ul> <p><b>Differences in age, geographic region, race, and duration of AD are not anticipated to introduce bias into the NMA, and therefore do not require the exclusion of any trials, but should be noted as a potential limitation.</b></p>
<b>Disease Severity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trials most commonly described patients as having moderate-to-severe AD.</li> <li>All trials fell within the severe strata for SCORAD (average score: 49 to 103) and baseline BSA (36% to 100%) despite seemingly wide ranges of average at baseline across trials.</li> <li>When reported, the average pruritus severity at baseline was moderate (score of 4 to 6) for the quarter (25%) of the trials, and severe (7 to 10) for the three quarters (75%).</li> </ul> <p><b>Baseline disease severity does not suggest differences across trials, and disease severity characteristics are not expected to introduce bias into the NMA. Therefore, none of the trials connected to the network are recommended for exclusion from the NMA.</b></p>
<b>Treatment Characteristics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fourteen of 35 studies evaluated combination therapies (i.e., with TCS), while the remaining trials evaluated monotherapy regimens.</li> <li>Doses and schedules were similar across monotherapy and combination therapy regimens.</li> <li>All combination regimen trials added a treatment of interest to topical corticosteroids; none combined treatments of interest</li> <li>Limited information regarding prior therapy was reported.</li> </ul> <p><b>Monotherapy and combination therapy regimens should be separated into two networks based on the respective exclusion or inclusion of TCS with placebo.</b></p>
<b>Outcome Definitions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EASI 50, 75, and 90 response rates were measured similarly across trials, with reported definitions reflecting the proportion of patients with greater than or equal to 50%, 75%, or 90% improvement from baseline EASI, respectively.</li> <li>IGA response was defined as either achieving a score of 0 or 1 with or without also achieving a 2-point improvement from baseline IGA score. Some heterogeneity exists in the scale of the IGA, with some trials using a scale of 0 to 4 while others use 0 to 5; however, both response outcomes are based on scores of 0 or 1, which are defined similarly across all trials (clear or almost clear).</li> <li>PP-NRS response was calculated as the proportion of patients with at least a four point improvement in PP-NRS based on the change from baseline on the study visit day in the abrocitinib trials; many comparator trials calculated change from baseline as an average of daily scores over the course of the week evaluated or did not specify the calculation approach. Abrocitinib trials also imputed missing data as non-responders, and the approach for handling missing data was not typically defined in the comparator trials.</li> </ul> <p><b>Outcome definitions were identical across EASI response thresholds; therefore, there is no bias expected with respect to this outcome, and all trials reporting EASI thresholds which connect to</b></p>
	<p>the network should be included in the NMA. Differences in IGA scales are not expected to introduce bias because both response outcomes are based on scores of 0 or 1, which are defined similarly across trials (clear or almost clear). It is recommended to include the 2-point improvement threshold as part of the IGA response, as that is what was evaluated in the abrocitinib trials. Based on the inclusion criteria of the included trials (IGA of 3 or greater), it is assumed that patients achieving an IGA score of 0 or 1 following treatment inherently also achieved a 2-point improvement; therefore, these outcomes will be considered equivalent in the NMA. Variability in the calculation of PP-NRS response should be acknowledged as a limitation, and should be investigated as an explanatory factor should statistical heterogeneity or inconsistency be observed in these analyses.</p>

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NMA = network meta-analysis; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids

## Meta-análise em rede

Foi realizada uma NMA *bayesiana* para cada *outcome* de interesse (avaliado às 12-16 semanas), designadamente:

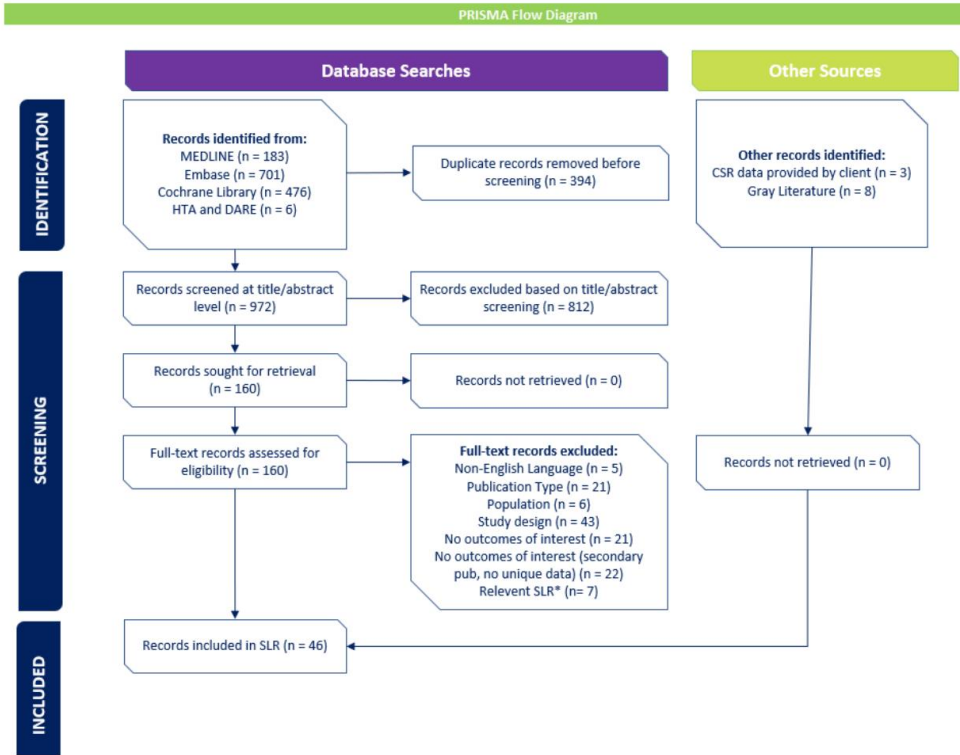
- Proporção que alcançou EASI-50/75/90
- Proporção que alcançou pontuação IGA score de 0 ou 1 com melhoria  $\geq 2$  pontos
- Proporção que alcançou SCORAD-50
- Proporção que alcançou melhoria  $\geq 4$  pontos na PP-NRS
- Variação desde a linha de base no DLQI
- Variação desde a linha de base HADS
- Variação desde a linha de base POEM
- Proporção que descontinuou por Eas
- Proporção que experienciou EAs emergentes do tratamento

Foram usadas diferenças *probit* (do modelo multinomial) para medir a eficácia relativa da resposta EASI. Todos os estudos na NMA reportaram, pelo menos, um *outcome* resposta EASI (EASI-50/70/90). Os dados foram analisados usando o logaritmo de *odds ratio* (OR) para quantificar a eficácia relativa. Para os *outcomes* contínuos, a eficácia relativa foi quantificada pela diferença média na variação desde a linha de base com intervalos de credibilidade a 95% (ICr 95%), incluindo pontuações DLQI, HADS e POEM.

