



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Dupixent (dupilumab)  
w programie lekowym:  
„Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia  
skóry (ICD 10: L20)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.11.2020

Data ukończenia: 23.07.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CsA</b>	cyklosporyna
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAACI</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>EADV</b>	European Academy of Dermatology and Venereology
<b>EDF</b>	European Dermatology Forum
<b>EFA</b>	European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESDaP</b>	European Society for Dermatology and Psychiatry
<b>ESPD</b>	European Society of Pediatric Dermatology
<b>ETFAD</b>	European Task Force on Atopic Dermatitis
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GA2LEN</b>	Global Allergy and Asthma European Network
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JDA</b>	Japanese Dermatology Association
<b>JSA</b>	Japanese Society of Allergology
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMF</b>	mykofenolan mofetylu
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OLE</b>	otwarta przedłużona faza badania (ang. open-label extension)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>PTMR</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TDA</b>	Taiwanese Dermatological Association
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UEMS</b>	European Union of Medical Specialists

<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
2.3. Technologia wnioskowana .....	9
2.3.1. Informacje podstawowe .....	9
2.3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
2.3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
2.3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
2.3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
2.3.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
2.3.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
2.3.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
2.4. Problem zdrowotny .....	12
2.5. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
2.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
2.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
2.6.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
2.7. Refundowane technologie medyczne .....	24
2.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
3.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
3.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
3.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
3.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
3.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
3.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
3.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
3.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
3.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	55
3.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	55
3.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	61
3.3. Komentarz Agencji .....	62

<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>63</b>
4.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
4.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	64
4.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	74
4.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	74
4.2.2. Wyniki analizy progowej .....	76
4.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	76
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
4.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	80
4.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	81
4.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	82
4.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	82
4.4. Komentarz Agencji .....	82
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>83</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	83
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	84
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	94
5.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	95
5.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	96
5.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	97
5.4. Komentarz Agencji .....	97
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>100</b>
<b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>102</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>105</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>107</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>110</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>111</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>112</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>117</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.03.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1950.2019.23.MN

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę,  
EAN: 05909991341435
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę,  
EAN: 05909991341435 - ██████████
- 

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny  
Sanofi-aventis groupe 54,  
rue La Boétie 75008 Paris  
Francja

---

Wnioskodawca  
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.03.2020 r., PLR.4600.1950.2019.23.MN (data wpływu do AOTMiT 10.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435 w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Analitycy Agencji zweryfikowali następujące analizy przekazane pismem z 11 marca 2020:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [redacted], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Analiza efektywności klinicznej dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [redacted], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Analiza ekonomiczna dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [redacted], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [redacted], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [redacted], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.

Ponadto wnioskodawca w toku oceny uzupełnił przekazaną analizę kliniczną o informacje dot. długofalowych efektów terapii w subpopulacjach pacjentów z ciężkim AZS.

### 2.3. Technologia wnioskowana

#### 2.3.1. Informacje podstawowe

##### 2.3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435
Kod ATC	Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów - kod ATC: D11AH05
Substancja czynna	Dupilumab
Wnioskowane wskazanie	[redacted]

<b>Dawkowanie</b>	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Źródło: ChPL Dupixent (z 02.07.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>

### 2.3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	26 września 2017 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> Produkt Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Astma</u> Produkt Dupixent jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. <u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie posiada
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Dopuszczenie bezwarunkowe – EMA nie wskazała badań, które byłyby warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dupilumabu. Nadano oznaczenie symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Dupixent (z 02.07.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>

### 2.3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

## 2.3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 2.3.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie



### 2.3.2.3. Ocena analityków Agencji

Dupilumab jest wnioskowany do stosowania w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią AZS. Treść wskazania jak również zapisy programu lekowego są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. [redacted]

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze.

Źródło: Szczeklik 2014, Burgdorf 2010, Fala 2011, AWA OT.4350.5.2016

### Epidemiologia

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego.

Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. Większość informacji odnoszących się do epidemiologii tego schorzenia dotyczy populacji dziecięcych. W piśmiennictwie zdecydowanie mniej jest danych na temat częstości występowania AZS u osób dorosłych. Dane te kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). Znaczne różnice w częstości występowania choroby obserwuje się pomiędzy poszczególnymi krajami, np. we wschodniej części Finlandii wynosi ona 17,7%, podczas gdy w Rosji jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 7,9%.

W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Nie istnieją również rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry dot. populacji Polski. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.

Źródło: Szczeklik 2016, Nowicki 2019a, Silny 2013, Sybilski 2013, Sybilski 2015

**Tabela 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych**

Badanie	Miasto/region	Częstość występowania AZS u dzieci	Częstość występowania AZS u dorosłych
Stelmach 2006	Łódź	1,67%^	-
Małolepszy 2000, Liebhart 2014 (PMSEAD)	11 ośrodków w Polsce	4,7%^	1,6%
Kupryś-Lipińska 2009	Łódź	9,2%^	0,9%
Breborowicz 1995	Poznań	12,9%	-
Lis 2003	Kraków, Poznań	24,3%, 26,2%* 21,2%, 20,1%**	-
Pisiewicz 2002	Starachowice	15,8%***	-
Kamer 2013	Łódź	17,3%****	-
Sybilski 2015 (ECAP)	9 regionów z Polski	5,34-4,3%†	3,02%

^ u dzieci w wieku 5-18 lat; ^^ u dzieci w wieku 3-16 lat; ^^ u dzieci w wieku 3-18 lat; \* u dzieci w wieku 6-7 lat w latach 2001-2002; \*\* u dzieci w wieku 13-14 lat w latach 2001-2002; \*\*\* w 1999 roku; \*\*\*\* u dzieci w wieku do 6 miesięcy; † dzieci w wieku 6-7 oraz 13-14 lat.

Źródło: APD wnioskodawcy

## Etiologia i patogeneza

Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Na rozwój AZS ma znaczący wpływ ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zwłaszcza gronkowca złocistego.

Źródło: Szczeklik 2014, Burgdorf 2010, Fala 2011, AWA OT.4350.5.2016

## Rozpoznanie

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy.

W diagnostyce AZS wykonywane są także badania pomocnicze, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne – eozynofile we krwi obwodowej oraz stężenie IgE w surowicy (zwiększone u ok. 80% chorych), aczkolwiek wyniki powyższych badań są nieswoiste;
- testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym – wyniki dodatnie zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, aczkolwiek unikanie kontaktu z alergenami może nie mieć wpływu na przebieg choroby;
- próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi – pozwalają na identyfikację alergenów wywołujących zaostrzenia;
- biopsja skóry – pomocna w przypadkach wątpliwych, wykonywana najczęściej w celu wykluczenia innych objawów choroby, zwłaszcza u dorosłych.

Źródło: Burgdorf 2010, Szczeklik 2014, AWA OT.4350.5.2016

Do oceny nasilenia choroby i jej objawów wykorzystywane są różne skale i kwestionariusze. Opis poszczególnych narzędzi prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 6. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS**

Skala	Opis
<b>SCORAD</b>	<p>SCORing Atopic Dermatitis</p> <p>Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany). Maksymalny wynik wyniósł 103, przy czym wyższe wyniki wskazywały większą ciężkość. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodne (&lt; 25 punktów);</li> <li>• umiarkowane (25–50 punktów);</li> <li>• ciężkie (&gt; 50 punktów).</li> </ul> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy.</p>
<b>EASI</b>	<p>Eczema Area and Severity Index</p> <p>Przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Jest zmodyfikowaną wersją wskaźnika PASI służącego do oceny nasilenia łuszczycy. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 - bez zmian,</li> <li>• 0,1–1,0 - prawie bez zmian,</li> <li>• 1,1–7,0 - łagodne nasilenie,</li> <li>• 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 21,1–50,0 - duże nasilenie,</li> <li>• 50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie</li> </ul>
<b>IGA</b>	<p>Investigator Global Assessment</p> <p>Jest to ogólna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry. Najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 – bez zmian, 1 – prawie bez zmian, 2 – łagodne nasilenie, 3 – umiarkowane nasilenie, 4 – duże nasilenie, 5 – bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowej.</p>
<b>POEM</b>	<p>Patient-oriented Eczema Measure</p> <p>Uwzględnia tylko objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1–2 dni), 2 (3–4 dni), 3 (5–6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów. W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–2 (brak zmian lub prawie brak zmian),</li> <li>• 3–7 (łagodne nasilenie choroby),</li> <li>• 8–16 (umiarkowane nasilenie choroby),</li> <li>• 17–24 (duże nasilenie choroby),</li> <li>• 25–28 (bardzo duże nasilenie choroby).</li> </ul>
<b>NRS</b>	<p>Numerical Rating Scale</p> <p>Stosowana w celu oceny intensywności świądu. Składa się z jednej domeny, która może przyjąć wynik od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorszy możliwy do wyobrażenia”).</p>
<b>GISS</b>	<p>Global Individual Signs Score</p> <p>Poszczególne zmiany chorobowe związane z atopowym zapaleniem skóry są oceniane globalnie (dla całego ciała, a nie według regionu anatomicznego) w 4-punktowej skali (0 - brak do 3 – ciężkie) przy użyciu kryteriów klasyfikacji ciężkości EASI. Łączny wynik, który wynosi od 0 do 12, jest sumą czterech składników, przy czym wyższy wynik wskazuje większą ciężkość choroby.</p>
<b>DLQI</b>	<p>Dermatology Life Quality Index</p> <p>Kwestionariusz Dermatology Life Quality Index służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3-bardzo często). Wskaźnik DLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik k może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica dla DLQI wynosi 4.</p>

Źródło: Bożek 2016, Finlay 1994, Guttman-Yassky 2019, Lesham 2015, Oranje 2011, Rullo 2008, Futamura 2016

## Leczenie

Leczenie farmakologiczne AZS obejmuje:

### 1. leczenie miejscowe:

- emolienty,
- glikokortykosteroidy stosowane na skórę,
- niesteroidowe leki immunosupresyjne - miejscowe inhibitory kalcyneuryny: pimekrolimus (w łagodnym AZS), takrolimus (w umiarkowanym i ciężkim AZS);

### 2. leczenie ogólne:

- leczenie przeciwdrobnoustrojowe (w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry),
- leki przeciwhistaminowe,
- glikokortykosteroidy doustne,
- leki immunomodulujące: cyklosporyna A, dupilumab, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, INF- $\gamma$ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciwleukotrienowe.

U pacjentów można również stosować fototerapię.

Źródło: Szczeklik 2016, Nowicki 2019a

## Rokowanie

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a).

Źródło: Szczeklik 2014, AWA OT.4350.5.2016, Nowicki 2019a

## 2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

### Opinie ekspertów

Tabela 7. Oszacowania własne ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr hab. n. med. Danuta Nowicka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	3,6% osób dorosłych	Brak danych	300-500
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka- Herniczek (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	2%-3% populacji (Różne dane od 1%-10%)	Brak danych	350 ± 100

### Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 (Atopowe zapalenie skóry):

- dane dla populacji dorosłej (wiek 18 lat i powyżej)
- dane za pełne lata 2014-2018 oraz za okres styczeń - czerwiec 2019 r.
- dane zostały zagregowane do rozpoznania L20 (główne i współistniejące)
- dane dotyczą wszystkich zakresów/rodzajów świadczeń.

Tabela 8. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20)

Rozpoznanie	Liczba pacjentów					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019**
L20*	219 330	253 810	231 515	212 208	198 295	116 302

\* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + ICD-10: L20.0 + ICD10: L20.8 + ICD10: L20.9

\*\* dane z połowy roku (okres styczeń - czerwiec 2019 r.)

## 2.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 2.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (Ovid);
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE;
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN;

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 06.07.2020 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *atopic dermatitis*, *atopic eczema*.

W opracowaniu przedstawiono wybrane rekomendacje kliniczne organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego w AZS. Nie przedstawiano rekomendacji wydanych przed datą rejestracji dupilumabu (tj. przed rokiem 2017), jednakże należy podkreślić, że podstawowe zalecenia nie uległy zmianie.

Do przeglądu rekomendacji klinicznych włączono 4 dokumenty opublikowane po dacie rejestracji dupilumabu, wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/ Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Polskie Towarzystwo Pediatriczne/ Polskie Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019) – wytyczne polskie
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) – wytyczne brytyjskie
- European Dermatology Forum/ European Academy of Dermatology and Venereology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations/ European Society for Dermatology and Psychiatry/ European Society of Pediatric Dermatology/ Global Allergy and Asthma European Network/ European Union of Medical Specialists (EDF/ EADV/ EAACI/ ETFAD/ EFA/ ESDaP/ ESPD/ GA2LEN/ UEMS 2018) – wytyczne europejskie
- Damiani 2020 – wytyczne włoskie przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry)
- Taiwanese Dermatological Association (TDA 2020) – wytyczne tajwańskie
- Smith 2019 – wytyczne australijskie
- Japanese Society of Allergology/ Japanese Dermatology Association.(JSA/JDA 2020) – wytyczne japońskie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Jeśli w dokumencie wyszczególniono zalecenia dla populacji z ciężkim AZS w tabeli przedstawiano wyłącznie takowe. W przypadku braku wyszczególnienia zaleceń dla ww. populacji przedstawiano zalecenia ogólne.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
<b>PTD/PTA/PTP/PTMR 2019</b> (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)	Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia)	
	<b>Terapia podstawowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia emolientowa</li> <li>• unikanie klinicznie istotnych alergenów</li> <li>• edukacja</li> </ul>
	<b>Łagodne AZS (SCORAD &lt;25)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antyseptyki</li> <li>• miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK)</li> <li>• miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<b>Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mokre opatrunki</li> <li>• klimatoterapia</li> <li>• interwencje psychologiczne lub psychiatryczne</li> <li>• fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli)</li> <li>• terapia proaktywna</li> </ul>
	<b>Ciężkie AZS (SCORAD &gt;50)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacja</li> <li>• cyklosporyna A (CsA)</li> <li>• <b>dupilumab</b></li> <li>• metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF)</li> <li>• azatiopryna (AZA)</li> <li>• doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)</li> </ul>
<p>Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi. Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS.</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia cyklosporyny A (CsA) lub dupilumabu, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), glikokortykosteroidów (GKS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporyna A (CsA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych.</li> <li>• <b>Dupilumab</b> może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez.</li> <li>• Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby.</li> <li>• Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestrycyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. MTX jest po CsA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS.</li> </ul> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji.</p> <p>Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE).</p> <p>W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.</p> <p>Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną, ale jedynie w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS.</p>		
<b>NICE 2018</b> (Wieka Brytania)	<p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dupilumabu</b> w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, tylko jeśli choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane;</li> <li>• Miejscowego takrolimusu, zgodnie z jego wskazaniami, jako opcji leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego wyprysku atopowego u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, który nie był kontrolowany przez miejscowe kortykosteroidy, jeśli poważne ryzyko poważnych działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnym zanikiem skóry. Zaleca się, aby leczenie takrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (w tym lekarze pierwszego kontaktu) specjalizujący się w dermatologii i mający szczególne doświadczenie w tej dziedzinie oraz tyko po starannej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści wynikających z zastosowania wszystkich odpowiednich opcji leczenia drugiego rzutu.</li> <li>• Alitretynoiny, zgodnie z jej wskazaniem, jako opcji leczenia osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, który nie zareagował na silne miejscowe kortykosteroidy, u chorych z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i oceną DLQI 15 lub więcej.</li> </ul>	
<b>EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018</b> (Wollenberg 2018a, Wollenberg 2018b) (Europa)	<p>Rekomendowane postępowanie w AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emolienty powinny być stosowane odpowiednio często, w minimalnej ilości 250 g na tydzień dla dorosłych (3b, C). Należy również stosować oleje do kąpieli i substytuty mydła. Emolienty o wyższej zawartości lipidów są preferowane w okresie zimowym (3b, C).</li> </ul> <p>Leczenie miejscowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, szczególnie w ostrej fazie. (-, D) Możliwe jest stosowanie rozcieńczonych miejscowych kortykosteroidów pod wilgotnymi okładami</li> </ul>	