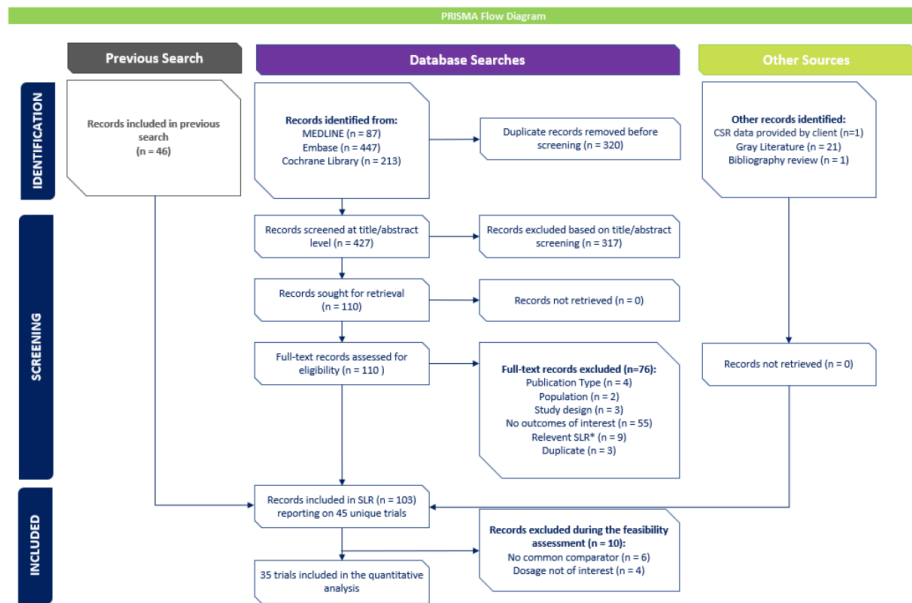
A seleção do modelo para a meta-análise em rede baseou-se na verificação de um ajustamento adequado dos dados ao modelo (com base no critério de informação de desviância, *deviance information criterion*, DIC) e na média posterior da desviância residual para os modelos de efeitos fixos e aleatórios. Os modelos foram comparados usando o valor do DIC para determinar o modelo que melhor se ajustaria; DICs menores que 5 pontos foram, na generalidade, interpretados como correspondendo a um modelo com melhor *fit* (ajuste).

## Resultados

Foram identificadas 972 citações, após remoção dos duplicados, através da pesquisa bibliográfica.



Abbreviations: CSR = clinical study report; DARE = database of abstracts of reviews of effects; HTA = health technology assessment; SLR = systematic literature review



Abbreviations: CSR = clinical study report; SLR = systematic literature review

\*Bibliographies were searched for relevant citations.

Figura 8 - Fluxograma da RS (fonte: referência 3)



Após *screening*, foram identificados 45 ensaios clínicos aleatorizados que cumpriram os critérios de inclusão para a RSL. Foram identificados ensaios que avaliaram imunossupressores sistêmicos, mas não se conectavam à rede e, portanto, não foram incluídos na análise.

Os estudos foram considerados como tendo um risco global de viés baixo, mesmo quando o risco de viés relacionado com a ocultação dos participantes não era claro. Todos os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram incluídos na NMA.

A heterogeneidade estatística foi quantificada pelo valor da estatística do  $I^2$  a partir de meta-análises diretas frequencistas, tendo-se verificado que há pouca evidência de existência de heterogeneidade.

Tabela 10 - Ensaios elegíveis para a NMA(fonte: referência 3).

Treatment	Trials with Dose	Trials	Dose	Route	Schedule
<b>Monotherapy Regimens</b>					
Baricitinib	n=3	BREEZE-AD1, -AD2, -AD5	2 mg	Oral	QD
	n=2	BREEZE-AD1, -AD2	4 mg	Oral	QD
Abrocitinib	n=3	Gooderham, 2019a; JADE MONO-1, MONO-2	100 mg	Oral	QD
	n=3	Gooderham, 2019a; JADE MONO-1, MONO-2	200 mg	Oral	QD
Dupilumab	n=1	LIBERTY AD ADOL	200 or 300 mg	SC	Q2W
	n=1	Thaci, 2016	200 mg	SC	Q2W
	n=5	Thaci, 2016; LIBERTY AD SOLO 1, SOLO 2, Heads Up, NCT03912259	300 mg	SC	Q2W
Upadacitinib	n=4	Reich, 2018; Guttman-Yassky, 2020a; Measure Up 1, Measure Up 2	15 mg	Oral	QD
	n=5	Reich, 2018; Guttman-Yassky, 2020a; Heads Up, Measure Up 1, Measure Up 2	30 mg	Oral	QD
Nemolizumab	n=1	XCIMA	0.5 mg/kg	SC	Q4W
Lebrikizumab	n=1	Guttman-Yassky, 2020	125 mg	SC	Q4W
	n=1	Guttman-Yassky, 2020	250 mg	SC	Q4W
Tralokinumab	n=3	ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 5	300 mg	SC	Q2W
<b>Combination Regimens</b>					
Baricitinib	n=3	Guttman-Yassky, 2019a; BREEZE-AD4, -AD7	2 mg	Oral	QD
	n=2	Guttman-Yassky, 2019a; BREEZE -AD7	4 mg	Oral	QD
Abrocitinib	n=2	JADE COMPARE, JADE TEEN	100 mg	Oral	QD
	n=3	JADE COMPARE, JADE TEEN, JADE DARE	200 mg	Oral	QD
Dupilumab	n=4	JADE Compare, LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD CAFÉ, JADE DARE	300 mg	SC	Q2W
Upadacitinib	n=1	AD Up	15 mg	Oral	QD
	n=1	AD Up	30 mg	Oral	QD
Lebrikizumab	n=1	TREBLE	125 mg	SC	Q4W
Nemolizumab	n=1	NCT03100344	30 mg	SC	Q4W
	n=1	JapicCTI number: 173740	60 mg	SC	Q4W
Tralokinumab	n=1	Wollenberg, 2019	300 mg	SC	Q2W
	n=1	ECZTRA 3	300 mg	SC	Q2W

Abbreviations: QD = daily, Q2W = every two weeks, Q4W = every four weeks; SC = subcutaneous

A rede de evidência base para o cenário de terapia combinada é representada na figura seguinte:

Figure 128. Overall Network, Combination Regimens, 12 to 16 weeks

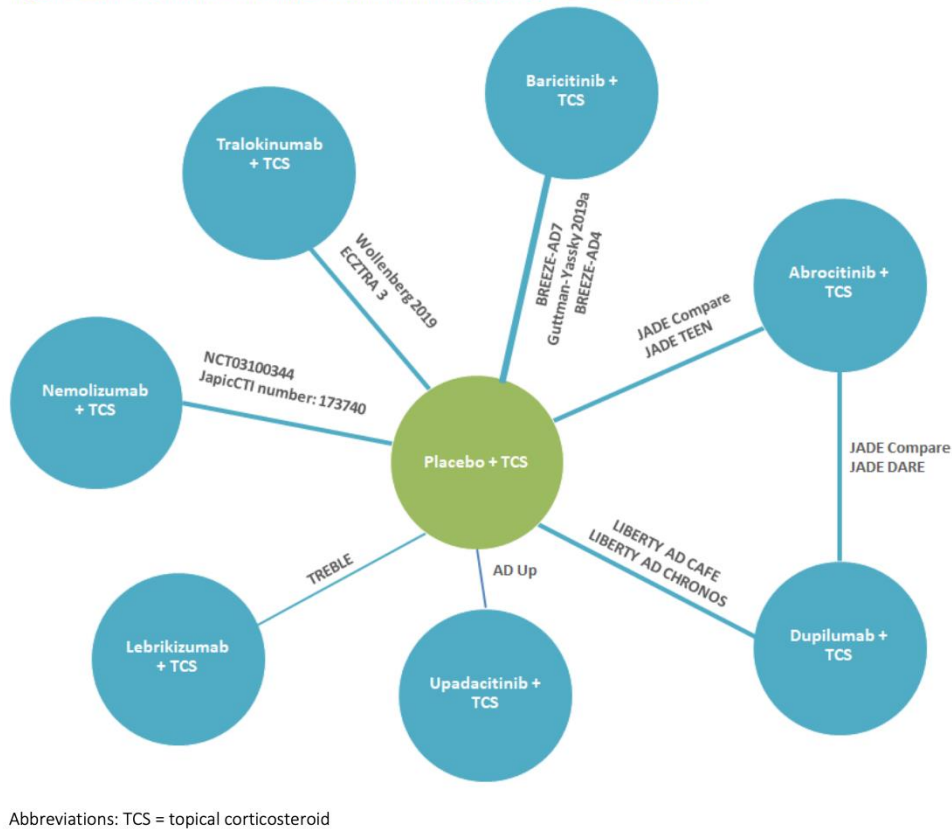


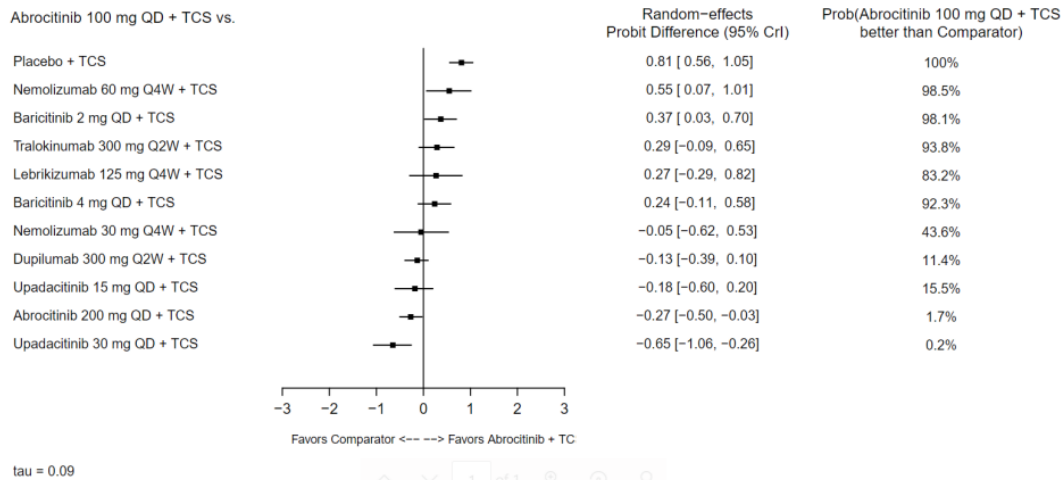
Figura 9 - Rede de evidência (fonte: referência 3).

### População total – terapêutica combinada

#### EASI-50/-75/-90 às 12-16 semanas

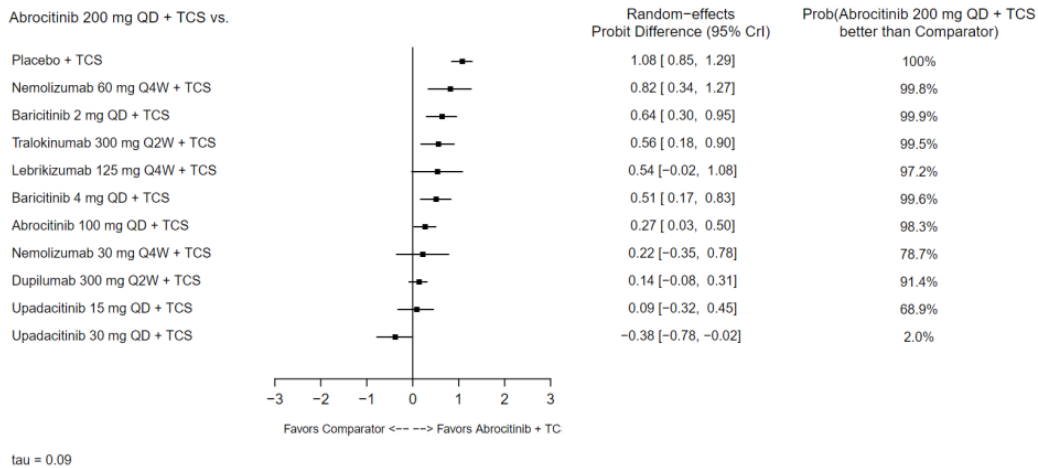
Quando comparado com baricitinib (2 mg e 4 mg), abrocitinib (100 mg e 200 mg) foi estatisticamente superior em termos de probabilidade de alcançar uma resposta EASI-50/-75 e -90 às semanas 12 a 16. Não foi evidenciada superioridade de abrocitinib vs. dupilumab, nos resultados EASI. A inconsistência entre prova direta e indireta foi considerada elevada neste *outcome* em relação à comparação com dupilumab.

**Figure 56. Probit Differences of Achieving Improvement in EASI-50/-75/-90 Outcomes at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE Multinomial NMA)**



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 57. Probit Differences of Achieving Improvement in EASI-50/-75/-90 Outcomes at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE Multinomial NMA)**



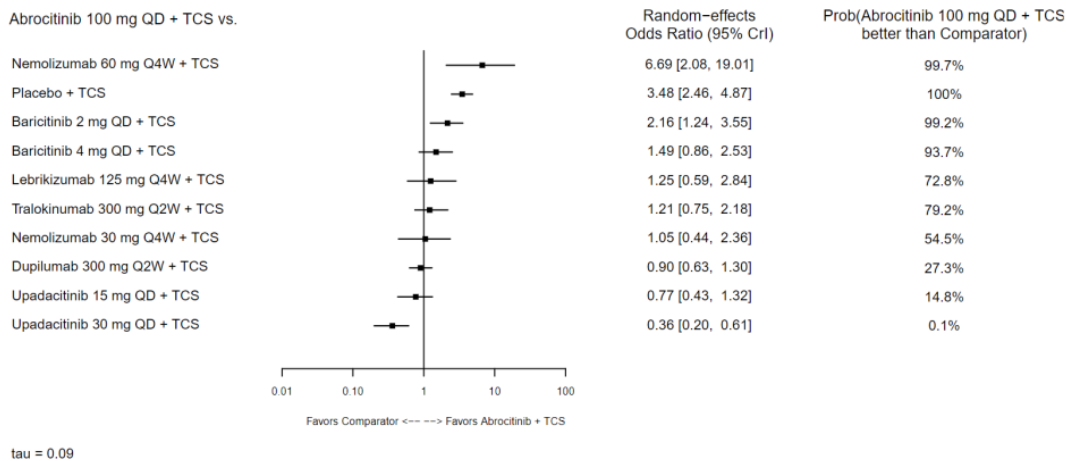
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 10 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