	<p>przez krótki okres w ostrych przebiegach AZS, aby zwiększyć ich skuteczność. (1b, A), jak również terapii proaktywnej w celu zmniejszenia nawrotów. (1b, A)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS. (-, D). Należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. (-, D). TCI są szczególnie wskazane na wrażliwych obszarach skóry. (1b, A)</li> <li>• Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB są zalecane w ramach fototerapii w leczeniu AZS u dorosłych pacjentów. (1b, A) Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec zaostrzeniu. (C)</li> <li>• W leczeniu przeciwświądowym zaleca się: miejscowe stosowanie kortykosteroidów w początkowej fazie zaostrzenia AZS (1a, A); miejscowe inhibitory kalcyneuryny do czasu usunięcia wyprysku (1a, A). Miejscowy polidokanol może być stosowany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (-,D). Rutynowe kliniczne stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwświądowa w AZS. (4, C) Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS. (1b, A)</li> <li>• Stosowanie ogólnoustrojowych antybiotyków w krótkim okresie można rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i>. (2b, B) Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia odporności i uczuleń. (2, D) Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej (4, C); można je również rozważyć u pacjentów z przewlekłym przebiegiem AZS opornym na leczenie. (2b, B) Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych pacjentów z AZS. (2b, B)</li> </ul> <p><b>Leczenie systemowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie glikokortykosteroidami doustnymi może być opcją leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS. (-, D) Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. (-, D)</li> <li>• Cyklosporynę A można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego. (1a, A) Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D)</li> <li>• Azatiopryna (AZA) może być stosowana (pozarejestacyjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. (1b, A) AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D)</li> <li>• Mykofenolan mofetylu (MMF) może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS u dorosłych, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C)</li> <li>• Metotreksat (MTX) może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci. (4, C)</li> </ul> <p><b>Leczenie biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dupilumab</b> jest zalecany u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane (1, A). Dupilumab powinien być łączony z emolientami i może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi w razie potrzeby. (2, B)</li> <li>• Nie można zalecić leczenia AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab). (4, C)</li> <li>• Leczenie mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach bez odpowiedzi na standardowe leczenie. (-, D)</li> </ul> <p><b>Inne terapie systemowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alitretynoinę można stosować w przypadku atopowego wyprysku dłoni u dorosłych pacjentów w wieku rozrodczym, którzy nie reagują na miejscową terapię steroidami. (1b, A)</li> <li>• Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS bez odpowiedzi na standardową terapię. (-, D)</li> <li>• Immunoadsorpcję można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna. (4, C)</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów naukowych:</b></p> <p>1a – Meta analiza randomizowanych badań klinicznych.  1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne.  2a – Przegląd systematyczny badań kohortowych.  2b – Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości.  3a – Przegląd systematyczny badań kontrolnych.  3b – Pojedyncze badanie kontrolne.  4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p><b>Stopień rekomendacji (zależny od poziomu dowodów):</b></p> <p>A – 1a, 1b;  B – 2a, 2b, 3a, 3b;  C – 4;  D – opinia ekspertów.</p>
--	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Damiani 2020</b> (Włochy)</p>	<p>Przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry)</p> <p>W ciężkim AZS (EASI 23-72, SCORAD&gt;50) zalecane są: hospitalizacja i immunosupresyjne leki ogólnoustrojowe, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A - leczenie CsA można rozważyć w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych w ciągłym schemacie przez okres do 2 lat (A, 1a). U dorosłych skuteczne może być zarówno krótko-, jak i długoterminowe leczenie (D, -). Po 2 latach stosowania CsA lekarze powinni przejść na inną terapię systemową. Można rozważyć dalszy cykl CsA, nie należy go rozpoczynać 3–6 miesięcy od zakończenia pierwszego cyklu (D, -). Schematy przerywane mogą stanowić opcję zmniejszenia długoterminowej dawki skumulowanej (D, -). Nie zaleca się terapii skojarzonej z UV ze względu na właściwość fotosensybilizacji (D, -). Brak jest dowodów, ale CsA należy wstrzymać 2 tygodnie przed i rozpocząć ponownie 4-6 tygodni po szczepieniu (D, -).</li> <li>• krótki kurs doustnych GKS (do 1 tyg)</li> <li>• <b>dupilumab</b> - jest zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy terapia miejscowa nie jest wystarczająco skuteczna i gdy terapia ogólnoustrojowa nie jest wskazana (A, 1a). Ogólnie zaleca się długotrwałe leczenie podtrzymujące, ponieważ odpowiedź utrzymuje się przez co najmniej 1 rok ciągłego leczenia u większości pacjentów (1b). Codzienne miejscowe emolienty i miejscowe leki przeciwzapalne (TCS, TCI) - w razie potrzeby - można łączyć z leczeniem dupilumabem (B, 2b).</li> <li>• metotreksat – terapia off-label w AZS zarówno u dzieci, jak i dorosłych (C, 4), ze względu na teratogenne właściwości leku podczas leczenia i 6 miesięcy po odstawieniu, zarówno kobiety, jak i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję (B, 3a).</li> <li>• azatiopryna - może być stosowana off-label zarówno u dorosłych (A, 1b), jak i dzieci (C, 4) w przypadku braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi, a nawet gdy inne terapie systemowe są przeciwwskazane. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów heterozygotycznych z S-metylotransferazą tiopuryny (TPMT). Przed rozpoczęciem AZA konieczne jest badanie przesiewowe TPMT ze względu na ryzyko toksyczności szpiku kostnego (A, 1b). Cięża jest względnym przeciwwskazaniem (D, -). Odradza się łączenie z UV (D, -).</li> <li>• mykofenolan mofetylu - jest zalecany w przypadku leczenia poza wskazaniami, które należy rozważyć po niepowodzeniu terapii Cyc-A lub gdy ta ostatnia jest przeciwwskazana. Ze względu na teratogenne właściwości leku, gdy stosuje się MMF skuteczną antykoncepcję należy stosować zarówno u kobiet, jak u mężczyzn (B, 3a).</li> <li>• PUVA</li> <li>• alitretynoina</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>1a – Meta analiza randomizowanych badań klinicznych. 1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne. 2a – Przegląd systematyczny badań kohortowych. 2b – Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości. 3a – Przegląd systematyczny badań kontrolnych. 3b – Pojedyncze badanie kontrolne. 4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p><i>Stopień rekomendacji (zależny od poziomu dowodów):</i></p> <p>A – 1a, 1b; B – 2a, 2b, 3a, 3b; C – 4; D – opinia ekspertów.</p>
<p><b>TDA 2020</b> (Chan 2020) (Tajwan)</p>	<p>W leczeniu trzeciego rzutu rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólnoustrojowe środki immunomodulujące</li> <li>• Antyseptyki</li> <li>• Medycyna alternatywna</li> </ul> <p>Konsensusowe zalecenia dotyczące ogólnoustrojowych leków immunomodulujących.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótkotrwałe ogólnoustrojowe kortykosteroidy mogą być stosowane w leczeniu AZS, ponieważ szybko łagodzą objawy kliniczne. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić, że ich podawanie jest ograniczone w czasie i rozsądne.</li> <li>• Ogólnoustrojowe leki immunomodulujące są wskazane dla podgrupy pacjentów z AZS, u których zoptymalizowane schematy miejscowe i / lub fototerapia nie zapewniają dostatecznej kontroli objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby lub u których te sposoby leczenia są przeciwwskazane. U pacjentów zależnych od kortykosteroidów wskazane mogą być ogólnoustrojowe leki immunomodulujące.</li> <li>• Wszystkie leki immunomodulujące należy dostosować do minimalnej skutecznej dawki po uzyskaniu i utrzymaniu odpowiedzi. Należy kontynuować leczenie skojarzone, stosując możliwie najmniejszą dawkę i czas trwania leku ogólnoustrojowego.</li> <li>• Potencjalne działania niepożądane są dobrze udokumentowane dla każdego środka immunomodulującego. Dlatego pacjenci otrzymujący te ogólnoustrojowe leki immunomodulujące powinni być monitorowani pod kątem takich potencjalnych konsekwencji.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporyna jest skuteczna i zalecana jako opcja leczenia chorych na AZS opornych na konwencjonalne leczenie miejscowe.</li> <li>• Azatiopryna jest zalecana jako środek ogólnoustrojowy w leczeniu opornej na leczenie AZS.</li> <li>• Metotreksat jest zalecany jako środek ogólnoustrojowy w leczeniu opornej na leczenie AZS. Podczas leczenia metotretksatem zalecana jest suplementacja folianami.</li> <li>• Mykofenolan mofetylu można rozważyć jako alternatywną, różnie skuteczną terapię opornej na leczenie AZS.</li> <li>• <b>Dupilumab</b> jest zatwierdzonym przez FDA środkiem biologicznym stosowanym w umiarkowanej do ciężkiej postaci AD. Zalecany u pacjentów, u których leczenie miejscowe jest niewystarczające, a inne leczenie systemowe nie jest wskazane.</li> </ul>
<p><b>Smith 2019</b> (Australia)</p>	<p>Opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwestie dotyczące eskalacji terapii: ważne jest, aby przy podejmowaniu decyzji upewnić się, czy niepowodzenie leczenia miejscowego jest spowodowane ciężkością choroby (brak skuteczności leczenia miejscowego), nieprawidłowym użyciem (dawka / aplikacja), nietolerancją lub brakiem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia rozpocząć terapię systemową</li> <li>• Definicja nietolerancji na leczenie miejscowe: opinia pacjenta dotycząca pogorszenia się zmian chorobowych po 1-2 tygodniach leczenia z nowym leczeniem miejscowym lub jakichkolwiek trudności w zastosowaniu leku (ból, pieczenie lub inne nieprzyjemne uczucie, które może wystąpić wcześniej</li> <li>• Definicja oporności na leczenie miejscowe: Opinia lekarza dotycząca sytuacji z niezmiennym lub pogorszonym wynikiem klinicznym po co najmniej 4 tygodniach odpowiednio dawkowanego i przeprowadzonego leczenia, przy braku ostrej reakcji niepożądaney</li> <li>• Wybór fototerapii: Należy rozważyć fototerapię (wąskopasmowe ultrafioletowe B [NB-UVB] lub ultrafioletowe A1 [UVA1]) przed zastosowaniem innej terapii ogólnoustrojowej, jeśli jest dostępna i praktyczna</li> <li>• Uwagi dotyczące przestrzegania zaleceń (compliance): fototerapia jest zwykle bezpieczna i dobrze tolerowana, ale zdarzenia niepożądane spowodowane wrażliwą skórą u pacjentów z AZS mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń</li> <li>• Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów: Ogólnoustrojowe kortykosteroidy są skuteczne, ale wiążą się z krótko- i długoterminowymi działaniami niepożądanymi; stosowanie powinno być ograniczone do pomostów, ratownictwa, przewidywania poważnego zdarzenia życiowego lub pacjentów hospitalizowanych z ciężką postacią AZS</li> <li>• Stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwdrobnoustrojowych: Ogólnoustrojowe środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być zarezerwowane do krótkotrwałego stosowania tylko u większości pacjentów z zakażoną AZS, z wyłączeniem pacjentów z hiper-IgE i immunosupresją</li> <li>• Stosowanie innych terapii ogólnoustrojowych: Biorąc pod uwagę dostępne obecnie dane i profile bezpieczeństwa terapii ogólnoustrojowych, które zostały zatwierdzone przez Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) do leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie zapewnia kontroli choroby.</li> </ul>
<p><b>JSA/JDA 2020</b> (Katoń 2020) (Japonia)</p>	<p>Wytyczne nie wskazują precyzyjnych zaleceń postępowania po niepowodzeniu terapii cyklosporyną, nie wymieniają również dupilumabu.</p> <p>W ciężkiej nawracającej chorobie, poza kontynuacją nawilżania i pielęgnacji skóry, zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silne miejscowe kortykosteroidy</li> <li>• Terapia skojarzona z cyklosporyną</li> <li>• Terapia skojarzona z terapią UV</li> <li>• Terapia skojarzona z terapią psychosomatyczną.</li> </ul> <p>W terapii adjuwantowej możliwe jest zastosowanie doustnych leków antyhistaminowych, identyfikacja i unikanie czynników wyzwalających alergię, podejście psychosomatyczne.</p> <p>W przypadku komplikacji z powodu zakażeń bakteryjnych zalecane są doustne i/lub miejscowe antybiotyki, zaś w przypadku infekcji wirusowych - doustne i/lub miejscowe leki przeciwwirusowe.</p>

Skróty: **PTD** - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, **PTA** - Polskie Towarzystwo Alergologiczne, **PTP** - Polskie Towarzystwo Pediatriczne, **PTMR** - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence, **EDF** - European Dermatology Forum, **EADV** - European Academy of Dermatology and Venereology, **EAACI** - European Academy of Allergy and Clinical Immunology, **ETFAD** - European Task Force on Atopic Dermatitis, **EFA** - European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations, **ESDaP** - European Society for Dermatology and Psychiatry, **ESPD** - European Society of Pediatric Dermatology, **GA2LEN** - Global Allergy and Asthma European Network, **UEMS** - European Union of Medical Specialists, **JSA** - Japanese Society of Allergology, **JDA** - Japanese Dermatology Association, **TDA** - Taiwanese Dermatological Association

Jako podstawową terapię w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) odnalezione wytyczne wskazują odpowiednią pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów. Wspomagająco można również stosować miejscowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwświądowe z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyki w przypadku zakażeń skóry. W ciężkim AZS zalecane jest leczenie systemowe, z wykorzystaniem przede wszystkim cyklosporyny A (CsA). Możliwe jest wykorzystanie również azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF) i metotreksatu (MTX), jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana (jako leki drugiego wyboru).

Wytyczne brytyjskie, włoskie, europejskie i tajwańskie wymieniają dupilumab w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Wytyczne europejskie, włoskie i tajwańskie wskazują, że mają to być pacjenci, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane, natomiast wytyczne brytyjskie wskazują, że mają to być pacjenci którzy nie zareagowali na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Wytyczne polskie również zalecają dupilumab, ale zawiązują jego stosowanie do ciężkiej postaci AZS i wskazują, że jest on lekiem wyboru po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Wytyczne japońskie nie wymieniają dupilumabu. Tylko wytyczne australijskie dopuszczają stosowanie dupilumabu w I linii terapii po niepowodzeniu leczenia miejscowego.

## 2.6.2. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinię 2 ekspertów klinicznych i 1 towarzystwa.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

OPINIE OTRZYMANE OD EKSPERTÓW KLINICZNYCH				
Technologie opcjonalne				
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	Nie ma opcji opcjonalnego leczenia do proponowanego programu			
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herculak</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<b>Odsetek pacjentów stosujących</b>		<b>Krótkie uzasadnienie</b>
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
	<i>kortykosteroidy do stosowania miejscowego — hydrokortyzon</i>	<i>Bardzo rzadko stosowane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS</i>	<i>Brak potrzeby stosowania</i>	<i>Leki stosowane w łagodnej postaci AZS</i>
	<i>miejscowy inhibitora kalcyneuryny - takrolimus</i>	70%	<i>Brak potrzeby stosowania lub minimalne</i>	<i>Leki stosowane doraźnie lub wspomagająco leczenie ogólne</i>
	<i>kortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania klobetazol</i>	95%	<i>Brak potrzeby stosowania lub minimalne</i>	
	<i>azatiopryna</i> <i>metotreksat</i>	<i>Brak wskazań do stosowania w AZS, lek stosowany bardzo rzadko przed terapią biologiczną</i>	<i>Brak potrzeby stosowania</i>	<i>Stosowane off-label jeśli CYA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana</i>
<i>mykofenolan metylu</i>				
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia				
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	-			
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herculak</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, nie reagujących na wymienione terapie (Cyklosporyna, MTX, Azatiopryna, Mykofenolan mofetylu). Ocenianego leku (Dupilumabu) nie można porównać do obecnie stosowanych technologii, gdyż jest to terapia biologiczna.</i>			
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu				
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Wprowadzenie programów terapeutycznych dla pacjentów ze średnim i ciężkim nasileniem AZS obejmujących również osoby do 18 roku życia.</i>			
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herculak</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Wprowadzenie do leczenia Dupilumabu, który jest skuteczną terapią biologiczną w AZS.</i>			

Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Nie podaję</i>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herniczek</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Brak</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Nie widzę</i>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herniczek</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Brak</i>
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje):	
1) która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii 2) która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	1) <i>Pacjenci o ciężkim przebiegu atopowego zapalenia skóry</i> 2) <i>Pacjenci umiarkowaną postacią choroby</i>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herniczek</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	1) <i>Zgodnie z kryteriami kwalifikacji z leczenia skorzystają pacjenci z ciężką postacią AZS, nie reagujący na inne leki.</i> 2) <i>Zgodnie z kryteriami kwalifikacji z leczenia nie skorzystają pacjenci z umiarkowaną postacią AZS oraz pacjenci od 12-18 roku życia</i>
Istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego (różnica istotna klinicznie)	
<b>Dr hab. n. med. Danuta Nowicka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<i>Wartości oceniane w skalach nasilenia choroby i jej objawów:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;</i></li> <li>• <i>ocena nasilenia objawów choroby wg SCORAD;</i></li> <li>• <i>ocena nasilenia zmian BSA;</i></li> <li>• <i>ocena jakości życia wg DLQI;</i></li> </ul> <i>Różnica:</i> <i>Zmniejszenie nasilenia objawów, redukcja świądu, poprawa snu, poprawa samopoczucia pacjenta, poprawa jakości życia</i>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka — Herniczek</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EASI</i></li> <li>• <i>SCORAD</i></li> <li>• <i>IGA</i></li> <li>• <i>DLQI</i></li> </ul> <i>Różnica:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Redukcja nasilenia i rozległości zmian skórnych</i></li> <li>• <i>Zmniejszenie świądu i bólu skóry</i></li> <li>• <i>Redukcja zaburzeń snu</i></li> <li>• <i>Poprawa ogólnego stanu psychicznego</i></li> </ul>
OPINIA OTRZYMANA OD TOWARZYSTWA	
Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	- <i>uciążliwy przewlekły świąd skóry</i> - <i>zaburzenia snu</i> - <i>obniżony komfort życia</i> - <i>częste nawrotowe zakażenie bakteryjne i wirusowe skóry</i> - <i>przeczosy i rany (ogólnie zły stan skrótury prowadzący do wykluczenia, izolacji oraz stygmatyzacji)</i> - <i>wykluczenie ekonomiczne (ze względu na koszty leczenia w Polsce) – skutkuje nie stosowaniem w ogóle żadnych terapii</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	<i>Brak skutecznych metod (w sensie terapeutycznych) radzenia sobie z głównymi objawami choroby. Dostępne od niedawna w Polsce nowoczesne metody terapeutyczne (Dupixent będący przedmiotem opinii), ze względu na brak refundacji w zasadzie pozostają poza zasięgiem pacjentów.</i>

<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	<p>- refundacja Dupixent</p> <p><i>Przeciętny pacjent z atopowym zapaleniem skóry w Polsce nie jest w stanie zapłacić za leczenie z własnej kieszeni.</i></p> <p><i>Konkluzja: brak refundacji to brak realnego dostępu do tej formy leczenia.</i></p> <p><i>W przeprowadzonych w 2020 roku badaniach ankietowych wśród pacjentów i opiekunów dzieci z AZS (próba &gt;1,000 respondentów), w Polsce pacjent cierpiący na ciężką postać atopowego zapalenia skóry, rocznie wydaje na leczenie równowartość 3,000 EUR. Ta kwota stanowi 3-krotność średnich wydatków przeciętnego Europejczyka dotkniętego AZS.</i></p> <p><i>Biorąc pod uwagę siłę nabywczą polskiego konsumenta (2-krotnie niższa aniżeli średnia europejska), otrzymujemy realnie 6-krotnie wyższe wydatki na leczenie AZS w Polsce w stosunku do średniej europejskiej. Reasumując przeciętny Polak z ciężkim przebiegiem AAZS rocznie wydaje na leczenie (bez uwzględnienia wydatków na Dupixent) prawie 40% łącznych wydatków konsumpcyjnych gospodarstwa domowego. Patrząc na powyższe dane PTCA stoi na stanowisku, że spora część pacjentów nie jest objęta jakimkolwiek leczeniem farmakologicznym choroby przewlekłej – ze względów ekonomicznych.</i></p>
<b>Odnosnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</b>	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	<p>- po zastosowaniu nowoczesnej technologii komfort życia pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS ulegnie znacznej poprawie</p> <p>- skuteczna terapia (Dupixent) jest w stanie wyeliminować lub co najmniej złagodzić każdy z opisanych powyżej [Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego] objawów – jednocześnie (ze względu na związek przyczynowo-skutkowe poszczególnych objawów).</p>
<b>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	<p>Na ten moment nie zauważamy potencjalnych problemów ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>
<b>Inne uwagi</b>	
<b>Monika Wyrzykowska</b> (Członek komisji rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych)	<p><i>Dostępne badania Dupixent-u (szczególnie w zakresie skuteczności terapeutycznej oraz profilu bezpieczeństwa) ale także relacje pacjentów zrzeszonych w naszej organizacji, którzy mieli możliwość testowania leku w badaniach klinicznych – wydają się potwierdzać jego skuteczność i szansę na realną poprawę jakości życia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) w Polsce.</i></p> <p><i>Dupixent już dziś postrzegany jest przez pacjentów jako „światło w tunelu” i może być przełomem w leczeniu AZS w Polsce. Aby tak mogło się stać, niezbędne są do wdrożenia rozwiązania systemowe, które poprzez refundację umożliwią pacjentom realny dostęp do tej formy leczenia, co w imieniu organizacji pacjenckiej, rekomenduję.</i></p>

CYA – cyklosporyna A, PTCA – Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych

## 2.7. **Refundowane technologie medyczne**

W leczeniu atopowego zapalenia skóry, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym (hydrokortyzon, klobetazol, flutikazon, mometazon, betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry lub, bardziej ogólnie, w chorobach dermatologicznych wrażliwych na leczenie glikokortykosteroidów (część preparatów; poziom odpłatności: 50% lub ryczałt).
- leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, dichlorowoderek lewocetyryzyny i loratadyna) są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestrowanych (poziom odpłatności 30%):
  - cetyryzyna i lewocetyryzyna: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesięcy życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesięcy życia.
  - loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.
- cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności ryczałt), w tym:
  - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (preparat Cycloclad);
  - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (preparaty Equoral i Sandimmun Neoral).
- azatiopryna oraz metotreksat refundowane są m.in. we wskazaniu off-label - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (potencjalnie również w AZS).

Również antybiotyki i leki przeciwwirusowe stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych i wirusowych są refundowane w Polsce, chociaż wskazanie refundacyjne może nie wskazywać wprost na AZS lecz leczenie zakażeń.

Natomiast preparaty takrolimusu, feksofenadyny, pimekrolimusu, mykofenolanu mofetylu, immunoterapii alergenowej oraz interferon gamma nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu AZS.

Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 („Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry”) w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie 88/2019/DSOZ).