### Resposta IGA às 12-16 semanas

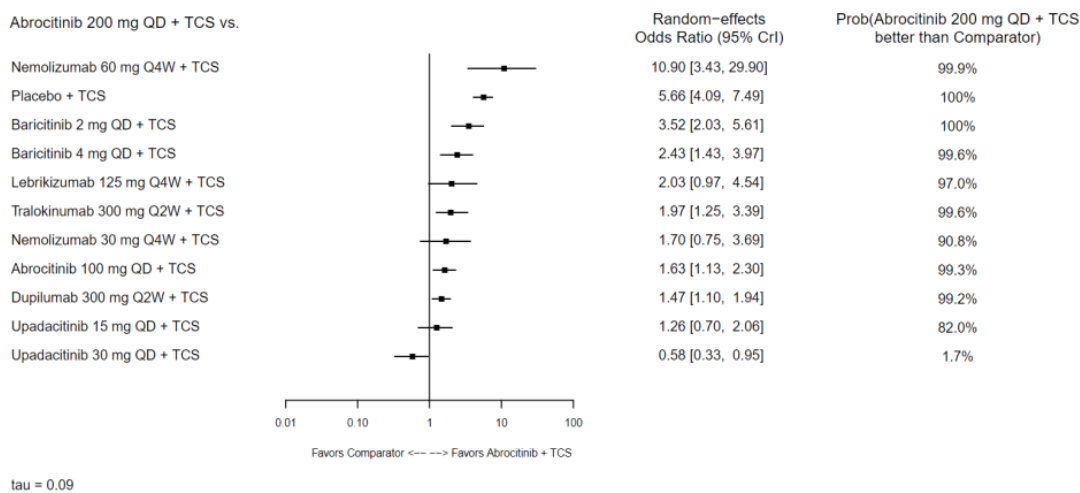
Abrocitinib (100 e 200 mg) foi superior a baricitinib (2 e 4 mg) no alcance de uma resposta IGA às 12-16 semanas. Abrocitinib 200 mg foi estatisticamente superior a dupilumab 300 no alcance de uma resposta IGA às 12-16 semanas.

**Figure 62. IGA Response at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 63. IGA Response at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE NMA)**



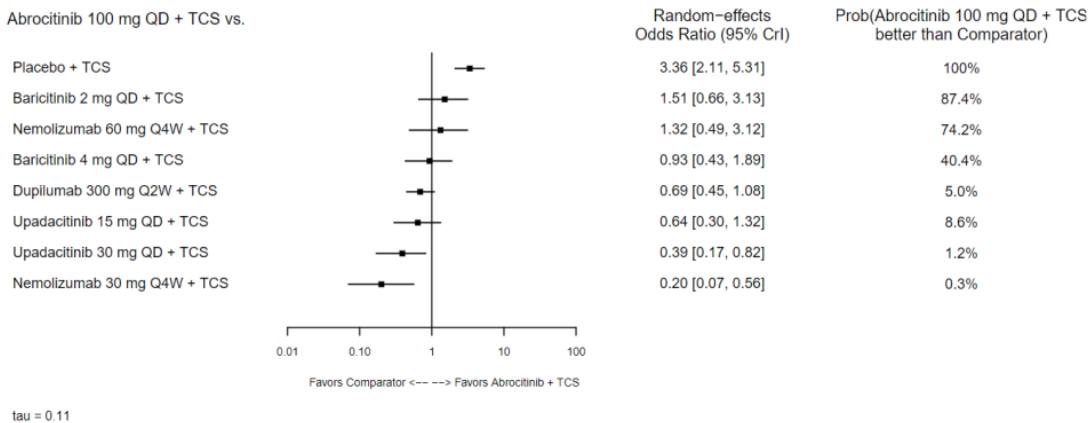
Abbreviations: CrI = credible interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 11 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

**Melhoria da PP-NRS≥4 pontos às 12-16 semanas**

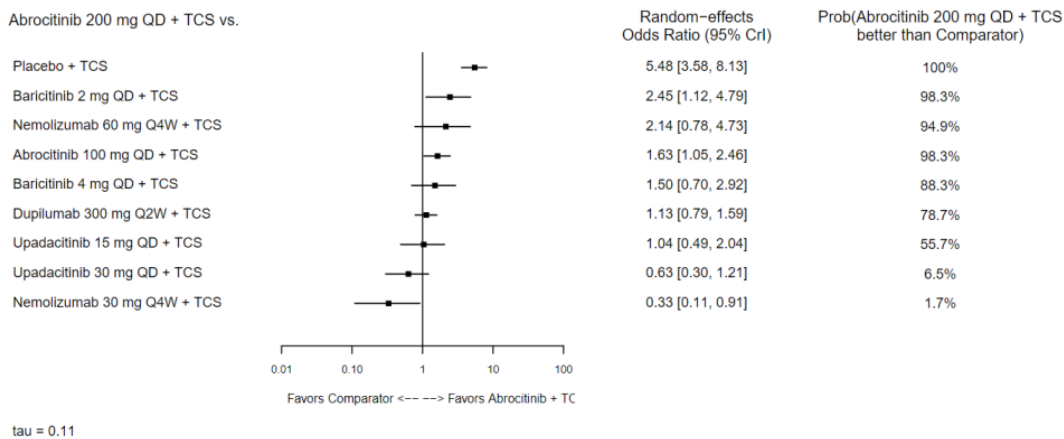
Quando se compararam os efeitos relativos de abrocitinib + terapêutica tópica vs. outras terapêuticas em associação, abrocitinib 100 mg não demonstrou diferenças estatisticamente significativas face a baricitinib 2 mg, e abrocitinib 200 mg mostrou superioridade estatística sobre baricitinib 4 mg + terapêutica tópica no que diz respeito a uma melhoria igual ou superior a 4 pontos na PP-NRS às 12-16 semanas. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300.

**Figure 68. PP-NRS ≥4-point Improvement at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; NRS = numerical rating scale; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 69. PP-NRS ≥4-point Improvement at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (Baseline Risk Adjusted RE NMA)**



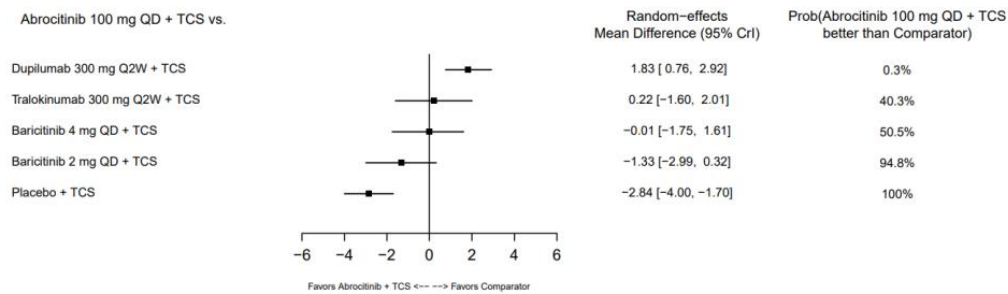
Abbreviations: CrI = credible interval; NRS = numerical rating scale; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 12 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

### Melhoria do DLQI desde a baseline 12-16 semanas

Verificou-se superioridade estatisticamente significativa entre abrocitinib 200 face a baricitinib 4 mg e a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI desde a *baseline*. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 e baricitinib 2 mg.

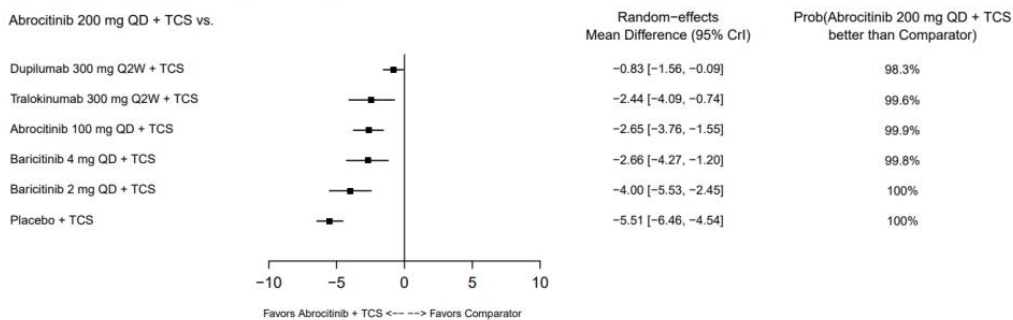
**Figure 79. Change from Baseline in DLQI at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 0.23

Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 80. Change from Baseline in DLQI at 12–16 Weeks Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (Between)**



tau = 0.23

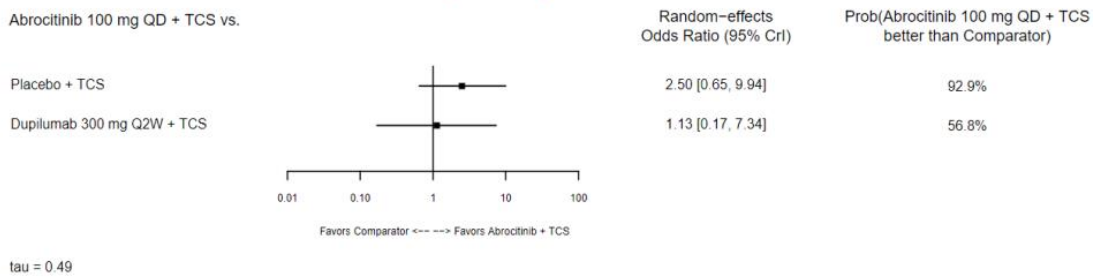
Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 13 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

### Melhoria do DLQI + EASI 50 às 12-16 semanas

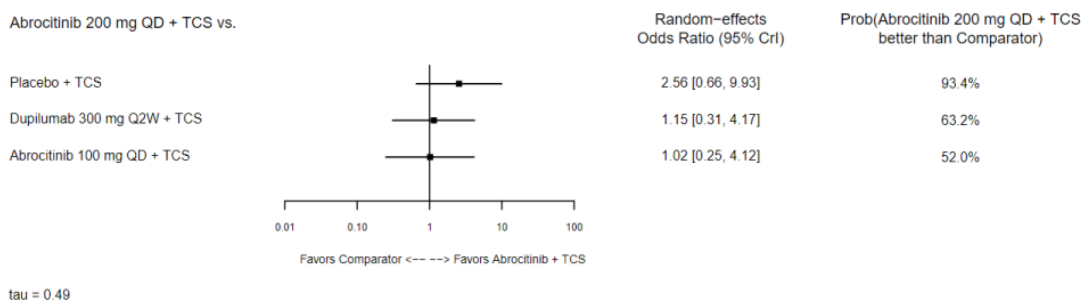
Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI + EASI 50.

**Figure 91. EASI 50 + DLQI Improvement  $\geq 4$  Points at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 92. EASI 50 + DLQI Improvement  $\geq 4$  Points at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 14 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

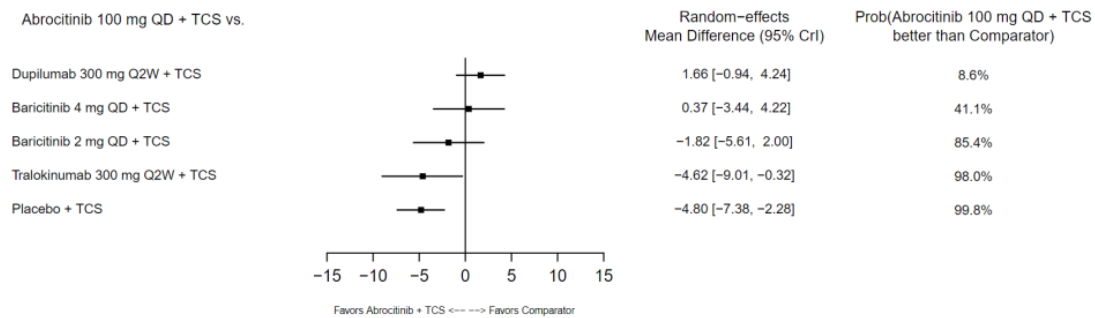
### Varição desde a linha de base no POEM às 12-16 semanas

Abrocitinib 200 mg + terapêutica tópica está associado a uma melhoria estatisticamente significativa face a baricitinib 4 mg + terapêutica tópica, não se tendo verificado diferenças significativas de abrocitinib 100 mg vs. baricitinib 2 mg ou baricitinib 4 mg vs. dupilumab 300 mg.

A inconsistência entre prova direta e indireta foi considerada elevada neste *outcome*.



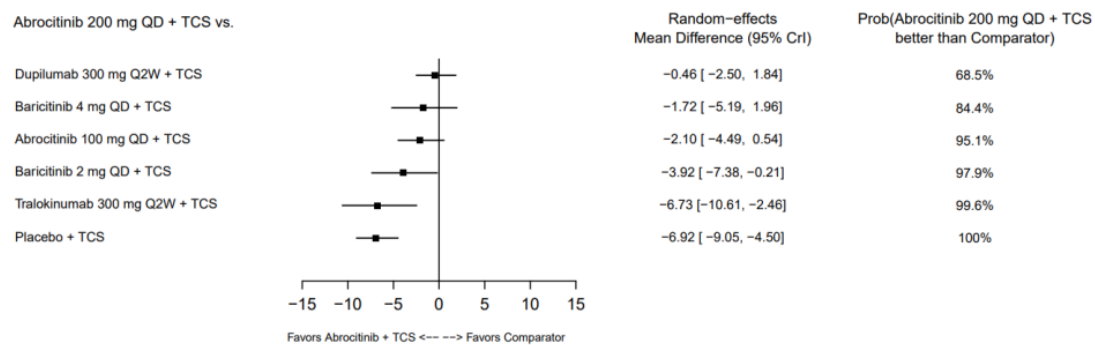
**Figure 85. Change from Baseline in POEM at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 1.38