## 2.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>BSC (best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kortykosteroidy - w praktyce klinicznej, dupilumab nie zastąpi kortykosteroidów do stosowania na skórę, lecz będzie terapią dodaną do tego leczenia.</i></li> <li>• <i>Leki przeciwhistaminowe - nie można uznać tych leków jako rutynowej terapii, która mogłaby być zastąpiona przez dupilumab w praktyce klinicznej, a tym samym leków tych nie można uznać za efektywny komparator dla dupilumabu w omawianym wskazaniu. [...] mogą być rozpatrywane jako element najlepszej terapii wspomagającej.</i></li> <li>• <i>Cyklosporyna A - dupilumab nie zastąpiłby cyklosporyny jako I linii leczenia systemowego, w związku z czym cyklosporyna nie może być uznana jako efektywny komparator dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu.</i></li> <li>• <i>Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym - stosowane są jedynie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń [...], nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu. [...] mogą być rozpatrywane jako element najlepszej terapii wspomagającej.</i></li> <li>• <i>Inne terapie systemowe (m.in. azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu) - [redacted] Jak wspomniano, żaden z wymienionych powyżej preparatów nie został zarejestrowany do leczenia AZS (stosowanie pozarejestrowane), a dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone i cechują się niską jakością (Nowicki 2015). Wymienione technologie lekowe wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz teratogennością (Nowicki 2019b). Z uwagi na szerokie wskazanie refundacyjne azatiopryny i metotreksatu (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), w ramach którego potencjalnie można zakwalifikować leczenie AZS, nie jest możliwe określenie czy leki te rzeczywiście są refundowane w tym wskazaniu. Jednakże, ze względu na omówioną specyfikę tych substancji, uważa się, że leki te charakteryzują się niskim zużyciem w praktyce klinicznej i można przewidywać, że nie będą one zastępowane przez nowe leki dedykowane pacjentom z atopowym zapaleniem skóry, tj. wnioskowanym dupilumabem. W związku z powyższym, azatiopryna, metotreksat oraz mykofenolanu mofetylu nie stanowią komparatora dla dupilumabu w omawianym wskazaniu.</i></li> <li>• <i>Fototerapia - fototerapia, nie będzie zastępowana przez dupilumab w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu.</i></li> </ul> <p><i>Uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a więc, zgodnie z przytoczonymi powyżej wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja stosowania emolientów, miejscowych kortykosteroidów oraz u niektórych chorych stosowanie inhibitorów kalcyneuryny.</i></p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, jak również aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

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

#### 3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

##### 3.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.</li> </ul>	-	<p>Autorzy przeglądu wnioskodawcy przyjęli, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze i będą obejmować chorych niezależnie od nasilenia zmian skórnych, tj. będą obejmować pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS przyjmujący dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami.</p> <p>Zawężenie populacji jest podyktowane specyficznymi zapisami programu lekowego wobec czego autorzy przeglądu wnioskodawcy uznali za mało prawdopodobne odnalezienie dedykowanego badania klinicznego adresującego zarówno kryteria włączenia i jak wykluczenia z programu lekowego.</p> <p>Przyjęte przez autorów przeglądu podejście zwiększyło czułość wyszukiwania i należy je uznać za zasadne.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dupilumab w leczeniu atopowego zapalenia skóry w dawkowaniu zgodnym z ChPL (dawka początkowa 600mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych) w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami (jako BSC).</li> </ul>	-	<p>Kryterium jest zgodne z dawkowaniem postaci leku wnioskowanego do objęcia refundacją określonym w ChPL.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja (placebo) + leczenie wspomagające (miejscowe kortykosteroidy i emolienty).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem,</li> </ul>	Badania włączone do analizy uwzględniały ramię z innym dawkowaniem ale dane dot. tych ramion nie zostały wzięte pod uwagę w ostatecznej analizie co jest podejściem zasadnym.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skal, m.in.: EASI; SCORAD; IGA; POEM; GISS; NRS; powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;</li> <li>• jakość życia;</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> </ul>	Wybór efektów zdrowotnych należy uznać za zasadny.
<b>Typ badań</b>	<p>Badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>• badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych.</li> </ul>	Mimo, iż wnioskodawca zadeklarował wyłączenie doniesień konferencyjnych ostatecznie do analizy włączono 7 abstraktów uzupełniających publikacje pełnotekstowe.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim i polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych.</li> </ul>	-

W celu oceny efektywności praktycznej autorzy przeglądu wnioskodawcy poszukiwali badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych.

Natomiast do przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawcy włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych.

### 3.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Datę ostatniej aktualizacji przeglądu wskazano na 07.11.2019 r. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi Agencji. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej oraz interwencji ocenianej) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.07.2020 r. W wyniku wyszukiwań

własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 2 badania wtórne (Barbarot 2020, Drucker 2020) oraz 7 badań skuteczności praktycznej (Bosma 2020, Ferrucci 2020, Jang 2020, Jo 2020, Napolitano 2020, Quint 2020, Uchida 2020) i 1 publikację dot. długofalowej skuteczności dupilumabu (Beck 2020) - wszystkie zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Odstąpiono od opisywania wyników publikacji Beck 2020, gdyż dotyczyły szerszej populacji, zaś wnioskodawca dostarczył dane niepublikowane dotyczące badania opisywanego w przedmiotowej publikacji dla subpopulacji bliższych populacji wnioskowanej. Pozostałe badania, o których mowa powyżej, zostały opisane w niniejszej AWA w Rozdziale 3.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.*

### 3.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne (CAFE i CHRONOS) bezpośrednio porównujące stosowanie dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami ze stosowaniem leczenia miejscowego (miejscowe kortykosteroidy i emolienty, formalnie placebo) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Do oceny długofalowych efektów stosowania dupilumabu wnioskodawca wykorzystał dane z otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), w której uczestniczą dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich 12 podobnych badaniach dupilumabu faz 1-3 w tym wskazaniu (badanie NCT01949311).

Ponadto, włączono:

- 9 badań dot. efektywności praktycznej ocenianej technologii (Amario-Hita 2019, Ariens 2019, de Wijs 2019, Faiz 2019, Fagnoli 2019, Olesen 2019, Ruiz-Villaverde 2019, Uchida 2019, Wang 2019)
- 7 opracowań wtórnych (NICE 2018, CADTH 2018, Ou 2018, Seger 2019, Snast 2018, Wang 2018, Xu 2017).

#### 3.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CAFE</b></p> <p>(de Bruin-Weller 2018b, abstrakty: de Bruin-Weller 2017a, de Bruin-Weller 2018a.)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją w schemacie grup równoległych</p> <p><u>Interwencja:</u> Dupilumab w dwóch dawkach: 300 mg raz na tydzień + mGKS oraz 300 mg raz na 2 tygodnie + mGKS (pierwsza dawka 600 mg)<sup>^</sup></p> <p><u>Komparator:</u> Placebo + mGKS</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 16 tygodni (28 tygodni ocena bezpieczeństwa)</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd (domyślnie superiority)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>• pacjenci z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry ze wskazaniem do leczenia silnymi kortykosteroidami (TCS) do stosowania miejscowego,</li> <li>• udokumentowana, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS,</li> <li>• pacjenci po leczeniu cyklosporyną A (CsA), bez wskazań do kontynuowania leczenia ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nietolerancję lub niedopuszczalną toksyczność CsA,</li> <li>○ niewystarczającą odpowiedź na CsA,</li> <li>○ leczenie wymagające zastosowania dawki CsA <math>&gt;</math> 5 mg/kg/dzień lub czas trwania leczenia powyżej 1 roku,</li> </ul> </li> <li>• pacjenci, u których nie zastosowano leczenia cyklosporyną A, bez wskazania do leczenia CsA ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeciwwskazania medyczne,</li> <li>○ stosowanie innych leków współdziałających,</li> <li>○ zwiększoną wrażliwość na uszkodzenie nerek i/lub uszkodzenie wątroby,</li> <li>○ zwiększone ryzyko poważnych infekcji,</li> <li>○ nadwrażliwość na substancję czynną CsA lub substancje pomocnicze,</li> </ul> </li> <li>• pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EASI (Eczema Area Severity Index) <math>\geq</math> 20,</li> <li>○ IGA (Investigator's Global Assessment) <math>\geq</math> 3 (w skali 0-4 IGA),</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq</math> 75% poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq</math> 50% poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq</math> 90% poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq</math> 50% poprawą w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (SCORAD-50);</li> <li>• odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i <math>\geq</math> 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych,</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ zajęcie <math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała (BSA) przez zmiany chorobowy wywołane atopowym zapaleniem skóry,</li> <li>• stosowanie stabilnej dawki emolientu (środka nawilżającego skórę) dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed badaniem początkowym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu,</li> <li>• leczenie badanym lekiem w ciągu 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• nadwrażliwość i/lub nietolerancja kortykosteroidów lub jakichkolwiek innych składników zawartych w TCS zastosowanym w badaniu,</li> <li>• systematyczne leczenie CsA lub kortykosteroidami lub fototerapia w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub leczenie azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX), mykofenolanem mofetylu (MMF) lub kinazą janusową (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• leczenie za pomocą środków biologicznych w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wsze kimi środkami niszczącymi komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab: w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub do momentu, gdy liczba limfocytów wróci do normy, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,</li> <li>○ innymi lekami biologicznymi: w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy,</li> </ul> </li> <li>• regularne korzystanie (więcej niż 2 razy w tygodniu) z solarium w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwgrzybiczymi lekami przeciw pierwotniakom w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub powierzchowne zakażenie skóry w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• wcześniejsza immunosupresji, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. gruźlica (TB), histoplazmoza, listerioza, kokcydioidom koza, pneumokostoza, aspergiloza) pomimo rozwiązania problemu zakażenia, lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałe zakażenia,</li> <li>• zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych,</li> <li>• pozytywny wynik testu na wykrycie antygenu powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV),</li> <li>• wystąpienie jednego z następujących kryteriów gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pozytywny wynik skórny testu tuberkulinowego podczas badania przesiewowego,</li> <li>○ pozytywny wynik testu QuantiFERON-TB lub T-Spot (testu immunologiczne służące</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM <math>\geq 4</math>)*;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS <math>\geq 4</math>);</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 3</math>-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS <math>\geq 3</math>);</li> <li>• Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi;</li> <li>• Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia.</li> <li>• średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI <math>\geq 4</math>)*;</li> <li>• średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*;</li> <li>• odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D*;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>do wykrywania bakterii wywołujących gruźlicę) podczas badania przesiewowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prześwietlenie klatki piersiowej (widok tylny i boczny) wykonane podczas lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z wynkami zgodnymi z wcześniejszym zakażeniem TB.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=325 (w tym 107 polskich pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumab: n=217 (dawka raz na tydzień + mGKS, n=110, dawka raz na 2 tygodnie + mGKS, n=107),</li> <li>• Placebo: n=108</li> </ul>	
<p><b>CHRONOS</b></p> <p>(Blauvelt 2017a, abstrakty: Blauvelt 2017b, Blauvelt 2017c, Blauvelt 2017d, de Bruine-Weller 2017b, de Bruin-Weller 2018c)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, badanie kliniczne z randomizacją w schemacie grup równoległych</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Dupilumab w dwóch dawkach: 300 mg raz na tydzień + mGKS oraz 300 mg raz na 2 tygodnie + mGKS (pierwsza dawka 600 mg)<sup>a</sup></p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Placebo + mGKS</p> <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <p>16 tygodni dla populacji ITT (pacjenci, którzy zakończyli badanie CHRONOS mogli wziąć udział w oddzielnym otwartym badaniu przedłużonym – czas obserwacji 52 tyg.)</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd (domyślnie superiority)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math>,</li> <li>• pacjenci z atopowym zapaleniem skóry, zdiagnozowani 3 lub więcej lat przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• udokumentowane, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS (z lub bez odpowiednich inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo w razie potrzeby) i/lub systematyczne leczenie w ciągu 6 miesięcy,</li> <li>• pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych:</li> <li>• EASI (Eczema Area Severity Index) <math>\geq 16</math>,</li> <li>• IGA (Investigator's Global Assessment) <math>\geq 3</math> (w skali 0-4 IGA).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu,</li> <li>• ważne działania niepożądane leków stosowanych miejscowo (np. nietolerancja na leczenie, nadwrażliwość, znaczna atrofia skóry, skutki ogólnoustrojowe) zgodnie z oceną badacza lub lekarza,</li> <li>• stosowanie któregośkolwiek z poniższych zabiegów w ciągu 4 tygodni przed badaniem początkowym, lub jakkolwiek warunek, który, według badacza, wymagałby prawdopodobnie takiego leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leki immunosupresyjne/ immunomodulujące (np. sterydy ogólnoustrojowe, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, kinaza janusowa, interferon gamma (IFN-<math>\gamma</math>), azatiopryna, metotreksat, itp.)</li> <li>○ fototerapia</li> </ul> </li> <li>• szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem początkowym,</li> <li>• zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych,</li> <li>• pozytywny wynik testu na wykrycie antygenu powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV),</li> <li>• ostre zakażenie wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed badaniem początkowym,</li> <li>• wcześniejsza immunosupresja,</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planując ciążę lub karmienie piersią podczas badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 740 (w tym 144 polskich pacjentów):</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z wynikiem IGA=0 lub IGA=1 i <math>\geq 2</math>-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych,</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math> poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 90\%</math> poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*;</li> <li>• odsetek pacjentów z co najmniej 2-punktową redukcją w skali IGA*;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM <math>\geq 4</math>)*;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS <math>\geq 4</math>);</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 3</math>-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS <math>\geq 3</math>);</li> <li>• Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi;</li> <li>• średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dupilumab: n=425 (dawka raz na tydzień + mGKS, n=319, dawka raz na 2 tygodnie + mGKS, n=106),</li> <li>Placebo: n=315</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math>-punktową redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI <math>\geq 4</math>)*;</li> <li>średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*;</li> <li>odsetek dni, w których nie aplikowano środków/leków do stosowania miejscowego;</li> <li>częstość zaostrzenia objawów atopowego zapalenia skóry wymagające zwiększania/intensyfikacji leczenia;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

^ w analizie uwzględniono jedynie ramiona, w których pacjenci przyjmowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie lub placebo; \* ocena post-hoc

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli powyżej badań znajduje się w rozdziale 4.2 w AKL wnioskodawcy.

Opis skal i narzędzi wykorzystywanych przy ocenie odpowiedzi na leczenie opisano w niniejszej AWA w Rozdziale 2.4. *Problem zdrowotny* (Tabela 6. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS).

#### Długookresowa skuteczność i bezpieczeństwo

Doniesienia uwzględnione w ocenie długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu dot. badania NCT01949311 (faza przedłużona / OLE):

- Deleuran 2020 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w 76 tyg. horyzoncie obserwacji mając na uwadze datę odcięcia danych na dzień 11 kwietnia 2016 r.
- Thaci 2019 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w 144 tyg. horyzoncie obserwacji (data odcięcia danych na dzień 1 grudnia 2018 r.).

W analizowanej fazie przedłużonej wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień. Ostatecznie w badaniu uczestniczyło 2 678 pacjentów (średnia wieku 39,2; 60,2% mężczyzn), z czego 2 207 pacjentów przyjmowało dupilumab przez co najmniej rok, 1 028 przez co najmniej 2 lata, a 347 przez co najmniej 3 lata (dane z datą odcięcia 1 grudnia 2018 r.). Przed przystąpieniem do macierzystych badań pacjenci charakteryzowali się średnim wynikiem w skali IGA wynoszącym 3,5 punktu (48,6% pacjentów miała IGA = 4) oraz średnim wynikiem w skali EASI wynoszącym 32,8 punktu, natomiast przed rozpoczęciem przedłużonej fazy badania, wskaźniki te wynosiły średnio odpowiednio 2,7 punktu oraz 16,4 punktu.

#### Skuteczność praktyczna

Badania włączone do oceny skuteczności praktycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań uwzględnionych w ocenie skuteczności praktycznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Amario-Hita 2019</b>	Badanie retrospektywne Cel: ocena skuteczności dupilumabu w praktyce klinicznej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Czas obserwacji: 24 tyg. Interwencja: dupilumab (brak szczegółowych informacji dot. dawkowania) Leczenie wspomagające: miejscowe kortykosteroidy lub inhibitory kalcineuryny stosowano u 66 pacjentów	W badaniu wzięło udział 70 dorosłych pacjentów. Wcześniejsze leczenie: wszyscy pacjenci stosowali doustne kortykosteroidy, 97,1% stosowało cyklosporynę, a 67,1% było poddanych fototerapii. 31,3% pacjentów stosowało off-label terapię biologiczną. Łącznie 74,2% pacjentów stosowało	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany wyników ciężkości choroby mierzonej skalami EASI, SCORAD oraz VAS (świad).</li> <li>jakość życia oceniano przy</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	w momencie rozpoczęcia badania, leki przeciwhistaminowe stosowano u 10 pacjentów, natomiast doustne kortykosteroidy przepisano 5 pacjentom. Żaden pacjent nie był leczony wspomagająco innym leczeniem systemowym.	wcześniej co najmniej 3 systemowe terapie.	pomocy skali DLQI.
<b>Ariens 2019</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności dupilumabu w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z opornym na leczenie atopowym zapaleniem skóry. Drugorzędowym celem było zbadanie, na które biomarkery wpływa leczenie dupilumabem i czy korelują one ze szlakami związanymi z patogenezą AZS. Czas obserwacji: 16 tyg. Interwencja: dupilumab 300 mg co drugi tydzień (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: dozwolone było jednoczesne leczenie TCS.	W badaniu wzięło udział 138 dorosłych pacjentów. Wcześniejsze leczenie: 136 pacjentów stosowało inne leczenie systemowe, z czego 60,9% (84 pacjentów) stosowało co najmniej dwie linie leczenia systemowego. 131 pacjentów stosowało wcześniej cyklosporynę A, 55 metotreksat, 46 azatioprynę.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany wyników ciężkości choroby mierzonych skalami EASI, POEM oraz NRS.</li> <li>jakość życia oceniano przy pomocy skali DLQI oraz kwestionariusza EQ-5D.</li> </ul>
<b>de Wijs 2019</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności stosowania dupilumabu we wskazaniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry w praktyce klinicznej. Czas obserwacji: 16 tyg. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: pacjenci przerywali lub kontynuowali inne leczenie systemowe podczas rozpoczynania terapii dupilumabem. Przyjmowanie tych terapii było monitorowane. Ponadto, pacjenci stosowali emolienty, miejscowe kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny, co nie było monitorowane w czasie badania.	W badaniu wzięło udział 95 dorosłych chorych: Wcześniejsze leczenie: wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii dupilumabem byli leczeni lekami ogólnoustrojowymi, z czego 72% pacjentów stosowało co najmniej 2 linie leczenia, głównie cyklosporynę (88%) oraz metotreksat (58%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany wyników ciężkości choroby mierzonych skalami EASI oraz IGA.</li> <li>zmiany wyników raportowanych przez pacjentów: DLQI, NRS oraz POEM.</li> </ul>
<b>Faiz 2019</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Czas obserwacji: 3 mies. Interwencja: dupilumab (brak szczegółowych informacji dot. dawkowania) Leczenie wspomagające: łącznie 188 pacjentów stosowało miejscowe kortykosteroidy.	W badaniu wzięło udział 241 dorosłych pacjentów: Wcześniejsze leczenie: 232 pacjentów stosowało wcześniej miejscowe kortykosteroidy, natomiast 179 pacjentów stosowało wcześniej cyklosporynę. Mediana przyjmowanych wcześniej linii leczenia systemowego wynosiła 2,9.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany wyników ciężkości choroby mierzonych skalami EASI oraz SCORAD.</li> <li>jakość życia oceniano przy pomocy skali DLQI.</li> </ul>
<b>Fargnoli 2019</b>	Badanie retrospektywne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Czas obserwacji: 16 tyg. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: wykluczono stosowanie innych terapii ogólnoustrojowych.	Do badania zakwalifikowano łącznie 109 dorosłych chorych Wcześniejsze leczenie: większość pacjentów była leczona cyklosporyną (88,9%), doustnymi kortykosteroidami (88,1%), fototerapią (45,8%), metotreksatem (24,7%), azatiopryną (16,5%), omalizumabem (7,3%) i mykofenolanem mofetylu (0,9%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany wyników skali EASI, NRS oraz DLQI</li> </ul>
<b>Olesen 2019</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Czas obserwacji: 3 mies. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: wszyscy pacjenci stosowali emolienty oraz leczenie miejscowe w momencie rozpoczęcia badania oraz w przypadku zaostrzeń choroby.	Do badania zakwalifikowano łącznie 43 dorosłych chorych. Wcześniejsze leczenie: wszyscy pacjenci mieli historię leczenia co najmniej dwoma lekami immunosupresyjnymi, które zostały przerwane ze względu na niepowodzenie leczenia lub wystąpienie skutków ubocznych. Pacjenci przyjmowali przede wszystkim metotreksat, azatioprynę oraz cyklosporynę.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany oceny ciężkości choroby mierzonych skalą EASI oraz VAS,</li> <li>jakość życia badano przy pomocy skali DLQI,</li> <li>markery serologiczne.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Dwóch pacjentów przyjmowało leczenie systemowe w trakcie badania: jeden pacjent przyjmował azatioprynę w ciągu pierwszego miesiąca przyjmowania dupilumabu, a drugi prednizolon przez dwa tygodnie.		
<b>Ruiz-Vilaverde 2019</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Czas obserwacji: 52 tyg. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: miejscowe kortykosteroidy stosowano u 10 pacjentów na początku badania, utrzymując ich stosowanie do 52 tygodnia w 4 przypadkach. Stosowanie leków przeciwhistaminowych zmniejszyło się z 4 do 2 pacjentów w trakcie obserwacji. Doustne kortykosteroidy podawano 5 pacjentom, co było konieczne w 1 przypadku w 52. tygodniu. Na początku leczenia 2 pacjentów leczono jednocześnie metotreksatem, a kolejnego mofetylem mykofenolanu, które stopniowo zawieszano.	W badaniu wzięło udział 30 dorosłych pacjentów. Wcześniejsze leczenie: wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, 96,29% przeszło terapię cyklosporyną, 44,44% terapię azatiopryną, 37,03% terapię metotreksatem, 14,80% terapię mykofenolanem mofetylu, 29,62% terapię immunoglobulinami, a 40,74% fototerapię.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany ciężkości choroby mierzonej skalą SCORAD oraz VAS,</li> <li>jakość życia badano przy pomocy skali DLQI</li> </ul>
<b>Uchida 2019</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. Czas obserwacji: 3 mies. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: miejscowe kortykosteroidy i/lub takrolimus.	W badaniu wzięło udział łącznie 22 dorosłych japońskich pacjentów. Wcześniejsze leczenie: bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany ciężkości choroby mierzonej skalą EASI, VAS oraz POEM,</li> <li>jakość życia badano przy pomocy skali DLQI.</li> </ul>
<b>Wang 2019</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. Czas obserwacji: Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: w trakcie badania 73 pacjentów stosowało leczenie wspomagające, 59 pacjentów przyjmowało miejscowe kortykosteroidy.	W badaniu wzięło udział 77 dorosłych pacjentów. Wcześniejsze leczenie: wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii dupilumabem przyjmowali leczenie miejscowe. 73 pacjentów (95%) przyjmowało wcześniej ogólnoustrojowe kortykosteroidy, 25 (32%) przyjmowało cyklosporynę, 12 (16%) fototerapię. Poszczególni pacjenci przyjmowali również terapie systemowe.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmianę powierzchni ciała zajętej zmianami chorobowymi.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli powyżej badań znajduje się w rozdziale 9n w AKL wnioskodawcy.