Abbreviations: CrI = credible interval; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 86. Change from Baseline in POEM at 12–16 Weeks: NMA Base-case Results of RE Model, Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments**



tau = 1.38

Abbreviations: CrI = credible interval; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

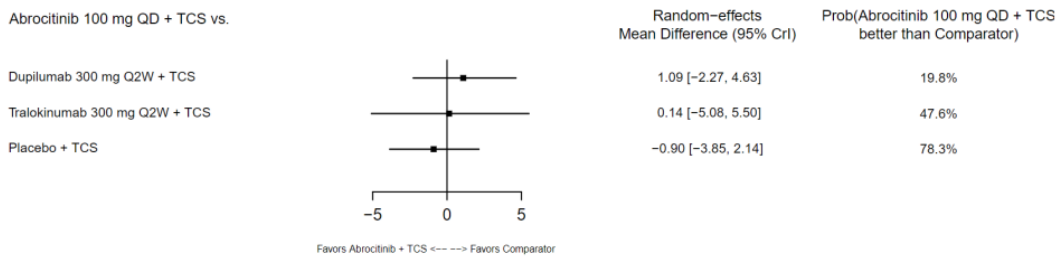
Figura 15 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

### Varição desde a linha de base no HADS às 12-16 semanas

Não se verificaram diferenças significativas entre abrocitinib 200 mg vs. dupilumab 300 mg relativamente à variação no HADS às 12-16 semanas.

A inconsistência entre prova direta e indireta foi considerada elevada neste *outcome*.

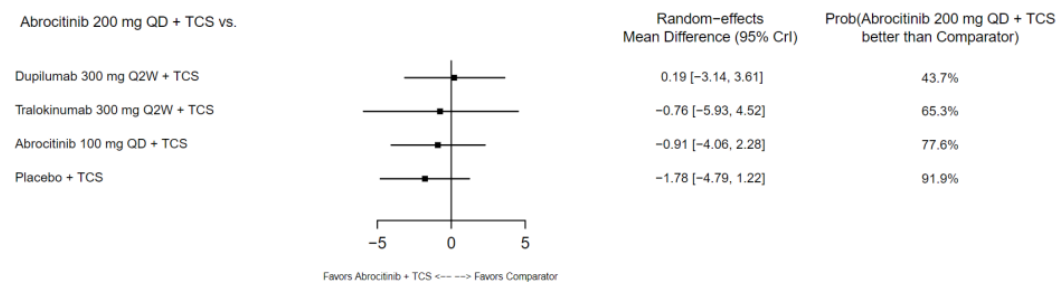
**Figure 88. Change from Baseline in HADS at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 1.60

Abbreviations: CrI = credible interval; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 89. Change from Baseline in HADS at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 1.60

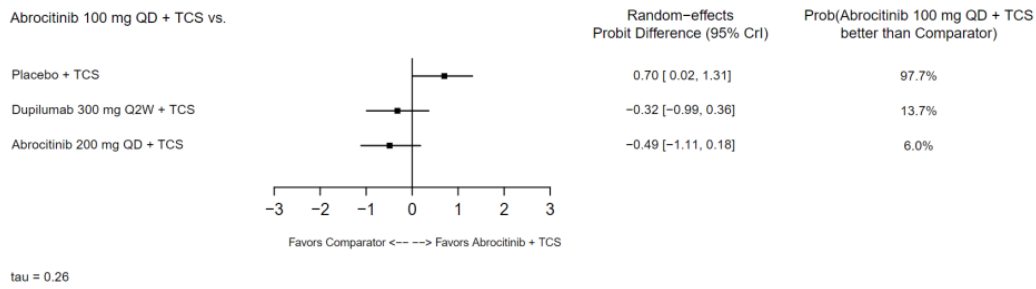
Figura 16 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

**Subgrupo de doentes com falência prévia a imunossupressores – terapêutica combinada**

**EASI-50/-75 às 12-16 semanas**

No subgrupo de doentes com falência prévia a imunossupressores sistémicos, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa de abrocitinib 100 ou 200 mg vs. dupilumab, nos resultados EASI.

**Figure 108. Treatment Failure Subgroup for Probit Differences of Achieving Improvement in EASI-50/-75 Outcomes at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (Unadjusted RE Multinomial NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = Topical Corticosteroids

**Figure 109. Treatment Failure Subgroup for Probit Differences of Achieving Improvement in EASI-50/-75 Outcomes at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (Unadjusted RE Multinomial NMA)**

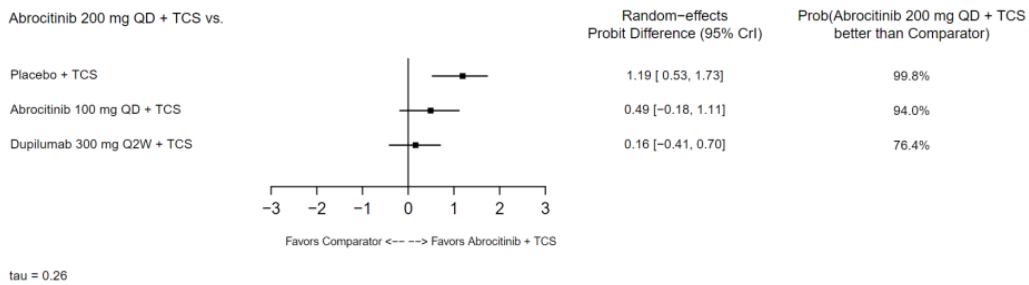
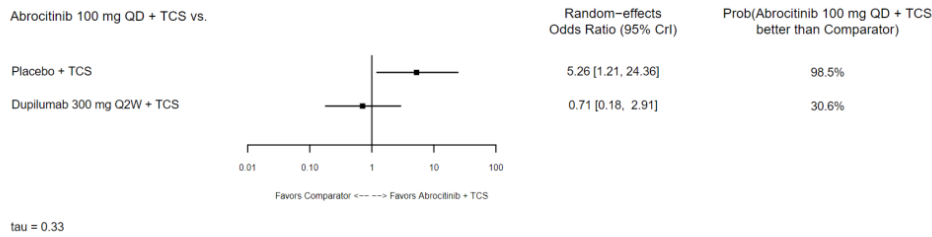


Figura 17 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

### Melhoria do DLQI + EASI 50 às 12-16 semanas

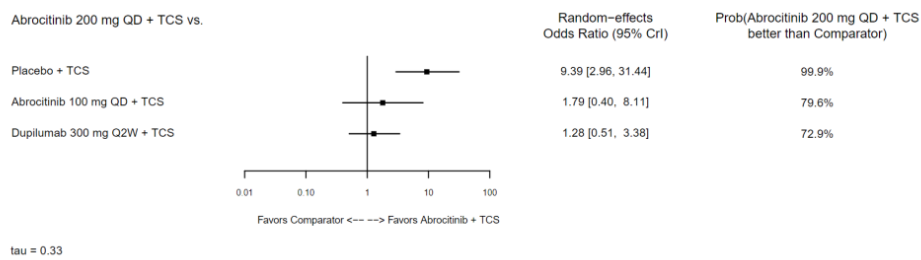
Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI + EASI 50.

**Figure 114. Treatment Failure Subgroup for EASI-50 and DLQI Improvement of  $\geq 4$  Points at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = Topical Corticosteroids

**Figure 115. Treatment Failure NMA Subgroup for EASI-50 and DLQI Improvement of  $\geq 4$  Points at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: CrI = credible interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = daily; Q2W = every two weeks; TCS = Topical Corticosteroids

Figura 18 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

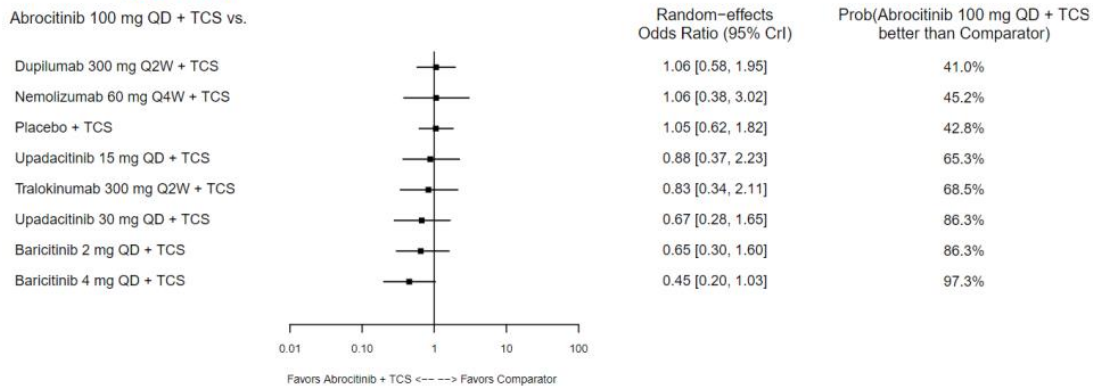
## Segurança

### Terapêutica combinada

#### Eventos adversos emergentes do tratamento

Relativamente a eventos adversos emergentes do tratamento, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

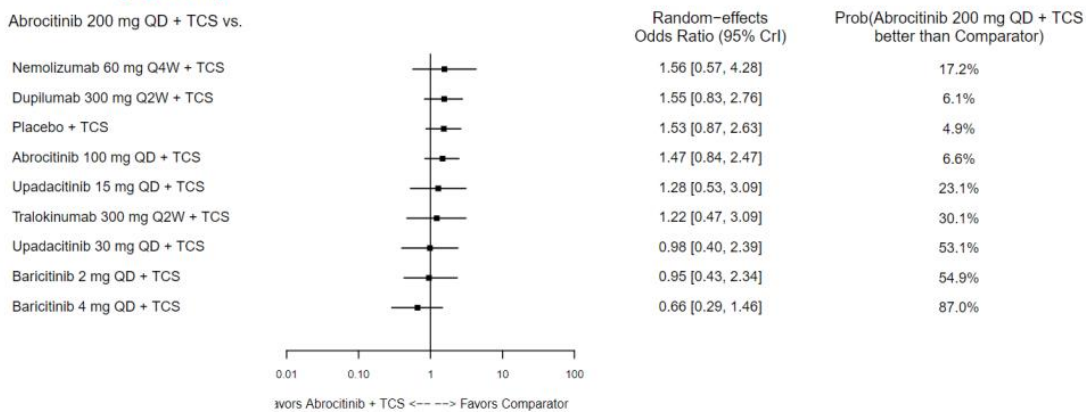
**Figure 123. TEAEs at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 0.18

Abbreviations: AE = adverse event; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 124. TEAEs at 12–16 Weeks Between Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



tau = 0.18

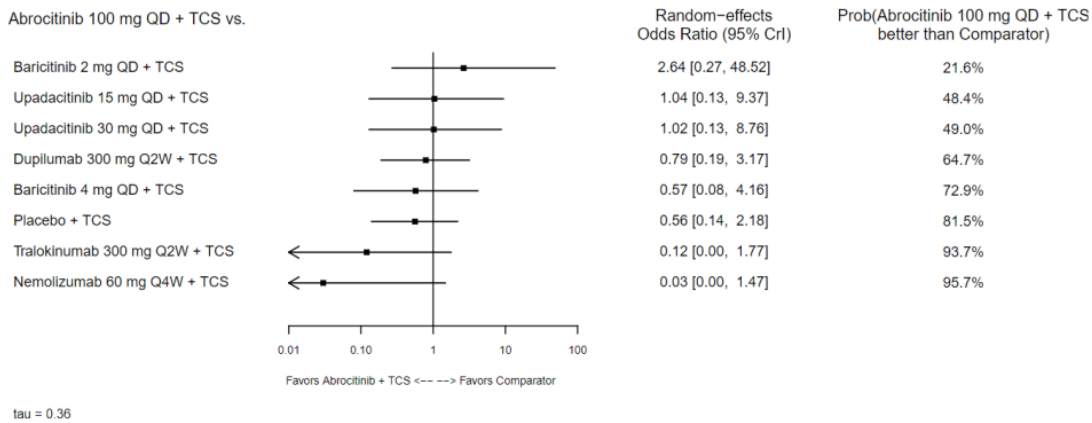
Abbreviations: AE = adverse event; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 19 - Resultados de segurança (fonte: referência 3).

### Descontinuação do tratamento por EAs

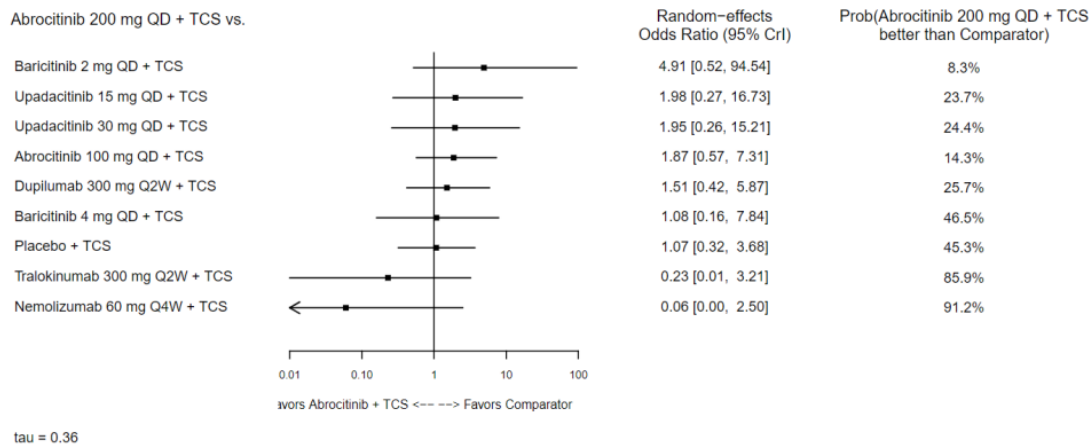
Relativamente a descontinuação do tratamento por eventos adversos, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

**Figure 126. Discontinuation Due to AEs at 12–16 Weeks (Between) Abrocitinib 100 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: AE = adverse event; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

**Figure 127. Discontinuation Due to AEs at 12–16 Weeks (Between) Abrocitinib 200 mg + TCS vs. All Other Treatments (RE NMA)**



Abbreviations: AE = adverse event; QD = daily; Q2W = every two weeks; Q4W = every four weeks; TCS = topical corticosteroids

Figura 20 - Resultados de segurança (fonte: referência 3).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

**Varição da extensão e gravidade de doença objetivada em escala validada (por ex: EASI) (crítica, 9)**

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistêmicos, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa de abrocitinib 100 ou 200 mg vs. dupilumab, nos resultados EASI.