#### Badania wtórne

Badania wtórne włączone do przeglądu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych uwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Komentarz
<b>NICE 2018</b>	Do przeglądu włączono 4 RCT: SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS	<p>W przeglądach włączonych przez wnioskodawcę, poza badaniami włączonymi do niniejszej analizy klinicznej (tj. CAFE i CHRONOS), uwzględniono także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>próby z wcześniejszych etapów badań klinicznych nad dupilumabem (I i II faza),</li> </ul>
<b>CADTH 2018</b>	Do przeglądu włączono 4 RCT: SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS	
<b>Ou 2018</b>	Do przeglądu włączono 8 RCT opisanych w 4 publikacjach: Beck 2014 (M4A, M4B, M12, C4), Thaci 2015 (Faza IIb), Simpson 2016 (SOLO1, SOLO2), Blauvelt 2017 (CHRONOS)	
<b>Seger 2019</b>	Do przeglądu włączono 41 badań dot. 17 różnych substancji czynnych, w tym między innymi: cyklosporyny, dupilumabu, azatiopryny czy metotreksatu.	

Badanie	Metodyka	Komentarz
	Uwzględnione dowody dla dupilumabu – 4 publikacje: Beck 2014, Blauvelt 2017 (CHRONOS), Simpson 2016 (SOLO1, SOLO2), Thaci 2016 (Faza IIb)	
<b>Snast 2018</b>	Do przeglądu włączono 23 badania, w tym 13 randomizowanych badań klinicznych. Do przeglądu włączono i 10 badań obserwacyjnych, dotyczących m.in. dupilumabu, nemolizumabu oraz omalizumabu. Uwzględnione dowody dla dupilumabu – 5 RCT: Simpson 2016 (SOLO1, SOLO2), Thaci 2016 (Faza IIb), Beck 2014, Blauvelt 2016, Blauvelt 2017 (CHRONOS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, w których dupilumab nie był stosowany w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami.</li> </ul> Ponadto część przeglądów uwzględniła także terapie inne niż dupilumab.
<b>Wang 2018</b>	Do przeglądu włączono 6 RCT opisanych w 4 publikacjach: Beck 2014 (M12, C4), Thaci 2016 (Faza IIb), Simpson 2016 (SOLO1, SOLO2), Blauvelt 2017 (LIBERTY AD CHRONOS)	Wszystkie przeglądy dot. szerszej populacji, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS.
<b>Xu 2017</b>	Do przeglądu włączono 7 RCT: Beck 2012 (M4), Beck 2013 (M12, C4), Thaci 2014 (Faza IIb), Simpson 2015 (SOLO1), Simpson 2016 (SOLO2), Blauvelt 2017 (LIBERTY AD)	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli powyżej badań znajduje się w rozdziale 4.1 w AKL wnioskodawcy.

### 3.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

	CAFE		CHRONOS	
	Ryzyko	Komentarz	Ryzyko	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	co wskazuje na niskie ryzyko błędu.	nieznane	co wskazuje na niskie ryzyko błędu.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$ .	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$ .
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Badania pierwotne CAFE i CHRONOS charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.

Badania oceniające efektywność praktyczną charakteryzowały się umiarkowaną jakością – 4-6/8 pkt. w skali NICE.

Opracowania wtórne charakteryzowały się umiarkowaną lub niską jakością w skali AMSTAR 2 głównie ze względu na nieprzedstawienie listy wykluczonych z przeglądu badań i uzasadnienia ich wykluczenia.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Oba badania RCT włączone do przeglądu wnioskodawcy oceniały stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (CAFE i CHRONOS), a więc w populacji szerszej niż wynikająca ze wskazania refundacyjnego. Z tego względu do analizy wykorzystano wyniki dla subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji docelowej dupilumabu, [REDACTED], co przełożyłoby się na ograniczenie wnioskowania. Jednocześnie stanowi to również ograniczenie pod kątem dopasowania populacji analizowanej względem docelowej dla dupilumabu.
- Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia – badanie CAFE 16 tygodni, badanie CHRONOS 52 tygodnie) wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy, a wyniki interpretowano niezależnie.
- W badaniach nie określono hipotezy badawczej. W protokołach badań CAFE i CHRONOS wskazano, że dla pierwszorzędowego punktu końcowego hipoteza zerowa to  $H_0: p_{dupilumab} = p_{placebo}$ , zaś  $H_1: p_{dupilumab} \neq p_{placebo}$ . W przypadku  $H_1$  nie wskazano jednak, która interwencja miałaby być lepsza. Wnioskodawca domniemuje, że domyślnie jest to hipoteza *superiority*, czego nie można potwierdzić na podstawie publikacji.
- W badaniu CAFE w ramieniu dupilumabu żaden z pacjentów nie przerwał terapii, zaś w ramieniu placebo przerwanie terapii wystąpiło łącznie u 4,6% pacjentów. W badaniu CHRONOS w ramieniu dupilumabu przerwanie terapii wystąpiło łącznie u 12,3% pacjentów, zaś w ramieniu placebo u 28,6% pacjentów. Wnioskodawca wskazał szczegółowe przyczyny wykluczenia chorych z badania wraz informacją dot. istotności statystycznej różnic:

- o w badaniu CAFE: „zaobserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy przerwali leczenie w grupie placebo w porównaniu z dupilumabem dla parametru bezwzględnego, natomiast dla parametru względnego wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (OR = 0,09 [95%CI: 0,00; 1,60], p=ns; RD = -0,05 [95%CI: -0,09; -0,00], p=0,04)”,
- o w badaniu CHRONOS: „zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w grupie placebo w porównaniu z dupilumabem zarówno dla parametru względnego, jak i bezwzględnego (OR = 0,35 [95%CI: 0,19; 0,66], p=0,001; RD = -0,16 [95%CI: -0,24; -0,08], p<0,0001)” (str. 64 AKL wnioskodawcy).

Należy jednak podkreślić, że wyniki dotyczą analizy populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat, ITT), która uwzględnia również pacjentów przerywających leczenie.

- Do analizy włączono również doniesienia w formie abstraktów, choć w kryteriach wykluczenia uwzględniono badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych. Jednocześnie możliwość weryfikacji danych zawartych w abstraktach pozostaje ograniczona.
- Większość punktów końcowych dotyczących zmiany nasilenia i objawów choroby względem wartości początkowych odnosi się do średniej procentowej zmiany, bez wskazania dokładnej liczby punktów, co uniemożliwia ocenę czy zmiany osiągnęły wartość minimalnej, klinicznie istotnej różnicy (np. w skali SCORAD).
- Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D zostały przedstawione jedynie dla domeny obejmującej ból/dyskomfort i oceny dla tej domeny wskazującej na brak problemów. Nie przedstawiono wartości dla innych odpowiedzi (lekkie problemy, poważne problemy) oraz pozostałych domen obejmujących: mobilność, samoopiekę, codzienne aktywności oraz lęk/depresję. Tymczasem w opisie problemu zdrowotnego wnioskodawca wskazywał na częste występowanie problemów psychologicznych w populacji docelowej: „Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a). Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym, częściej niż co czwarta (27%) osoba z atopowym zapaleniem skóry choruje, bądź też kiedyś chorowała na depresję, natomiast do myśli samobójczych przyznało się 14% badanych (Kaszania-Kocot 2014).” (APD wnioskodawcy str. 24). Wobec powyższego należy stwierdzić, że analiza dot. jakości życia przedstawiona w badaniach jest niepełna, gdyż nie uwzględnia wszystkich aspektów związanych z chorobą.
- Do analizy długofalowych efektów terapii dupilumabem wykorzystano badanie NCT01949311, w którym stosowano dawkowanie niezgodne z ChPL Dupixent (300 mg raz na tydzień), zaś efekty terapii mogą być zależne od dawki leku.
- 

## 3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 3.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

##### Populacja ogólna z badania CAFE

Poniżej przedstawiono wyniki badania CAFE w populacji ITT, tj. populacji szerszej w stosunku do wnioskowanej dla ocenianego leku.

## Odpowiedź na leczenie

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.

Punkt końcowy	Dupilumab (N=107) n (%)	Placebo (N=108) n (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla OR	RD [95%CI]	Wartość p dla RD	NNT [95%CI]
<b>Skala EASI</b>							
<b>EASI-75</b> (75% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych) [pierwszorzędowy punkt końcowy]	67 (62,6%)	32 (29,6%)	<b>3,98</b> [2,25; 7,03]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,33</b> [0,20; 0,46]	<b>p&lt;0,00001</b>	4 [3; 5]
<b>EASI-50</b> (50% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych)	91 (85,0%)	47 (43,5%)	<b>7,38</b> [3,84; 14,19]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,42</b> [0,30; 0,53]	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [2; 4]
<b>EASI-90</b> (90% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych)	49 (45,8%)	13 (12,0%)	<b>6,17</b> [3,09; 12,35]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,34</b> [0,22; 0,45]	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [3; 5]
<b>Skala SCORAD</b>							
<b>SCORAD-50</b> (50% lub większa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych)	71 (66,4%)	28 (25,9%)	<b>5,63</b> [3,13; 10,15]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,40</b> [0,28; 0,53]	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [2; 4]
<b>Skala IGA</b>							
<b>IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych</b>	43 (40,2%)	15 (13,9%)	<b>4,17</b> [2,13; 8,13]	<b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,26</b> [0,15; 0,38]	<b>p&lt;0,00001</b>	4 [3; 7]
<b>Skala POEM</b>							
<b>4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, [n/ liczba pacjentów z POEM≥4 w badaniu początkowym]</b>	89/106 (84,0%)	45/107 (42,1%)	<b>7,21</b> [3,78; 13,75]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,42</b> [0,30; 0,54]	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [2; 4]
<b>Skala NRS</b>							
<b>4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, [n/ liczba pacjentów z NRS≥4 w badaniu początkowym]</b>	43/94 (45,7%)	13/91 (14,3%)	<b>5,06</b> [2,48; 10,33]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,31</b> [0,19; 0,44]	<b>p&lt;0,00001</b>	4 [3; 6]
<b>3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych, [n/ liczba pacjentów z NRS≥4 w badaniu początkowym]</b>	56/99 (56,6%)	19/98 (19,4%)	<b>5,41</b> [2,86; 10,26]	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,37</b> [0,25; 0,50]	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [2; 4]

Różnice IS oznaczono czcionką **bold**

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.

Punkt końcowy	Dupilumab (N=107)	Placebo (N=108)	MD [95%CI]	Wartość p
<b>Skala EASI</b>				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , % (SE)	-79,8 (2,59)	-46,6 (2,76)	<b>-33,20% [-40,62; -25,78]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Skala SCORAD</b>				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , % (SE)	-62,4 (2,48)	-29,5 (2,55)	<b>-32,90% [-39,88; -25,92]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Skala POEM</b>				
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , (SE)	-11,9 (0,60)	-4,3 (0,62)	<b>-7,60 [-9,28; -5,92]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Skala GISS</b>				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , (SE)	-55,2 (2,66)	-29,0 (2,75)	<b>-26,20% [-33,70; -18,70]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Skala NRS</b>				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , % (SE)	-53,9 (3,14)	-25,4 (3,39)	<b>-28,50% [-37,55; -19,45]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> (w 2 tygodniu), % (SE)	-17,2 (2,25)	-10,0 (2,24)	<b>-7,20% [-13,43; -0,97]</b>	<b>p=0,02</b>
<b>Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi</b>				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych <sup>^</sup> , % (SE)	-39,2 (1,72)	-19,6 (1,80)	<b>-19,60% [-24,48; -14,72]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<b>Stosowane dawki miejscowych leków</b>				
średnia tygodniowa dawka TCS, g (SE)	15,0 (1,51)	25,1 (1,48)	<b>-10,10 g [-14,24; -5,96]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>

Różnice IS oznaczono czcionką **bold**. Skrót: SE-błąd standardowy; TCS-miejscowe kortykosteroidy

<sup>^</sup> Metoda najmniejszych kwadratów.

Analiza skuteczności dla populacji ITT z badania CAFE wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do nasilenia choroby i objawów.

#### Jakość życia

Tabela 19. Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.

Punkt końcowy	Dupilumab (N=107) n (%)	Placebo (N=108) n (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla OR	RD [95%CI]	Wartość p dla RD	NNT [95%CI]
<b>Skala DLQI</b>							
DLQI: 4-punktowa lub większa poprawa, [n/ liczba pacjentów z DLQI≥4 w badaniu początkowym, (%)]	85/97 (87,6%)	42/95 (44,2%)	<b>8,94 [4,32; 18,50]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>	<b>0,43 [0,31; 0,55]</b>	<b>p&lt;0,00001</b>	3 [2; 4]
<b>Skala HADS</b>							
HADS-A i HADS-D 8, [n/ liczba pacjentów z HADS-A/HADS-D≥8]	35/56 (62,5%)	22/60 (36,7%)	<b>2,88 [1,35; 6,12]</b>	<b>p=0,006</b>	<b>0,26 [0,08; 0,43]</b>	<b>p=0,004</b>	4 [3; 13]



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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## SKUTECZNOŚĆ DŁUGOOKRESOWA

### Populacja ogólna OLE

W otwartym badaniu NCT01949311 (OLE) odnotowano postępującą poprawę wyników EASI i NRS do 24 tygodnia badania, a obserwowana poprawa utrzymywała się do 148 tygodnia leczenia (data odcięcia danych grudzień 2018 r.). Jak wskazano w publikacji Thaci 2019, osiągnięte niskie poziomy wyników EASI i NRS odpowiadają odpowiednio brakowi lub bardzo łagodnym zmianom skórnym i świądowi.

Analogicznie, średni wynik skali POEM spadł gwałtownie do 12. tygodnia, po czym zaobserwowano trwałe utrzymanie odpowiedzi do 148 tygodnia badania.

W zakresie oceny jakości życia, prawie 90% pacjentów osiągnęło co najmniej 5-punktowe zmniejszenie wyników oceny DLQI do 12. tygodnia, przy czym również zaobserwowano utrzymanie tej poprawy do 148 tygodnia badania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### **SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**

W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników dot. badania Uchida 2019 z uwagi na brak danych w publikacji dot. wcześniejszego leczenia pacjentów. Wyniki pozostałych badań przedstawiono skrótowo poniżej.

Wnioski dot. skuteczności dupilumabu w warunkach praktyki klinicznej są zgodne z wynikami badań klinicznych 3 fazy.

*Amario-Hita 2019*

Po 24 tygodniach leczenia dupilumabem zaobserwowano redukcję parametru EASI o 79,3%, parametru SCORAD o 69,3%, parametru VAS o 69,9%, natomiast parametr DLQI zmniejszył się o 62,8%.

W 24 tygodniu badania jedynie 29 pacjentów z 66 stosowało miejscowe kortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny jako leczenie wspomagające. Stosowanie leków przeciwhistaminowych zmniejszyło się z 10 pacjentów do 7, natomiast przyjmowanie doustnych glikokortykosteroidów w 24 tygodniu badania konieczne było u 2 pacjentów spośród 5, którym przepisano to leczenie na początku badania.

**Tabela 26. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Amario-Hita 2019.**

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 70)	Wartość po 24 tygodniach (n = 70)
EASI, średnia	28,1	6,5 (-79,3%)
SCORAD, średnia	62,1	15 (-69,3%)
VAS, średnia	7,9	2,4 (-69,9%)
DLQI, średnia	13,2	4,9 (-62,8%)

*Ariens 2019*

Po 16 tygodniach leczenia średnia procentowa redukcja wyniku w skali EASI wyniosła 73%. W 16 tygodniu EASI-50, EASI-75 i EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio u 86%, 62% i 24% pacjentów. Odsetek pacjentów osiągających EASI  $\leq 7$  (łagodne AZS) w 16 tygodniu wynosił 71%. Tygodniowy średni wynik NRS istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowej.