Cibinqo (Abrocitinib)

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

### **Variação na qualidade de vida em escala validada (por ex: DLQI) (crítica, 9)**

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI + EASI 50.

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

### **Variação dos sintomas da doença em escala validada (por ex: POEM) (crítica, 8)**

Não estão disponíveis resultados neste *outcome* na população de interesse (no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos – terapêutica combinada).

Na população global – terapêutica combinada, abrocitinib 200 mg + terapêutica tópica esteve associado a uma melhoria estatisticamente significativa face a baricitinib 4 mg + terapêutica tópica, não se tendo verificado diferenças significativas de abrocitinib 100 mg vs. baricitinib 2 mg ou baricitinib 4 mg vs. dupilumab 300 mg. A inconsistência entre prova direta e indireta foi considerada elevada neste *outcome*, na comparação com dupilumab.

### **Mortalidade relacionada com o tratamento (crítica, 9)**

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

### **Taxa de eventos adversos graves (crítica, 8)**

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

### **Taxa de eventos adversos que levaram a descontinuação (crítica, 8)**

Relativamente a descontinuação do tratamento por eventos adversos, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

**Taxa de eventos adversos (importante, 6)**

Relativamente a eventos adversos emergentes do tratamento, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

**7. Qualidade da evidência submetida**

O titular de AIM classificou o risco de viés dos ensaios incluídos na NMA de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.

*Tabela 11 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na NMA.*

Trial Name / Author, Year / NCT#	Randomization process	Deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
XCIMA	Low	Low	Some	Low	Low	Some
LIBERTY AD SOLO 1	Low	Low	Low	Low	Low	Low
LIBERTY AD SOLO 2	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pacor, 2004	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Czech, 2000	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT01548404	Low	Low	Low	Low	Low	Low
LIBERTY AD ADOL	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Granlund, 2001	Low	Some	Low	Some	Low	Some
Wollenberg, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Guttman-Yassky, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TREBLE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT01639040	Low	Low	Low	Low	Low	Low
METHODA	Low	Some	Low	Low	Low	Some
BREEZE-AD1	Low	Low	Low	Low	Low	Low
LIBERTY AD CHRONOS	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Reich, 2018	Some	Low	Low	Low	High	Some
Schram, 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kim, 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
BREEZE-AD7	Low	Low	Low	Low	Some	Some
Gooderham, 2019	Low	Low	High	Low	Low	Low
LIBERTY AD CAFÉ	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Thaci, 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT03100344	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Guttman-Yassky, 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
BREEZE-AD5	Low	Low	Low	Low	Low	Low
AD Up	Low	Low	Low	Low	Low	Low
JADE COMPARE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
JADE MONO-1	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Measure Up 1 and Measure Up 2	Low	Low	Low	Low	Low	Low
JapicCTI number: 173740	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Guttman-Yassky, 2020a	Low	Low	Low	Low	Low	Low
JADE MONO-2	Low	Low	Low	Low	Low	Low
BREEZE-AD4; NCT03428100	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Heads Up	Low	Some	Low	Low	Some	Some
NCT02210780	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT01979016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT03912259	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ECZTRA 5	Low	Low	Low	Low	Low	Low
LIBERTY AD PED-OLE	Some	Some	Low	Some	High	High
ECZTRA 3	Low	Some	Low	Low	Low	Low
ECZTRA 1, ECZTRA 2	Low	Low	Low	Low	Low	Low
JADE TEEN	Low	Low	Low	Low	Some	Some
JADE DARE*	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending

Green = low risk of bias; yellow = some risk of bias; red = high risk of bias

\*Risk-of-bias assessment pending receipt of study protocol

Nota: ‘sim’ significa baixo risco de viés



## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do abrocitinib na indicação *“tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para terapêutica sistêmica”*.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM, nomeadamente, ao subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistêmicos – terapêutica combinada.

Na meta-análise em rede, no subgrupo de interesse, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* de eficácia entre o abrocitinib e o dupilumab. Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib na subpopulação de interesse. Não se verificaram preocupações de segurança na população sob terapêutica combinada face a nenhum dos comparadores.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do abrocitinib na indicação *“tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para terapêutica sistêmica”*.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM, nomeadamente, ao subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistêmicos – terapêutica combinada.

Na meta-análise em rede, no subgrupo de interesse, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* de eficácia entre o abrocitinib e o dupilumab. Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib na subpopulação de interesse. Não se verificaram preocupações de segurança na população sob terapêutica combinada face a nenhum dos comparadores.

Concluiu-se que não se provou superioridade do abrocitinib face aos comparadores selecionados, na população de interesse. No entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda

o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa de abrocitinib 100 ou 200 mg vs. dupilumab, nos resultados EASI.

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI + EASI 50.

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

Relativamente a descontinuação do tratamento por eventos adversos, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

Relativamente a eventos adversos emergentes do tratamento, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica.

O custo da terapêutica com Cibinqo (abrocitinib) é pelo menos 10% inferior ao custo da terapêutica alternativa mais económica selecionada.

## 11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do abrocitinib na indicação “*tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que tiveram resposta inadequada ou não são elegíveis para terapêutica sistémica*”.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM, nomeadamente, ao subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos – terapêutica combinada.

Na meta-análise em rede, no subgrupo de interesse, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* de eficácia entre o abrocitinib e o dupilumab. Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib na subpopulação de interesse. Não se verificaram preocupações de segurança na população sob terapêutica combinada face a nenhum dos comparadores.

Concluiu-se que não se provou superioridade do abrocitinib face aos comparadores selecionados, na população de interesse. No entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa de abrocitinib 100 ou 200 mg vs. dupilumab, nos resultados EASI.

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

Na meta-análise em rede, no subgrupo de doentes com falência prévia a imunossuppressores sistémicos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre abrocitinib 100 ou 200 face a dupilumab 300 na variação na melhoria DLQI + EASI 50.

Não foi possível avaliar a comparação com baricitinib nesta subpopulação.

## Cibinqo (Abrocitinib)

Relativamente a descontinuação do tratamento por eventos adversos, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

Relativamente a eventos adversos emergentes do tratamento, no cenário da terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre doses equivalentes de abrocitinib e baricitinib, ou entre qualquer dose de abrocitinib e dupilumab 300mg.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

12.1 Clinical Study Report. JADE DARE

12.2 Clinical Study Report. JADE COMPARE

12.3 Titular de AIM. Systemic Therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. DRAFT technical report. Junho 2022