Odnotowano istotny statystycznie spadek wyniku DLQI względem wartości początkowej, analogiczny spadek odnotowano dla wyniku POEM. Odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w podskali bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji EQ-5D-5L wzrósł od wartości początkowej (15% i 43%) do poziomu w 16. Tygodniu wynoszącego odpowiednio 48% i 70%.

W celu ustalenia, czy uzyskano istotną klinicznie odpowiedź, badano odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w co najmniej jednej z 3 kluczowych domen (EASI-75 lub NRS  $\geq 4$  punkt poprawy lub DLQI  $\geq 4$  punkt poprawy) po 16 tygodniach leczenia dupilumabem. U 129 pacjentów dostępne były dane obejmujące wszystkie wymienione wyniki po 16 tygodniach leczenia dupilumabem. Istotną klinicznie odpowiedź uzyskano u 89% pacjentów. U 11% nie uzyskano klinicznie istotnej poprawy w co najmniej jednej z kluczowych dziedzin.

**Tabela 27. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ariens 2019.**

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 138)		Wartość po 16 tygodniach (n = 136)	
EASI, mediana (IQR)	19,9 (13,6-28,3)	n=135	<b>4,0 (2,0-10,0)</b>	
EASI-50, n (%)	-		114 (85,7)	
EASI-75, n (%)	-		82 (61,7)	
EASI-90, n (%)	-		32 (24,1)	
EASI $\leq 7$ , n (%)	8 (5,9)		96 (70,6)	
Tygodniowy średni NRS, mediana (IQR)	7,0 (6,0-8,0)	n=137	<b>3,0 (1,0-5,0)</b>	
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali NRS	-		79 (57,2)	
DLQI, mediana (IQR)	12,5 (8,0-19,0)	n=136	<b>3,0 (2,0-6,0)</b>	n=135
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali DLQI	-		102 (77,9)	
POEM, mediana (IQR)	20,0 (16,0-23,0)	n=135	<b>7,0 (3,0-12,0)</b>	
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali POEM	-		119 (93,0)	
EQ-5D, odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w zakresie bólu/dyskomfortu, n (%)	20 (14,7)	n=136	63 (48,1)	n=131
EQ-5D, odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w zakresie lęku/depresji, n (%)	58 (42,6)	n=136	92 (70,2)	n=131

Wyniki IS oznaczono czcionką **bold**.

*de Wijs 2019*

Redukcja EASI w 16 tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych wynosiła 61%. Analogiczne zmiany dla POEM oraz NRS mierzonego dla ostatnich 24h i ostatnich 7 dni wynosiły odpowiednio: -53%, -41% oraz -57%. Redukcję w skali IGA do wartości 0 lub 1 osiągnęło 38% pacjentów.

**Tabela 28. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu de Wijs 2019.**

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 95)	Wartość po 16 tygodniach (n = 95)	Procentowa zmiana po 16 tygodniach (n = 95)
EASI, średnia (95%CI)	18,6 (16,0-21,4)	7,3 (5,4-10,0)	-61% (-71%; -46%)
POEM, średnia (95%CI)	21,4 (19,7-23,3)	10,1 (7,9-12,2)	-53% (-63%; -44%)
NRS (ostatnie 7 dni), średnia (95%CI)	7,4 (6,2-8,6)	4,4 (3,6-5,5)	-41% (-53%; -30%)
NRS (ostatnie 24 godziny), średnia (95%CI)	7,5 (6,1-8,9)	3,2 (2,2-4,3)	-57% (-99%; -23%)
DLQI, średnia (95%CI)	12,5 (10,5-14,5)	4,3 (2,8-5,9)	-66% (-75%; -47%)
IGA 0 lub 1, n (%)	0 (0)	36 (38)	38%

*Faiz 2019*

Mediana wyniku SCORAD po 3 miesiącach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza niż ta zmierzona w momencie rozpoczęcia badania. W przypadku parametrów EASI oraz DLQI, mediany wyników po 3 miesiącach leczenia również były istotnie statystycznie mniejsze niż te zmierzone w momencie rozpoczęcia badania.

Po trzech miesiącach leczenia 52,8% pacjentów uzyskało SCORAD 50, natomiast 16,6% pacjentów uzyskało SCORAD 75. W przypadku skali EASI, 72% pacjentów osiągnęło EASI 50 i 48,8% pacjentów osiągnęło EASI 75.

**Tabela 29. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Faiz 2019.**

Punkt końcowy	N (%)	Wartość początkowa	Wartość po 3 miesiącach
SCORAD, mediana (IQR)	163 (67,6)	56 (27,4)	<b>25 (21)</b>
EASI, mediana (IQR)	82 (34,0)	17,9 (15,4)	<b>4,1 (6,8)</b>
DLQI, mediana (IQR)	85 (35,3)	13 (11)	<b>4 (8)</b>
SCORAD, mediana procentowej zmiany (IQR)	163 (67,6)	-	-52,5 (44)
EASI, mediana procentowej zmiany (IQR)	82 (34,0)	-	-71,3 (41,3)
DLQI, średnia zmiana (SE)	85 (35,3)	-	-7,3 (0,8)
SCORAD 50, n (%)	163 (67,6)	-	86 (52,8)
SCORAD 75, n (%)	163 (67,6)	-	27 (16,6)
EASI 50, n (%)	82 (34,0)	-	59 (72)
EASI 75, n (%)	82 (34,0)	-	40 (48,8)

*Fargnoli 2019*

Odnotowano istotną statystycznie redukcję wyniku w skali EASI do 9,2 punktów po 16 tygodniach terapii dupilumabem. Po 16 tygodniach leczenia 87,2% pacjentów osiągnęło EASI-50. Analogiczne parametry EASI-75 oraz EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio 60,6% i 32,4% pacjentów po 16 tygodniach.

Średnia procentowa redukcja w skali NRS (domena swędzenia) wynosiła 69,5% po 16 tygodniach i była istotna statystycznie. Dla domeny snu analogiczna redukcja wynosiła 72,3% po 16 tygodniach i była istotna statystycznie.

Średnia procentowa redukcja wyniku skali DLQI była istotna statystycznie i wynosiła 69,1% po 16 tygodniach.

**Tabela 30. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Fargnoli 2019.**

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n=109)	Wartość po 4 tygodniach (n=109)	Wartość po 16 tygodniach (n=106)
EASI, średnia (SD)	33,3 (16,1)	15,3 (12,7)	<b>9,2 (10,2)</b>
EASI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	54,2%	72,5%

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n=109)	Wartość po 4 tygodniach (n=109)	Wartość po 16 tygodniach (n=106)
EASI 50, %	-	59,6	87,2
EASI 75, %	-	28,4	60,6
EASI 90, %	-	9,3	32,4
NRS (swędzenie), średnia (SD)	8,4 (1,3)	4,1 (2,3)	2,5 (2,6)
NRS (swędzenie), średnia redukcja od wartości początkowej	-	51,5%	<b>69,5%</b>
NRS (sen), średnia (SD)	6,9 (2,5)	3,3 (2,4)	1,9 (2,2)
NRS (sen), średnia redukcja od wartości początkowej	-	52,5%	<b>72,3%</b>
DLQI, średnia (SD)	17,6 (6,2)	8,3 (6,4)	5,4 (6,2)
DLQI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	52,9%	<b>69,1%</b>

Wyniki IS oznaczono czcionką **bold**.

### Olesen 2019

Średnia redukcja wyniku skali EASI względem wartości początkowych wynosiła 76,7% po trzech miesiącach. 90% pacjentów osiągnęło co najmniej EASI 50 po trzech miesiącach terapii. W przypadku EASI 75, został on osiągnięty u 63,3% pacjentów po 3 miesiącu leczenia. Średnia procentowa redukcja w skali VAS dotyczącej swędzenia wynosiła 67,5% po trzech miesiącach, natomiast dla skali VAS dotyczącej snu wynosiła 66,6%. Wyniki skali DLQI również znacząco zmalały po rozpoczęciu stosowania dupilumabu.

Tabela 31. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Olesen 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wartość po 1 miesiącu	p (wartość po 1 miesiącu vs wartość początkowa)	Wartość po 3 miesiącach	p (wartość po 3 miesiącach vs wartość początkowa)	p (wartość po 3 miesiącach vs wartość po 1 miesiącu)
EASI, średnia (SD)	27,3 (13,9), n=38	7,7 (7,6), n=34	<b>&lt;0,001</b>	5,9 (5,7), n=30	<b>&lt;0,001</b>	0,112
EASI, procentowa zmiana od wartości początkowej, % (SD)	-	72,4 (22,4)	-	76,7 (21,8)	-	-
EASI 50, % (n/N)	-	82,4 (28/34)	-	90,0 (27/30)	-	-
EASI 75, % (n/N)	-	58,8 (20/34)	-	63,3 (19/30)	-	-
EASI 90, % (n/N)	-	23,5 (8/34)	-	33,3 (10/30)	-	-
VAS (swędzenie), średnia (SD)	7,3 (2,3), n=35	2,4 (2,3), n=30	<b>&lt;0,001</b>	2,4 (2,5), n=26	<b>&lt;0,001</b>	0,836
VAS (sen), średnia (SD)	5,7 (3,2), n=35	1,2 (2,0), n=30	<b>&lt;0,001</b>	1,2 (2,2), n=25	<b>&lt;0,001</b>	0,606
DLQI, średnia (SD)	12,9 (5,0), n=18	5,5 (6,0), n=19	<b>&lt;0,001</b>	8,8 (8,3), n=13	<b>&lt;0,001</b>	0,385

Wyniki IS oznaczono czcionką **bold**.

### Ruiz-Vilaverde 2019

Po 52 tygodniach leczenia średni wynik skali SCORAD zmniejszył się z 59,4 punktów na początku badania do 10,5 punktu (82,3%), natomiast świąd mierzony skalą VAS zmniejszył się z 8,3 punktów do 2,1 punktu (74,7%). W tym samym okresie wynik skali DLQI zmniejszył się z 19 punktów do 2 (89,5%). Opisane efekty terapii obserwowane były już w 24 tygodniu badania w większej populacji chorych (n=28) i utrzymały się do 52 tygodnia.

**Tabela 32. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.**

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n=30)	Wartość po 52 tygodniach (n=12)	Zmiana po 52 tygodniach
SCORAD, średnia	59,4	10,5	-82,3%
VAS (świad), średnia	8,3	2,1	-74,7%
DLQI, średnia	19	2	-89,5%

**Wang 2019**

23 (30%) osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, 43 (56%) osiągnęło częściową ale stabilną odpowiedź, a 11 (14%) nie doświadczyło odpowiedzi na leczenie lub doświadczyło zaostrzenia choroby.

**Tabela 33. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Wang 2019.**

Odpowiedź na leczenia dupilumabem	n (%)
Całkowita odpowiedź	23 (30)
Częściowa odpowiedź	43 (56)
Brak odpowiedzi	7 (9)
Zaostrzenie choroby	4 (5)

**3.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa****Populacja ogólna z badania CAFE**

W analizie wzięto pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 2% pacjentów w dowolnym ramieniu badania.

**Tabela 34. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo.**

Zdarzenie	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	OR [95%CI]	Wartość p	RD [95%CI]	Wartość p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	77 (72,0%)	75 (69,4%)	1,13 [0,63; 2,03]	p=0,69	0,03 [-0,10; 0,15]	p=0,68	na
<b>Maksymalna intensywność zdarzeń niepożądanych*</b>							
- Łagodne	42 (39,3%)	28 (25,9%)	<b>1,85 [1,03; 3,30]</b>	<b>p=0,04</b>	<b>0,13 [0,01; 0,26]</b>	<b>p=0,04</b>	7 [3; 100]
- Umiarkowane	30 (28,0%)	37 (34,3%)	0,75 [0,42; 1,33]	p=0,33	-0,06 [-0,19; 0,06]	p=0,32	na
- Ciężkie	5 (4,7%)	10 (9,3%)	0,48 [0,16; 1,46]	p=0,19	-0,05 [-0,11; 0,02]	p=0,18	na
<b>Zdarzenia niepożądane związane z lekiem</b>	36 (33,6%)	20 (18,5%)	<b>2,23 [1,19; 4,19]</b>	<b>p=0,01</b>	<b>0,15 [0,04; 0,27]</b>	<b>p=0,01</b>	<b>6 [3; 25]</b>
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0	1 (0,9%)	0,33 [0,01; 8,27]	p=0,50	-0,01 [-0,03; 0,02]	p=0,47	na
Zgon	0	0	-	-	-	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1,01 [0,14; 7,30]	p=0,99	0,00 [-0,04; 0,04]	p=0,99	na
Poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem	0	0	-	-	-	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0	0	-	-	-	-	-
<b>Zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 2% pacjentów w dowolnym ramieniu badania</b>							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	49 (45,8%)	44 (40,7%)	1,23 [0,72; 2,11]	ns	0,05 [-0,08; 0,18]	ns	na



Zdarzenie	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	OR [95%CI]	Wartość p	RD [95%CI]	Wartość p	NNH [95%CI]
- Zapalenie nosogardła	22 (20,6%)	18 (16,7%)	-	-	-	-	-
- Zapalenie spojówek	12 (11,2%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
- Opryszczka ustna	3 (2,8%)	0	-	-	-	-	-
- Zapalenie gardła	1 (0,9%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
- Opryszczka pospolita	1 (0,9%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	22 (20,6%)	21 (19,4%)	1,07 [0,55; 2,09]	ns	0,01 [-0,10; 0,12]	ns	na
- Atopowe zapalenie skóry	8 (7,5%)	16 (14,8%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia oka	21 (19,6%)	15 (13,9%)	1,51 [0,73; 3,12]	ns	0,06 [-0,04; 0,16]	ns	na
- Alergiczne zapalenie spojówek	16 (15,0%)	7 (6,5%)	-	-	-	-	-
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9 (8,4%)	12 (11,1%)	0,73 [0,30; 1,82]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
- Zmęczenie	4 (3,7%)	1 (0,9%)	-	-	-	-	-
- Obrzęk obwodowy	0	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	14 (13,1%)	12 (11,1%)	1,20 [0,53; 2,74]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
- Ból głowy	10 (9,3%)	9 (8,3%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	14 (13,1%)	14 (13,0%)	1,01 [0,46; 2,24]	ns	0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na
- Alergiczny nieżyt nosa	7 (6,5%)	1 (0,9%)	-	-	-	-	-
- Kaszel	4 (3,7%)	1 (0,9%)	-	-	-	-	-
- Ból w jamie ustnej i gardle	3 (2,8%)	2 (1,9%)	-	-	-	-	-
- Katar	0	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
- Astma	1 (0,9%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	9 (8,4%)	16 (14,8%)	0,53 [0,22; 1,25]	ns	-0,06 [-0,15; 0,02]	ns	na
- Biegunka	3 (2,8%)	2 (1,9%)	-	-	-	-	-
- Ból brzucha	0	4 (3,7%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąicznej	4 (3,7%)	12 (11,1%)	<b>0,31</b> <b>[0,10; 1,00]</b>	<b>p=0,049</b>	<b>-0,07</b> <b>[-0,14;- 0,004]</b>	<b>p=0,04</b>	na
- Ból pleców	1 (0,9%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	4 (3,7%)	1 (0,9%)	4,16 [0,46;37,80]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 (3,7%)	4 (3,7%)	1,01 [0,25; 4,15]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
- Limfadenopatia	2 (1,9%)	4 (3,7%)	-	-	-	-	-
Infekcje skóry (rozstrzygnięte, wyłączając infekcje opryszczkowe)	2 (1,9%)	9 (8,3%)	<b>0,21</b> <b>[0,04; 0,99]</b>	<b>p=0,049</b>	<b>-0,06</b> <b>[-0,12;- 0,01]</b>	<b>p=0,03</b>	na
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami*	4 (3,7%)	7 (6,5%)	0,56 [0,16; 1,97]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
Zaburzenia układu immunologicznego*	1 (0,9%)	3 (2,8%)	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na

Zdarzenie	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	OR [95%CI]	Wartość p	RD [95%CI]	Wartość p	NNH [95%CI]
Nieprawidłowe wyniki badań*	5 (4,7%)	1 (0,9%)	5,25 [0,60;45,67]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
Zaburzenia psychiczne*	3 (2,8%)	3 (2,8%)	1,01 [0,20; 5,12]	ns	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)*	3 (2,8%)	1 (0,9%)	3,09 [0,32; 5,70]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zapalenie spojówek pojawiające się w trakcie leczenia	30 (28,0%)	12 (11,1%)	<b>3,12 [1,50; 6,49]</b>	<b>p=0,002</b>	<b>0,17 [0,07; 0,27]</b>	<b>p=0,001</b>	5 [3; 14]
- Zapalenie spojówek	12 (11,2%)	3 (2,8%)	-	-	-	-	-
- Alergiczne zapalenie spojówek	16 (15,0%)	7 (6,5%)	-	-	-	-	-

\* dane zaczerpnięte z dokumentu CAFE CSR (clinical study report)

Nie odnotowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, poważnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo:

- łagodnych zdarzeń niepożądanych (dupilumab: 39,3%, placebo: 25,9%),
- zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem (dupilumab: 33,6%, placebo: 18,5%).

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania w grupie dupilumabu i placebo:

- zdarzeń niepożądanych łącznie,
- umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych powodujących trwałe przerwanie leczenia,
- poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dla kategorii MedDRA raportowanych w badaniu CAFE:

- częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dupilumabu (3,7%) w porównaniu do częstości (11,1%) występowania tych zdarzeń w grupie placebo,
- częstość występowania infekcji skórnych (rozstrzygniętych, wyłączając infekcje opryszczkowe) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dupilumabu (1,9%) w porównaniu do częstości (8,3%) występowania tych zdarzeń w grupie placebo,
- częstość występowania zapalenia spojówek pojawiającego się w trakcie leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie dupilumabu (28,0%) niż w grupie placebo (11,1%).

Częstości występowania pozostałych kategorii MedDRA zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu nie były statystycznie istotne.




XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXXXX	XXXX	XXXXXX	XXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	X	XXXX	XXXX	X	XXXX	XXXX	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	XXXX	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXX	XXXXXX	XXXXXX	X	X	X	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	X	XXXX	X	X
XXXX	X	XXXX	X	X	X	X	X


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## BEZPIECZEŃSTWO DŁUGOOKRESOWE

### Populacja ogólna OLE

W otwartym badaniu NCT01949311 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli, zapalenie spojówek, atopowe zapalenie skóry, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, opryszczka jamy ustnej i reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie te zdarzenia zaobserwowano wcześniej w badaniach dupilumabu i nie wykryto nowych zagrożeń podczas długotrwałego leczenia dupilumabem.

Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowany o ekspozycję był niższy w porównaniu z pacjentami w badaniu CHRONOS.

Wskaźnik częstości występowania zapalenia spojówek skorygowany o ekspozycję był o około 50% niższy niż obserwowany w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co tydzień w badaniu CHRONOS i nieco wyższy niż ten obserwowany w grupie placebo tego badania. Większość przypadków zapalenia spojówek miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a większość pacjentów nie przerywała leczenia z powodu wystąpienia tego zdarzenia. Ponad 85% tych zdarzeń ustąpiło po standardowym leczeniu, bez przerywania leczenia dupilumabem. 26 (1,0%) pacjentów miało ciężkie zapalenie spojówek, z których 14 ostatecznie zaprzestało stosowania badanego leku. Spośród 26 przypadków ciężkiego zapalenia spojówek badacz uznał tylko 1 za związany z przyjmowanym leczeniem. Ogólnie dupilumab był dobrze tolerowany z małą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## BEZPIECZEŃSTWO PRAKTYCZNE

Wnioski dot. bezpieczeństwa dupilumabu w warunkach praktyki klinicznej są generalnie zgodne z wynikami badań klinicznych 3 fazy.

### *Amario-Hita 2019*

Profil bezpieczeństwa był korzystny, zgłoszono 6 przypadków łagodnego zapalenia spojówek, które ustąpiły bez odstawienia dupilumabu, wszystkie u pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek w wywiadzie. Nie zgłoszono żadnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

### *Ariens 2019*

Dwóch pacjentów przerwało leczenie dupilumabem w 16-tygodniowym okresie obserwacji:

- U jednego pacjenta z historią wyraźnego zwyrodnienia brzeżnego obu oczu i niedowidzenia lewego oka rozwinęło się zapalenie spojówek obu oczu podczas leczenia dupilumabem. Leczenie dupilumabem zostało przerwane po 12 tygodniach u tego pacjenta.
- U innego pacjenta z atopowym zapaleniem rogówki i spojówek w wywiadzie wystąpiło przekrwienie spojówki z dolegliwościami wzrokowymi. Badanie okulistyczne wykazało postępującą zwyrodnienie brzeżne lewego oka. Ponieważ nie można było wykluczyć udziału dupilumabu w rozwoju tego zaburzenia, leczenie dupilumabem przerwano po 12 tygodniach.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia dupilumabem były podrażnienie oka u 34 pacjentów (25%) (w tym objawy suchości oczu, swędzenia i łzawienia) i zapalenie spojówek u 47 pacjentów (34%) (objawy i oznaki, w tym przekrwienie spojówki). Spośród 47 pacjentów, u których rozwija się zapalenie spojówek podczas leczenia dupilumabem, 20 pacjentów (15%) miało łagodne zapalenie, a 27 pacjentów (20%) miało zapalenie spojówek od umiarkowanego do ciężkiego. Inne stosunkowo często zgłaszane działania niepożądane obejmowały ból głowy u 14 pacjentów (10%), reakcję w miejscu wstrzyknięcia u 7 pacjentów (5%) i dolegliwości żołądkowo-jelitowe u 7 pacjentów (5%).

### *de Wijs 2019*

59 (62%) pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane związane z oczami, włączając zaczerwienienie, swędzenie, pieczenie, łzawienie czy uczucie ciała obcego. U 9 pacjentów zdiagnozowano alergiczne zapalenie spojówek, u 2 zapalenie powiek i u kolejnych 2 zespół suchego oka. Dodatkowo, 12 epizodów reaktywacji wirusa opryszczki zgłoszono u 8 (8%) pacjentów, z nawracającymi zakażeniami podczas obserwacji u 3 pacjentów. Nie stwierdzono klinicznie znaczących zmian wartości laboratoryjnych w przypadku korzystania z innych leków ogólnoustrojowych.

5 pacjentów przerwało leczenie dupilumabem: jeden z powodu mono-artretyzmu w prawej kostce, który rozpoczął się kilka dni po pierwszym podaniu leku, czterej z powodu braku odpowiedzi na leczenie odpowiednio po 9, 15, 17 i 18 tygodniach terapii.

### *Faiz 2019*

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 171 z 241 (71%) pacjentów. W porównaniu do wyników badań klinicznych, w niniejszym badaniu zaobserwowano wysoki odsetek zapalenia spojówek (38,2%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych nie miała podłoża wirusowego lub bakteryjnego, a ich przyczyny pozostały nieznane. Występowanie lub nawrót zapalenia spojówek podczas leczenia dupilumabem było istotnie związane z historią medyczną wcześniejszego atopowego zapalenia spojówek. Częstość występowania eozynofilii w badaniu Faiz 2019 również była większa niż w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabem w populacji dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Podobnie jak w przypadku zapalenia spojówek, występowanie eozynofilii związane było z

historią eozynofilii, astmy oraz alergicznego nieżytu nosa. 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z eozynofilią.

#### *Fargnoli 2019*

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 19,2% (21/109) pacjentów i wszystkie miały łagodne nasilenie. Zapalenie spojówek było najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u 12/109 pacjentów (11%), a następnie bóle stawów (2), ból głowy (2), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (2), zmęczenie (1), zapalenie mieszków włosowych (1) i krwawienie z odbytu, prowadzące do przerwania leczenia (1).

#### *Olesen 2019*

7 pacjentów (18,4%) zgłosiło zapalenie spojówek w trakcie badania, z czego 3 pacjentów miało historię zapalenia spojówek przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Żaden z tych przypadków nie doprowadził do przerwania stosowanej terapii. Dwoje pacjentów (4,7%) przerwało leczenie: jedna pacjentka z powodu ciąży, oraz jeden pacjent z powodu ostrej gorączki w pierwszych tygodniach leczenia.

#### *Ruiz-Vilaverde 2019*

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były zapalenie spojówek (5; 16,6%). Wszystkie przypadki były przemijające i nie wymagały odstawienia leczenia. Inne zgłaszane zdarzenia niepożądane to zapalenie warg, łagodne zaostrzenie choroby, ginekomastia i owrzodzenia, wszystkie przejściowe i leczone bez odstawienia dupilumabu.

#### *Wang 2019*

Zdarzenia niepożądane były raportowane przez 20 pacjentów (26%). Większość zdarzeń stanowiły suchość oczu (8), zapalenie spojówek (6) lub zapalenie rogówki (3). Zdarzenia te ustąpiły po zastosowaniu odpowiednich środków leczniczych. 18 pacjentów przerwało leczenie dupilumabem z powodów innych niż kompletna remisja choroby: zdarzenia niepożądane (6), brak minimalnej poprawy objawów choroby (9), problemy z ubezpieczeniem (2) oraz śmierć z powodów niezwiązanych z leczeniem (1).

### 3.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 3.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

##### Opracowania wtórne

W wyniku weryfikacji i aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy analitycy Agencji odnaleźli dwa opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 36. Opracowania wtórne zidentyfikowane przez analityków Agencji**

Badanie	Metodyka	Komentarz
<b>Barbarot 2020</b> Źródło finansowania: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Publikacja stanowi analizę post hoc danych z czterech randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy 3 w grupach równoległych, w których oceniano leczenie dupilumabem u dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Uwzględnione dowody – 4 RCT: LIBERTY AD SOLO 1 [NCT02277743], LIBERTY AD SOLO 2 [NCT02277769], LIBERTY AD CAFE [NCT02755649] i LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986] Interwencje: pacjenci biorący udział w tych badaniach otrzymywali <ul style="list-style-type: none"> <li>• dupilumab w monoterapii (300 mg tygodniowo [qw] lub co 2 tygodnie [q2w]; LIBERTY AD SOLO 1 [NCT02277743] i LIBERTY AD SOLO 2 [NCT02277769], dane zebrane w tej analizie) (33) lub</li> <li>• dupilumab ze równoczesnym stosowaniem mGKS (300 mg qw lub q2w; LIBERTY AD CAFE [NCT02755649] (34) i LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986])</li> </ul> Liczba pacjentów: 2444 osoby	Podobnie jak przeglądy włączone do analizy przez wnioskodawcę opracowanie dotyczy szerszej populacji pacjentów pod kątem nasilenia AZS. Poza badaniami włączonymi do analizy klinicznej wnioskodawcy (tj. CAFE i CHRONOS), opracowanie uwzględnia badania dot. stosowania dupilumabu w monoterapii i we wcześniejszej linii leczenia niż aktualnie oceniana (SOLO1, SOLO2)
<b>Drucker 2020</b> Źródło finansowania: bd	Przegląd dotyczy oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa ogólnoustrojowych terapii immunomodulujących u dorosłych i dzieci z AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Uwzględnione dowody - 39 RCT, w tym badania dot. dupilumabu: Beck 2014, Simpson 2016 (SOLO1), Simpson 2016 (SOLO2), Thaci 2015,	Przegląd obejmuje znacznie szerszą populację pacjentów pod kątem nasilenia AZS, ale także wieku pacjentów (uwzględnia chorych poniżej 18 r.ż.)

Badanie	Metodyka	Komentarz
	Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2018, Blauvelt 2018, Guttman-Yassky 2019, Paller 2019, Simpson 2020 Interwencje: ogólnoustrojowe terapie immunomodulujące w monoterapii lub w połączeniu z terapiami miejscowymi, łącznie 20 różnych terapii: abrocetynyb, baricytyn b, dupilumab, fevipirant, GBR 830, lebrikizumab, nemolizumab, tezapelumab, tralokinumab, ustekinumab, ZPL3893787, stosowanych w różnych schematach dawkowania. Liczba pacjentów: 6360 osób	Poza badaniami włączonymi do analizy klinicznej wnioskodawcy (tj. CAFE i CHRONOS), opracowanie uwzględniła badania dot. stosowania dupilumabu w monoterapii i we wcześniejszej linii leczenia niż aktualnie oceniana (SOLO1, SOLO2), a także badania z wcześniejszych etapów prób klinicznych (I i II faza)

### Barbarot 2020

Średnie wyniki szacowane metodą najmniejszych kwadratów (LS) dla globalnego SCORAD i o-SCORAD zmniejszyły się w czasie we wszystkich grupach leczenia, ze średnimi wartościami znacznie niższymi w przypadku dupilumabu w porównaniu z grupą kontrolną w każdym badaniu, już w pierwszym mierzonym punkcie czasowym (Tydzień 1). Odsetek pacjentów osiągających SCORAD-50 był większy w przypadku dupilumabu w porównaniu z grupą kontrolną w każdym badaniu, przy czym znacznie większy odsetek obserwowano w przypadku stosowania dupilumabu już w 1. tygodniu (monoterapia), 2. tygodniu (CHRONOS) i 4. tygodniu (CAFE), przy czym ostatnie z wymienionych badań obejmowało populację z cięższą chorobą, nie reagującą, nietolerującą lub przeciwwskazaną do stosowania cyklosporyny A. Spośród wszystkich pacjentów leczonych dupilumabem co 2 tygodnie we wszystkich badaniach, 95,7% osiągnęło klinicznie istotną zmianę w przypadku SCORAD (poprawa > 8,7 punktu) i 79,9% w przypadku o-SCORAD (poprawa > 8,2 punktu).

### Wykres 6. Zmiana wyników w odniesieniu do SCORAD w badaniach analizowanych w Barbarot 2020

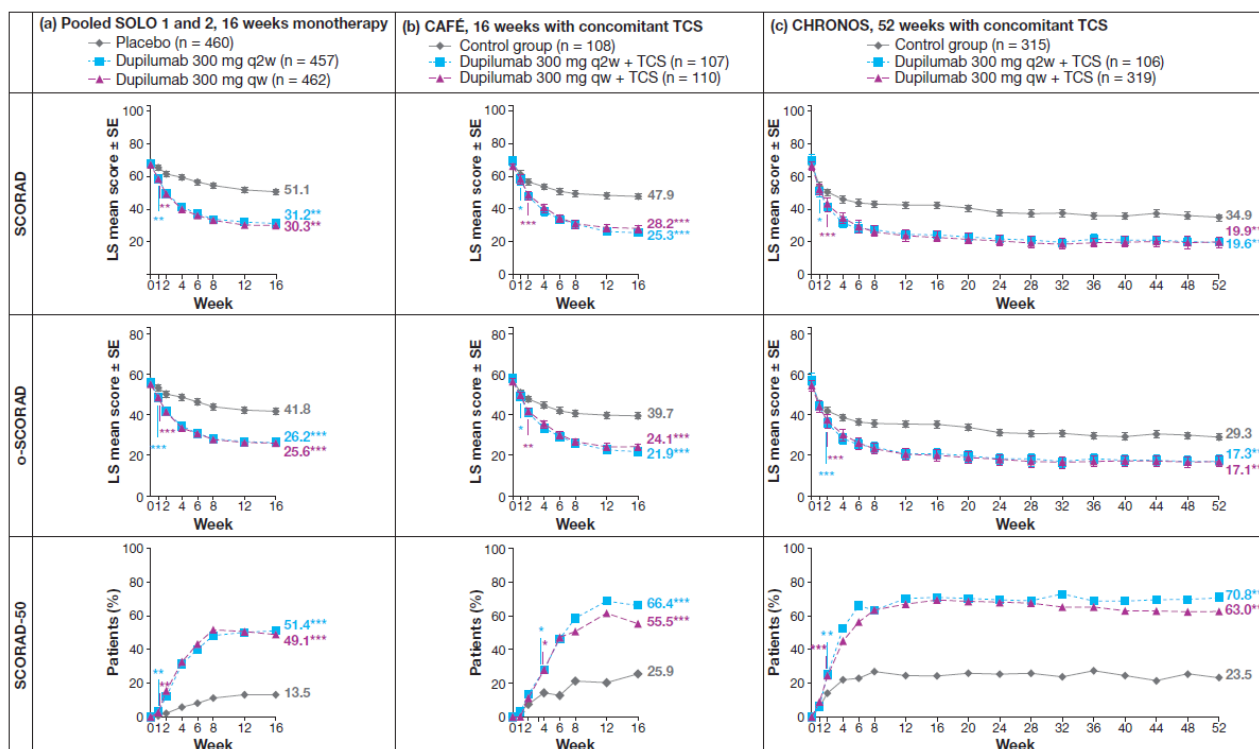


Figure 1. LS mean total SCORAD score (score range 0–103), o-SCORAD (score range 0–83) and SCORAD-50 over time: (a) SOLO 1 and 2 (pooled data), 16-week monotherapy; (b) CAFÉ, 16 weeks with concomitant TCS; (c) CHRONOS, 52 weeks with concomitant TCS. \* $p < .05$  vs. placebo/control; \*\* $p < .01$  vs. placebo/control; \*\*\* $p < .0001$  vs. placebo/control. LS: least squares; o-SCORAD: objective SCORing Atopic Dermatitis; qw: weekly; q2w: every 2 weeks; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCORAD-50:  $\geq 50\%$  reduction from baseline in SCORing Atopic Dermatitis; SE: standard error; TCS: topical corticosteroids.

Źródło: Barbarot 2020

Biorąc pod uwagę poszczególne składowe, leczenie dupilumabem przyniosło statystycznie istotną poprawę mierzoną stopniem zaawansowania choroby (SCORAD część A), nasileniem objawów (część B i poszczególne objawy) oraz nasileniem objawów (część C i poszczególne objawy świądu i utraty snu) w porównaniu z grupą kontrolną w każdym badaniu. Te istotne różnice zaobserwowano już w pierwszym zmierzonym punkcie czasowym (tydzień 1) dla większości składowych i nadal ulegały poprawie lub utrzymywały się do końca leczenia (16 lub 52 tygodnie). Jeśli chodzi o objawy, 54,5%, 75,7% i 72,7% pacjentów miało świąd łagodny lub brak świądu,



a 66,3%, 85,0% i 73,5% pacjentów raportowało łagodną utratę snu lub jej brak pod koniec leczenia odpowiednio w SOLO, CAFE i CHRONOS.

Odsetek pacjentów w każdej kategorii nasilenia SCORAD zmieniał się w czasie, z większym przesunięciem z choroby „ciężkiej” lub „umiarkowanej” na początku badania do choroby „łagodnej” lub „wyróżnionej” po zakończeniu leczenia dupilumabem w porównaniu z grupą kontrolną (ryc.4) . U większości pacjentów w grupach kontrolnych punktacja odpowiadała chorobie „ciężkiej” pod koniec leczenia. Natomiast większość pacjentów leczonych dupilumabem miała pod koniec leczenia wyniki odpowiadające „czystej” lub „łagodnej” chorobie w CAFE i CHRONOS oraz „czystej”, „łagodnej” lub „umiarkowanej” chorobie w SOLO.

Ogólnie dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Zapalenie spojówek i odczyn w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, występowały częściej w grupach leczonych dupilumabem we wszystkich badaniach, natomiast zaostrzenia AZS i infekcje skóry występowały częściej u pacjentów z grup kontrolnych.

#### *Drucker 2020*

Dupilumab 300 mg co 2 tygodnie (zatwierdzona dawka dla dorosłych) był lepszy od placebo w odniesieniu do zmiany wyniku EASI (średnia różnica, 11,3-punktowe zmniejszenie; 95% CrI, 9,7-13,1 [ocena GRADE: wysoka pewność]).

Azatiopryna, cyklosporyna w niższych dawkach, cyklosporyna w wyższych dawkach, metotreksat i dupilumab przyniosły umiarkowane lub duże korzyści w porównaniu z placebo w zmianie objawów klinicznych. Cyklosporyna w wyższych dawkach (SMD, -1,1; 95% CI, -1,7 do -0,5 [mała pewność]) i dupilumab (SMD, -0,9; 95% CI, -1,0 do -0,8 [duża pewność]) były podobnie skuteczne w porównaniu z placebo w usuwaniu objawów klinicznych AZS i mogą mieć przewagę nad metotreksatem (SMD, -0,6; 95% CI, -1,1 do 0,0 [mała pewność]) i azatiopryną (SMD, -0,4; 95% CI, -0,8 do -0,1 [niska pewność]). Wyższe dawki cyklosporyny mogą wiązać się z poprawą objawów klinicznych w porównaniu z azatiopryną (SMD, -0,6; 95% CI, -1,2 do 0,0 [mała pewność]) i metotreksatem (SMD, -0,5; 95% CI, -1,1 do 0,0 [mała pewność]), z podobną poprawą do dupilumabu (SMD, -0,2; 95% CI, -0,8 do 0,4 [mała pewność]).

Dupilumab 300 mg co 2 tygodnie (średnia różnica, -7,5; 95% CI, -8,5 do -6,4 [duża pewność]) i badane leki abrocytynib 100 mg dziennie (średnia różnica -7,6; 95% CI, -11,6 do -3,6 [niska pewność]) i 200 mg na dobę (średnia różnica, -11,3; 95% CI, -15,0 do -7,5 [mała pewność]) i upadacytynib, 15 mg na dobę (średnia różnica, -7,0; 95% CI, -11,4 do -2,6 [mała pewność]) i 30 mg na dobę (średnia różnica, -10,7; 95% CI, -15,1 do -6,3 [mała pewność]) były związane z klinicznie istotną poprawą wyniku POEM w porównaniu z placebo.

Dupilumab, 300 mg co 2 tygodnie (średnia różnica, -4,8; 95% CI, -5,8 do -3,7 [wysoka pewność]) i abrocytynib, 100 mg dziennie (średnia różnica -5,2; 95% CI, -9,3 do -1,1 [niska pewność]) i 200 mg na dobę (średnia różnica -4,9; 95% CI, -8,8 do -1,0 [mała pewność]) były związane z klinicznie istotnymi różnicami w punktacji DLQI w porównaniu z placebo.

Azatiopryna podawana zgodnie z poziomami metylotransferazy tiopuryny była związana z klinicznie znaczącą poprawą wyniku DLQI w porównaniu z placebo, ale poprawa ta była oparta na dowodach o niskiej pewności z powodu nieprecyzyjności (średnia różnica SMD, -3,4; 95% CI, -7,1 do 0,2). Porównania między cyklosporyną, dupilumabem, metotreksatem i azatiopryną w zakresie poprawy jakości życia były nieprecyzyjne. W zakresie zmiany nasilenia świądu, stosowanie cyklosporyny, 5 mg / kg dziennie (SMD, -0,8; 95% CrI, -1,7 do 0,1 [bardzo mała pewność]) i dupilumabu, 300 mg co 2 tygodnie (SMD, -0,8 ; 95% CrI, od -1,0 do -0,7 [duża pewność]) było związane z poprawą swędzenia w porównaniu z placebo. Porównania cyklosporyny, dupilumabu, metotreksatu i azatiopryny w odniesieniu do SMD dla świądu były nieprecyzyjne.

Biorąc pod uwagę niski odsetek zdarzeń niepożądanych, wiarygodne, możliwe do interpretacji szacunki dla względnego bezpieczeństwa, nie są możliwe. W wielu badaniach odnotowano 0 zdarzeń dla 1 lub więcej zabiegów, co generuje wyniki, których nie można oszacować lub wyniki z dużą niepewnością.

#### Badania dot. skuteczności praktycznej

W wyniku weryfikacji i aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy analitycy Agencji odnaleźli 7 badań dot. skuteczności praktycznej opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37. Badania skuteczności praktycznej zidentyfikowane przez analityków Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Bosma 2020</b>	<p>Obserwacyjne prospektywne badanie kohortowe</p> <p>Cel: zbadanie cech pacjentów z AZS, aspektów leczenia, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dupilumabem.</p> <p>Czas obserwacji: 84 tyg.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone konwencjonalne ogólnoustrojowe leczenie immunomodulacyjne w zwięzającym się schemacie i miejscowa terapia (np. kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny).</p>	<p>W badaniu wzięło udział 221 pacjentów z AZS, z czego jedynie 28 (12.7%) stanowiły osoby dorosłe.</p> <p>Wszyscy pacjenci spełniali krajowe kryteria dla dupilumabu określone przez Holenderskie Towarzystwo Dermatologiczne, które przewidują co najmniej 4-miesięczny epizod leczenia z 1 lub więcej konwencjonalnymi terapiami ogólnoustrojowymi w odpowiedniej dawce</p> <p>Wcześniejsze leczenie: cyklosporyna - 89,1% pacjentów, azatiopryna - 20,8%, metotreksat - 46,6%, mykofenolan mofetylu - 33,9%, systemowe kortykosteroidy - 61,5%, inne leki - 10,9%, dupilumab - 4,1%</p>	<p>Pomiary zgłaszane przez badacza obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki zmiany nasilenia choroby: EASI, IGA</li> </ul> <p>Pacjenci zgłaszali następujące PROM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NRS (szczytowy świąd w NRS po 24 godzinach, średni świąd w NRS w ciągu ostatnich 7 dni), POEM i DLQI.</li> </ul>
<b>Ferrucci 2020</b>	<p>Retrospektywny przegląd kart pacjentów z ciężką postacią AZS leczonych dupilumabem w ośrodku we Włoszech.</p> <p>Cel: zidentyfikowanie możliwych predyktorów odpowiedzi na dupilumab i oceny odpowiedzi klinicznej na ten lek pod względem poprawy jakości życia i nasilenia choroby.</p> <p>Czas obserwacji 16 tyg.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>Leczenie wspomagające: tradycyjne leki immunosupresyjne (np. CsA, azatiopryna, metotreksat) odstawiono co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dupilumabem u wszystkich pacjentów, podczas gdy ogólnoustrojowe kortykosteroidy utrzymywano u mniejszości pacjentów, stopniowo zmniejszając się i wycofując w ciągu 2 tygodni. Dozwolone było jednoczesne miejscowe stosowanie kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 117 pacjentów.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami Włoskiej Agencji Leków (AIFA) rekomendacje dla przepisywania dupilumabu wskazywały następujące kryteria włączenia: (i) wiek 18 lat; (ii) ciężka choroba określona przez wyjściowy wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku EASI<math>\geq</math>24; (iii) niewystarczająca odpowiedź / nietolerancja na CsA lub niewskazanie medyczne leczenia CsA.</p> <p>Z badania wyłączono pacjentów z udokumentowanymi chorobami psychicznymi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie choroby oceniano za pomocą wskaźników EASI, POEM, HADS, NRS-swędzenie, VAS-sen i DLQI.</li> </ul>
<b>Jang 2020</b>	<p>Retrospektywny przegląd kart pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (EASI<math>&gt;</math>16) leczonych dupilumabem w ośrodku w Korei.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w populacji koreańskiej</p> <p>Czas obserwacji: 16 tyg.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>Leczenie wspomagające: podstawowym schematem leczenia było leczenie samym dupilumabem. Jeśli pacjenci byli leczeni układowo steroidami lub cyklosporyną przed rozpoczęciem leczenia dupilumabem, leczenie systemowe było kontynuowane, aby zapobiec nawrotom. W przypadku poprawy stopniowo zmniejszano, a w niektórych przypadkach przerywano leczenie towarzyszące.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 101 dorosłych pacjentów.</p> <p>Wcześniejsze leczenie: systemowe kortykosteroidy - 65.35% pacjentów, immunosupresanty - 72.28% (w tym: cyklosporyna - 82.43%, metotreksat - 12.16%, mykofenolan mofetylu - 2.70%, azatiopryna - 1.35%), fototerapia - 9.90%, medycyna orientalna - 42.57%, środki ludowe - 5.94%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie choroby oceniano za pomocą EASI, NRS, POEM, i DLQI.</li> <li>parametry laboratoryjne</li> </ul>
<b>Jo 2020</b>	<p>Retrospektywny przegląd kart pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (IGA<math>\geq</math>3) leczonych dupilumabem w ośrodku w Kanadzie.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w praktyce klinicznej oraz omówienie wszelkich różnic w wynikach między badaniami klinicznymi a rzeczywistymi wynikami.</p> <p>Czas obserwacji: 16 tyg.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 93 dorosłych pacjentów.</p> <p>Wcześniejsze leczenie: fototerapia - 46% pacjentów, systemowe kortykosteroidy -41%, metotreksat - 60%, cyklosporyna - 29%, azatiopryna - 24%, mykofenolan mofetylu - 23%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędownym mierzonym wynikiem oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA 0/1 (czysty / prawie</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: wszystkim pacjentom zezwolono na stosowanie miejscowych terapii, a 16 pacjentów (17%) stosowało nakładające się leczenie systemowe. W większości przypadków nakładającego się leczenia systemowego (15/16, 94%) terapię systemową rozpoczynano przed dupilumabem i stopniowo zmniejszano wraz z rozpoczęciem leczenia dupilumabem.	U 66% (61/93) pacjentów nie powiodły się co najmniej 2 linie leczenia, a u 38% (35/93) nie powiodły się co najmniej 3 terapie nie-miejscowe (leki ogólnoustrojowe lub fototerapia). Średnio u pacjentów nie powiodło się $2,23 \pm 1,34$ terapii nie-miejscowych (leki ogólnoustrojowe lub fototerapia) przed dupilumabem.	czysty) w tygodniu 16.
<b>Napolitano 2020</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w praktyce klinicznej u pacjentów w wieku podeszłym. Czas obserwacji: 16 tyg. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: bd	W badaniu wzięło udział 30 dorosłych ( $\geq 65$ r.ż.) pacjentów. Wcześniejsze leczenie: większość pacjentów była wcześniej leczona doustnymi kortykosteroidami (36,6%), CsA (23,3%) lub fototerapią ultrafioletem B (23,3%). CsA była przeciwwskazana u 72,7% pacjentów z powodu chorób współistniejących (zwłaszcza nadciśnienia tętniczego) i / lub interakcji z innymi lekami (zwłaszcza statynami).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie choroby oceniano za pomocą EASI, VAS dla świądu, DLQI.</li> </ul>
<b>Quint 2020</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w 5 ośrodkach w Austrii. Cel: ocena skuteczności i skutków ubocznych leczenia dupilumabem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (IGA 3 lub 4) w warunkach rzeczywistej praktyki. Czas obserwacji: 52 tyg. Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: jednoczesne miejscowe leczenie kortykosteroidami (TCS) i (lub) inhibitorami kalcyneuryny (TCI) było kontynuowane zgodnie z decyzją badaczy podczas zaostrzeń i nie było specjalnie monitorowane. Poproszono pacjentów o codzienną pielęgnację skóry za pomocą środków nawilżających. W przypadku wcześniejszych nieskutecznych terapii systemowych stosowano okres wymywania zgodnie z połową czasu trwania terapii odpowiedniego leku. Dlatego żaden z tych pacjentów nie otrzymywał jednocześnie immunosupresyjnego leczenia systemowego lub fototerapii.	W badaniu wzięło udział 94 dorosłych pacjentów. Wcześniejsze leczenie: leczenie miejscowe (Calcineurin Inhibitors, Corticosteroids) stosowało 100% pacjentów, terapie systemowe - 100%, fototerapię (NB UVB/PUVA) - 64.9%, cyklosporynę A - 36.2%, metotreksat - 15.9%, azatioprynę - 8.5%, inne (IVIg, omalizumab, rytuksymab - 27.6%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie choroby oceniano za pomocą IGA, EASI, SCORAD i BSA</li> <li>Parametry laboratoryjne</li> </ul>
<b>Uchida 2020</b>	Badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry w populacji japońskiej Czas obserwacji: 1 rok Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Leczenie wspomagające: miejscowe kortykosteroidy i/lub takrolimus.	W badaniu wzięło udział łącznie 22 dorosłych pacjentów. Dupilumab został zarejestrowany w Japonii tylko dla dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli oporni na miejscowe kortykosteroidy i / lub takrolimus przez ponad sześć miesięcy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany ciężkości choroby mierzonej skalą EASI, VAS oraz POEM,</li> <li>jakość życia badano przy pomocy skali DLQI.</li> </ul>

Z uwagi na niewielki udział pacjentów dorosłych i brak stratyfikacji wyników w zależności od wieku odstąpiono od przedstawiania wyników Bosma 2020. Odstąpiono również od przedstawiania wyników Uchida 2020 z uwagi na nieadekwatną linię leczenia.

#### *Ferrucci 2020*

Odpowiedź na dupilumab zdefiniowano jako poprawę  $\geq 75\%$  w EASI od stanu wyjściowego (EASI75). W analizie wieloczynnikowej początek AZS przed 18 rokiem życia [OR, 2,9; 95% CI, 1,2–7,2; p = 0,0207] i brak

hipereozynofilii [OR, 2,24; 95% CI, 1,03–4,86; p = 0,0412] zidentyfikowano jako istotne parametry prognostyczne odpowiedzi na dupilumab pod względem EASI75 w tygodniu 4, ale nie w tygodniu 16.

Znaczące zmniejszenie wartości EASI, DLQI, POEM, HADS-depresja, HADS-lęk, NRS-świad i VAS-sen stwierdzono między tygodniem 4 względem wartości wyjściowej (p <0,0001 dla wszystkich) i tygodniem 16 względem wartości wyjściowych (p <0,0001 dla wszystkich).

Większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie i obejmowała zapalenie powiek i spojówek (n = 14; 11,9%), zaczerwienienie twarzy (n = 6; 5,1%) i paradoksalną łuszczycę (n = 1; 0,8%). Ciężkość zdarzenia niepożądanego doprowadziła do odstawienia leku tylko u pacjenta z zapaleniem spojówek (lepharokonjunctivitis) oraz u pacjenta z łuszczycą paradoksalną odpowiednio w 24. i 32. tygodniu.

Wnioski: badanie potwierdziło, że dupilumab jest skutecznym sposobem leczenia większości pacjentów z ciężką postacią AZS.

#### *Jang 2020*

Wszystkie narzędzia do pomiaru skuteczności wykazały znaczny spadek po 16 tygodniach; EASI 77,4%, NRS 70,0%, POEM 60,7% i DLQI 65,0%. EASI charakteryzował się wyraźną poprawą o 51,5% w ciągu zaledwie dwóch tygodni. Odpowiedź na leczenie nie różniła się istotnie w zależności od przerwy w leczeniu.

Podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) po 16 tygodniach było związane ze słabą odpowiedzią na leczenie. Ponadto wysoka liczba eozynofili była związana z mniejszą zmianą wartości EASI i POEM. W analizie korelacji EASI nie był skorelowany z DLQI przed leczeniem. W przypadku zmian po 16 tygodniach POEM wykazał najwyższą korelację z DLQI (R = 0,66, p <0,001). W dodatkowej analizie czynników wpływających na odpowiedź na leczenie, płeć żeńska była związana z dobrą odpowiedzią na leczenie (OR = 5,4, p = 0,04).

Do zdarzeń niepożądanych należały rumień twarzy (9,9%) i zapalenie spojówek (5,0%). Ogólnie potwierdzono, że skuteczność dupilumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej jest podobna do tej z istniejących badań klinicznych.

Wnioski autorów: Ogólnie potwierdzono, że skuteczność dupilumabu w świecie rzeczywistym jest podobna do tej z istniejących badań klinicznych.

#### *Jo 2020*

Spośród 93 pacjentów 51 (55%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, IGA 0/1. Jeden pacjent wycofał się z leczenia w 9 tygodniu z powodu braku skuteczności i został uznany za nieodpowiadającego na leczenie. U około 16% pacjentów lekarze zauważyli usunięcie AZS w organizmie z resztkową chorobą w okolicy twarzy i / lub szyi. Spośród tych pacjentów wszyscy, z wyjątkiem jednego, mieli zajęcie twarzy i / lub szyi na początku badania.

Pacjenci z innymi alergiami (tj. na lek, zwierzę, roślinę, środowisko; P = 0,027) mieli większe prawdopodobieństwo osiągnięcia IGA 0/1 po 16 tygodniach. Nie stwierdzono związku między wszystkimi innymi chorobami współistniejącymi (astma, alergie pokarmowe, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, alergiczne zapalenie spojówek), wiekiem lub płcią z wynikami leczenia.

U trzydziestu ośmiu pacjentów (41%) zarejestrowano co najmniej 1 AE. Najczęściej zgłaszanym AE było zapalenie spojówek (n = 18, 19%), następnie suchość oczu (n = 6, 7%), bóle stawów (n = 4, 4%) i po dwa przypadki czerwonych oczu, opryszczki jamy ustnej, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zawrotów głowy / pocenia się po wstrzyknięciu i zaostrzenia astmy. Inne zdarzenia niepożądane dotyczące oczu obejmowały po jednym przypadku zapalenia powiek, twardówki, rogówki, niewyraźnego widzenia i obustronnej ektropii punktowej. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane ani nie przerwano leczenia przed 16 tygodniem z powodu zdarzenia niepożądanego.

Wnioski autorów: wyniki są generalnie zgodne z wynikami badań klinicznych III fazy i innych rzeczywistych badań nad dupilumabem.

#### *Napolitano 2020*

W całym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotne (p <0,001 dla wszystkich) zmniejszenie średniej oceny:

- EASI z  $27,2 \pm 7,26$  w T0 vs.  $2,5 \pm 3,26$  w T1,
- VAS-P z  $8,5 \pm 1,54$  w T0 vs.  $0,9 \pm 1,42$  w T1,
- DLQI od  $20,9 \pm 4,96$  w T0 vs.  $5,03 \pm 3,71$  w T1.

Jedynym działaniem niepożądanym było zapalenie spojówek, które wystąpiło u dwóch (6,6%) wcześniej zdrowych pacjentów i zostało skutecznie leczonych kroplami do oczu z fluorometolonem 0,1%. Żaden pacjent nie zrezygnował z badania.

Wnioski autorów: dupilumab wykazuje zarówno optymalną skuteczność, jak i korzystny profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Jest to szczególnie interesujące, ponieważ starsi pacjenci stanowią wymagającą grupę, często z wieloma chorobami współistniejącymi, związaną z nimi polifarmacją i niepowodzeniem wcześniejszych terapii. Ponadto leki ogólnoustrojowe na AZS, zwłaszcza CsA, są często przeciwwskazane u pacjentów w podeszłym wieku, głównie ze względu na interakcje lekowe. Dlatego dupilumab może stanowić jedyne możliwe leki do stosowania u niektórych starszych pacjentów z ciężką postacią AZS.

#### *Quint 2020*

Po rozpoczęciu stosowania dupilumabu 38% pacjentów doświadczyło szybkiej poprawy klinicznej aktywności choroby osiągając poprawę IGA $\geq 2$ , a 12% pacjentów osiągnęło wynik IGA 0 lub 1 już po dwóch tygodniach. Po 24 tygodniach leczenia znaczna część pacjentów (84%) osiągnęła poprawę IGA $\geq 2$ , a 60% pacjentów IGA 0/1.

Wynik ten znalazł również odzwierciedlenie w 78% spadku EASI (średnio  $6,4 \pm 6,5$ ,  $p < 0,0001$ ), 64% w SCORAD ( $24,6 \pm 12,1$ ,  $p < 0,0001$ ) i 72% w BSA ( $16,9 \pm 11,6$ ,  $p < 0,0001$ ) w 24 tyg. Po 24 tygodniach 31 pacjentów osiągnęło EASI 50, a 25 pacjentów EASI 75.

Wykazano również szybką i znaczącą poprawę w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej ( $5,4,6$  vs  $17,3 \pm 6,5$  dla DLQI,  $1,9 \pm 2,1$  vs  $7,6 \pm 1,7$  dla swędzenia,  $1,7 \pm 2$  vs  $7,2 \pm 3$  dla snu, i  $1,8 \pm 2,1$  vs  $6,2 \pm 2$  dla bólu,  $p < 0,0001$ ). Podobne wartości dla wszystkich parametrów zaobserwowano również po 52 tygodniach leczenia, chociaż dostępne były niższe liczby obserwacji, ponieważ nie wszyscy pacjenci osiągnęli ten punkt czasowy podczas analizy danych.

Podawanie dupilumabu było dobrze tolerowane, z ogólnie tylko łagodnymi skutkami ubocznymi. Częstym zdarzeniem niepożądanym było niezakaźne zapalenie spojówek lub zapalenie powiek u 38 pacjentów (40%), które zostało zdiagnozowane przez badacza lub okulistę. U większości pacjentów objawy oczne były łagodne, a leczenie sztucznymi łzami było wystarczające. U 25% pacjentów do kontrolowania choroby zastosowano krople do oczu zawierające glukokortykosteroid lub cyklosporynę, a trzy pacjentki zakończyły leczenie z powodu nasilenia tego działania niepożądanego.

Nieoczekiwanie u sześciu pacjentów (6,4%) wystąpiło zapalenie mieszków włosowych o typie różowatym pomiędzy tygodniem 3-cim a 36-tym, charakteryzujące się epizodycznymi zaostrzeniami kilka dni po podaniu dupilumabu. Objawy kliniczne obejmowały rumień, uderzenia gorąca i grudki, a także pieczenie skóry w okolicy środkowo-twarzowej.

Wnioski autorów: skuteczność kliniczna dupilumabu u pacjentów z AZS w codziennej praktyce w Austrii była podobna do innych rzeczywistych grup.

### **3.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Zgodnie z ChPL Dupixent, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu Dupixent wskazano, że nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.

#### *Komunikaty bezpieczeństwa*

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Dupixent.

### 3.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena stosowania dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry

Oceniane punkty końcowe dotyczą nasilenia choroby i jej objawów oraz są często stosowane w badaniach dermatologicznych. Zasadność oceny tych parametrów potwierdzają również opinie ekspertów klinicznych.

Do przeglądu badań pierwotnych włączono dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS). Populacja w badaniach pierwotnych jest szersza niż wnioskowana, jednak wnioskodawca przedstawił również dane wyekstrahowane dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu wydaje się akceptowalny. Nie odnotowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, poważnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. W grupie dupilumabu raportowano częstsze występowanie łagodnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem.

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej, specyficznej populacji chorych. W tym przypadku również rozszerzono kryteria włączenia. Ostatecznie do przeglądu włączono:

- 9 badań efektywności praktycznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowym leczeniem w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry;
- 7 badań wtórnych, w których oceniano dupilumab przyjmowany w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Badania wtórne poza publikacjami włączonymi do niniejszej analizy uwzględniały również publikacje dot. wcześniejszych faz badań klinicznych nad dupilumabem bądź dot. wcześniejszej linii leczenia.

Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań pierwotnych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach, a także korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo.

W publikacjach dot. skuteczności praktycznej wykazano podobną skuteczność dupilumabu w leczeniu AZS u dorosłych w praktyce klinicznej jak zaobserwowana w randomizowanych badaniach klinicznych.

Publikacje odnalezione przez analityków Agencji potwierdzają przedstawione powyżej wnioski.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 4.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 4.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

Dupilumab + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) vs BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Dożywotni.

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

Model kosztów-użyteczności obejmuje dwa podmodele

#### 4.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka populacji

Populację docelową dla dupilumabu zgodnie z zapisami programu lekowego stanowią dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem skóry

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

##### Model

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, do którego ostatecznie zakwalifikował 5 publikacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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


[Redacted text block]

[Redacted text line]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]




[Redacted text block]

[Redacted text block]

Założenia analizy

W analizie wnioskodawca przyjmuje następujące założenia:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>1</sup> [Redacted footnote text]

## 4.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 4.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

#### 4.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

[REDACTED]

**W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. BSC przedstawiono w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące wyższości dupilumabu.

#### 4.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

[Redacted text]

[Redacted text]

	+	-	+	-	+	-	+	-
[Redacted text]								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
[Redacted text]								
1								
2								
3								
4								



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ),
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to jednak standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

#### 4.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.



Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

#### 4.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Skuteczność

Głównym badaniem analizy jest badanie CAFE oraz badanie CHRONOS.

Badania cechowały się niejednorodnością metodologii m.in. w zakresie czasu leczenia - badanie CAFE 16 tygodni, badanie CHRONOS 52 tygodnie. Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy (dożywotni) znacznie wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest jednak zgodne z wytycznymi AOTMiT.

##### Koszty

##### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

-



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent (dupilumabu, DUPI) [REDACTED]

#### Perspektywa

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił obliczenia z perspektywy łącznej (płatnika i pacjentów), [REDACTED]

- analiza podstawowa:
  - **perspektywa płatnika publicznego:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.
- dodatkowe perspektywy przedstawione przez wnioskodawcę:

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, wynikający z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

#### Scenariusze

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie dupilumabu w leczeniu populacji docelowej w ramach nowego programu lekowego.

W analizie założono, że dupilumab będzie finansowany w scenariuszu nowym w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.

Analizę scenariuszową przeprowadzono w trzech wariantach:

- najbardziej prawdopodobnym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

#### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Dupilumab ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

#### Dyskontowanie

Wnioskodawca nie przeprowadził dyskontowania kosztów uzasadniając, iż ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Liczebność populacji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

## 5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

### 1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 2. Perspektywa łączna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



### 5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w Rozdziale 5.1.2. <i>Dane wejściowe do modelu.</i> Według dr D. Nowickiej (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie dermatologii i wenerologii) liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 300-500 osób, według prof. Waleckiej-Herniczek również Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie dermatologii i wenerologii liczba pacjentów będzie wynosić 350±100 pacjentów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu wnioskodawca skorelował z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie dupilumabu na podstawie [redacted]. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują się dużą heterogenicznością, [redacted] co budzi niepewność co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej. [redacted].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wnioskach refundacyjnych wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Dupilumab ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy podstawowej przetestowano warianty minimalny i maksymalny. Ponadto wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów.

### 5.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:



[Redacted]

[Redacted]

**Ograniczenia wg analityków Agencji:**

- [Redacted] Należy wziąć pod uwagę, iż przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują się dużą heterogenicznością, [Redacted], co budzi niepewność co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej.
- [Redacted] co dodatkowo zwiększa niepewność co do oszacowania populacji docelowej.

**5.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

### 5.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [Redacted] wydatków płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat.

[Redacted text block]

Należy wziąć pod uwagę, iż przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują się dużą rozbieżnością, co budzi niepewność co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej.

## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu atopowe zapalenie skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Zweryfikowano również dodatkowe źródła wskazane przez wnioskodawcę dot. Szwecji i Norwegii. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.07.2020 przy zastosowaniu słów kluczowych *Dupixent* i *dupilumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 pozytywne warunkowe) i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą z leczenia dupilumabem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących lek z aktywnym komparatorem, brak danych dot. długookresowego bezpieczeństwa, obaw dotyczących uogólnienia wyników badania u pacjentów, u których oczekuje się stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej, braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu u pacjentów, u których miejscowe leczenie na receptę nie jest wskazane, braku wystarczającego uzasadnienia ograniczenia stosowania dupilumabu wyłącznie do ciężkiej postaci choroby, a także braku efektywności kosztowej terapii dupilumabem. W 3 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją odnoszące się do ograniczenia populacji do tych pacjentów, którzy przeszli terapię systemową pierwszej linii lub gdy występują przeciwwskazania lub nietolerancja takiej terapii - rekomendacja NICE wymienia w tym miejscu zastosowanie cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, natomiast rekomendacje SMC i HAS wymieniają wyłącznie zastosowanie cyklosporyny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 76. Rekomendacje refundacyjne dla leku Dupixent (dupilumab)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania)	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>REKOMENDACJA POZYTYWNA</b> Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną co najmniej jedną linię leczenia w postaci cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, lub gdy terapie te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane u pacjentów. Decyzja uwzględnia prosty program zniżkowy dla dupilumabu.
<b>SMC 2018</b> (Szkocja)	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>REKOMENDACJA POZYTYWNA WARUNKOWA</b> Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię systemową np. cyklosporynę, lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana (zawężenie populacji zaproponowane przez SMC). Decyzja SMC uwzględnia zalety Systemu Dostępu Pacjenta (ang. patient access scheme, PAS), który poprawia opłacalność dupilumabu i jest uzależniona od stałej dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny katalogowej równej lub niższej od proponowanej w ramach PAS.
<b>NCPE 2019</b> (Irlandia)	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do	<b>REKOMENDACJA POZYTYWNA WARUNKOWA</b> NCPE zaleca rozważenie refundacji dupilumabu, jeśli można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	leczenia ogólnoustrojowego.	
<b>HAS 2018 (Francja)</b>	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>REKOMENDACJA POZYTYWNA</b> HAS rekomenduje umieszczenie dupilumabu na liście leków refundowanych we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy wymagają terapii systemowej, w przypadku niepowodzenia terapii cyklosporyną lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana. Rzeczywista korzyść kliniczna* (ACB) preparatu Dupixent jest wysoka w leczeniu osób dorosłych cierpiących na umiarkowane do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, wymagających leczenia ogólnoustrojowego w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny. Dupixent zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną** (CAV III) w strategii terapeutycznej.
<b>IQWiG 2018, G-BA 2018 (Niemcy)</b>	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego	<b>REKOMENDACJA POZYTYWNA</b> W dokumencie podkreślono, że w odróżnieniu od podejścia firmy populacja pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy nie kwalifikują się do leczenia systemowego cyklosporyną, nie była rozpatrywana osobno. Dla szerszej populacji wskazano niekwantyfikowalną dodatkową korzyść. Analiza IQWiG stanowi wstępną ocenę przeprowadzoną dla G-BA. Dupilumab został zatwierdzony przez G-BA w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.
<b>PBAC 2018 (Australia)</b>	Leczenie dorosłych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których wystąpiła nieodpowiednia reakcja lub nietolerancja CsA lub dla których CsA jest przeciwwskazana. Ciężka AZS jest zdefiniowana jako wynik IGA wynoszący 4.	<b>REKOMENDACJA NEGATYWNA</b> PBAC nie rekomenduje umieszczenia dupilumabu na liście leków refundowanych w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry ze względu na niepewność co do odpowiedniego miejsca w terapii i niepewną opłacalność. PBAC nie uznaje danych przedstawionych we wniosku za wystarczające do uzasadnienia ograniczenia stosowania dupilumabu wyłącznie w ciężkiej postaci choroby.
<b>PBAC 2019 (Australia)</b>	Leczenie umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych	<b>REKOMENDACJA NEGATYWNA</b> PBAC nie rekomenduje umieszczenia dupilumabu na liście leków refundowanych w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych. PBAC uznaje skuteczność dupilumabu w obszarze terapeutycznym oraz wysoką potrzebę kliniczną, bierze jednak pod uwagę, że dupilumab nie był kosztowo efektywny przy cenie zaproponowanej we wniosku.
<b>CADTH 2018 (Kanada)</b>	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych lub gdy nie są one wskazane.	<b>REKOMENDACJA NEGATYWNA</b> CADTH nie rekomenduje umieszczenia dupilumabu na liście leków refundowanych z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących lek z aktywnym komparatorem oraz braków w dowodach klinicznych dotyczących, w tym danych służących do oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania dupilumabu, obaw dotyczących uogólnienia wyników badania u pacjentów, u których oczekuje się stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej, oraz nieobecności danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu u pacjentów, u których miejscowe leczenie na receptę nie jest wskazane.

\* Rzeczywistą korzyścią kliniczną produktu leczniczego (ACB) jest jego korzyść, w szczególności na podstawie jego skuteczności klinicznej i ciężkości leczonej choroby. Komitet ds. Przejrzystości HAS ocenia wyłączność, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy mógł zostać objęty finansowaniem publicznym.

\*\* Kliniczna wartość dodana (CAV) polega na poprawie klinicznej oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu do istniejących metod leczenia. Komitet ds. Przejrzystości HAS ocenia CAV od I (znacząca – „major”) do IV (nieznacząca – „minor”). Ocena V CAV (odpowiednik „brak CAV”) oznacza „brak poprawy klinicznej”. Nadanie CAV I-III zapewnia szybszy dostęp (powiadomienie o cenie zamiast negocjacji) i zgodność cen z europejskimi. Ponadto przyznanie CAV I-IV daje możliwość uzyskania wyższej ceny w porównaniu z komparatorami.

Ponadto, na stronie AWMSG odnaleziono informację z 2019 r., że dupilumab spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE (informacja dotyczy leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego).



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 77. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■		■
Belgia	■		■
Bulgaria	■		■
Chorwacja	■		■
Cypr	■		■
Czechy	■		■
Dania	■		■
Estonia	■		■
Finlandia	■		■
Francja	■		■
Grecja	■		■
Hiszpania	■		■
Holandia	■		■
Irlandia	■		■
Islandia	■		■
Liechtenstein	■		■
Litwa	■		■
Luksemburg	■		■
Łotwa	■		■
Malta	■		■
Niemcy	■		■
Norwegia	■		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia	█	█	█
Rumunia	█	█	█
Słowacja	█	█	█
Słowenia	█	█	█
Szwajcaria	█	█	█
Szwecja	█	█	█
Węgry	█	█	█
Wielka Brytania	█	█	█
Włochy	█	█	█



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.03.2020 r., PLR.4600.1950.2019.23.MN (data wpływu do AOTMiT 10.03.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435 w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”.

Lek ma być stosowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry

### Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego, obejmującego stosowanie emolientów, miejscowych kortykosteroidów oraz u niektórych chorych stosowanie inhibitorów kalcyneuryny. Podejście to jest zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza wyników badania CAFE (dla populacji ITT) wykazała, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z placebo związane jest z m.in.:

- prawie 4-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI,
- ponad 4-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia choroby w skali IGA o co najmniej 2 punkty i jednoczesnego osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1,
- ponad 5-krotnie większą szansą zmniejszenia świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty,
- poprawą jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI o średnio 5 punktów i prawie 9-krotnie większą szansą poprawy jakości życia o 4 pkt. (minimalna istotna klinicznie zmiana) w skali DLQI,
- poprawą zmiany oceny lęku i depresji w skali HADS o średnio 3,8 punktu i prawie 3-krotnie większą szansą nie odczuwania objawów lęku i depresji,
- prawie 4-krotnie większą szansą nieodczuwania bólu i dyskomfortu wg domeny 4 kwestionariusza EQ-5D,

[REDACTED]

Długofalowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu zostały potwierdzone w otwartej przedłużonej fazie badania (ang. *open-label extension*, OLE), w której uczestniczą dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich badaniach dupilumabu faz 1-3 w tym wskazaniu (badanie Thaci 2019). Badanie to wykazało postępującą poprawę wyników zdrowotnych do 24 tygodnia leczenia, a efekty te utrzymywały się do 148 tygodnia leczenia (najdłuższy dostępny okres obserwacji).

W publikacjach dot. skuteczności praktycznej wykazano podobną skuteczność dupilumabu w leczeniu AZS u dorosłych w praktyce klinicznej jak zaobserwowana w randomizowanych badaniach klinicznych.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji ITT badania CAFE wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek pojawiających się w trakcie leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie częstości ich występowania lub wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie placebo.

[REDACTED]

Długofalowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu zostało wykazane w otwartej przedłużonej fazie badania (ang. *open-label extension*, OLE), gdzie potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa.

W publikacjach dot. praktyki klinicznej bezpieczeństwo terapii dupilumabem było porównywalne z profilem bezpieczeństwa określonym w badaniach klinicznych.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [REDACTED] wydatków płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat.

[REDACTED]

**Uwagi do zapisów programu lekowego****Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 pozytywne warunkowe) i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą z leczenia dupilumabem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących lek z aktywnym komparatorem, brak danych dot. długookresowego bezpieczeństwa, obaw dotyczących uogólnienia wyników badania u pacjentów, u których oczekuje się stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej, braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu u pacjentów, u których miejscowe leczenie na receptę nie jest wskazane, braku wystarczającego uzasadnienia ograniczenia stosowania dupilumabu wyłącznie do ciężkiej postaci choroby, a także braku efektywności kosztowej terapii dupilumabem. W 3 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją odnoszące się do ograniczenia populacji do tych pacjentów, którzy przeszli terapię systemową pierwszej linii lub gdy występują przeciwwskazania lub nietolerancja takiej terapii - rekomendacja NICE wymienia w tym miejscu zastosowanie cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, natomiast rekomendacje SMC i HAS wymieniają wyłącznie zastosowanie cyklosporyny.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 13. Źródła

<b>Badania pierwotne</b>	
<b>CAFE</b>	
de Bruin-Weller 2017a (abstrakt)	de Bruin-Weller, M., A. Gadkari, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in atopic dermatitis patients inadequately controlled, intolerant, or inadvisable for cyclosporine-a. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2017, 119(5): S94-S95.
de Bruin-Weller 2018a (abstrakt)	de Bruin-Weller, M., D. Thaci, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult Patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to cyclosporine a, or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE), <i>JDDG - Journal of the German Society of Dermatology</i> , 2018, 16 :14.
de Bruin-Weller 2018b	de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C.H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)*, <i>British Journal of Dermatology</i> , 2018, 178, pp 1083–1101.
<b>CHRONOS</b>	
Blauvelt 2017a	Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i> , 2017, 389 (10086): 2287-2303.
Blauvelt 2017b (abstrakt)	Blauvelt, A., M. Gooderham, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial (CHRONOS), <i>Australasian Journal of Dermatology</i> , 2017, 58: 55.
Blauvelt 2017c (abstrakt)	Blauvelt A, Gooderham M, Griffiths C.E.M, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids for up to 1 year in moderate-to-severe stopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled phase III trial (CHRONOS), <i>British Association of Dermatologists</i> , 2017, 177 (Suppl. 1), pp 9–14.
Blauvelt 2017d (abstrakt)	Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year randomized, placebo controlled phase 3 trial (CHRONOS), <i>Internal Medicine Journal</i> , 2017, 47 (Suppl. 5): 5–33.
de Bruine-Weller 2017b (abstrakt)	de Bruine-Weller M.S, Bieber T, Kawashima T, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adult patients with atopic dermatitis and a history of inadequate response, intolerance or contraindication to cyclosporine: subgroup analysis from a 1-year trial, <i>European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2017, 72, S103.
de Bruin-Weller 2018c (abstrakt)	de Bruine-Weller M, Blauvelt A, Simpson E, et al. Analysis of the long-term consistency of clinical response with dupilumab plus concomitant topical corticosteroids, <i>British Journal of Dermatology</i> , 2018, 179, pp e5–e59.
<b>Badania dot. skuteczności długookresowej</b>	
Beck 2020	Beck LA, Thaci D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2020;10.1007/s40257-020-00527-x. doi:10.1007/s40257-020-00527-x
Deleuran 2020	Deleuran M, Thaci D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020;82(2):377-388. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.074
Thaci 2019 (poster)	Thaci D., Deleuran M., Bissonnette R., Bouaziz J.D., Zhu X., Patel N., Graham N.M.H., Shumel B., Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE)
Praestgaard 2020 (slajdy)	Praestgaard A., Dupilumab. Dermatology Analysis Request from Polish Team, 2020
<b>Badania wtórne</b>	
Barbarot 2020	S. Barbarot, A. Wollenberg, J. I. Silverberg, M. Deleuran, G. Pellacani, J. C. Armario-Hita, Z. Chen, B. Shumel, L. Eckert, A. Gadkari, Y. Lu & A. B. Rossi (2020): Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI: 10.1080/09546634.2020.1750550
CADTH 2018	Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi-Aventis Canada Inc.): Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). Ottawa ON, 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0533_Dupixent_CL_Report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0533_Dupixent_CL_Report.pdf</a>
Drucker 2020	Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. <i>JAMA Dermatol</i> . 2020;156(6):1-10. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0796



NICE 2018 Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048], Committee Papers; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers>

Ou 2018 Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis, *International Immunopharmacology* 54, 2018, 303–310.

Seger 2019 Seger E.W, Wechter T, Strowd L, Feldman S.R. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol.* 2019, 80 (2): 411-416.

Snast 2018 Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Lesham Y.A. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis, *Am J Clin Dermatol.* 2018, 19: 145–165.

Wang 2018 Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, Xu L-R, Mao H, Luo F-M. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *J Dermatol Sci.*, 2018, 90 (2): 190-198.

Xu 2017 Xu X, Zheng Y, Zhang Y, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults, *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 65), pp: 108480-108491.

#### Badania efektywności praktycznej

Amario-Hita 2019 Amario-Hita, J. C., J. Pereyra-Rodriguez, et al. Treatment of moderate-to-severe Atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice. A multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol.*, 2019, 181 (5): 1072-1074.

Ariens 2019 Ariëns LFM, van der Schaaf J, Bakker DS et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* 2019 Oct 8. doi: 10.1111/all.14080. [Epub ahead of print]

Bosma 2020 Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry [published online ahead of print, 2020 May 30]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)31004-5. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.128

de Wijs 2019 de Wijs, L. E. M., A. L. Bosma, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data, *Br J Dermatol.*, 2019, May 30. doi: 10.1111/bjd.18179. [Epub ahead of print]

Faiz 2019 Faiz, S., J. Giovannelli, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019, 81(1): 143-151.

Fargnoli 2019 Fargnoli, M. C., M. Esposito, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019, 1-7.

Ferrucci 2020 Ferrucci S, Casazza G, Angileri L, et al. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2020;9(3):791. Published 2020 Mar 13. doi:10.3390/jcm9030791

Jang 2020 Jang, D.H.; Heo, S.J.; Jung, H.J.; Park, M.Y.; Seo, S.J.; Ahn, J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World Practice. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1982.

Jo 2020 Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, et al. Short-Term Evaluation of the Real-World Efficacy and Safety of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Canadian Multicenter Retrospective Cohort Study [published online ahead of print, 2020 May 22]. *J Cutan Med Surg.* 2020;1203475420928907. doi:10.1177/1203475420928907

Napolitano 2020 Napolitano M, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Blasio C, Stingeni L, Patruno C. Efficacy and safety of dupilumab in atopic dermatitis in elderly patients: a retrospective study [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Clin Exp Dermatol.* 2020;10.1111/ced.14260. doi:10.1111/ced.14260

Olesen 2019 Olesen, C. M., J. G. Holm, et al. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019 Apr 8. doi: 10.1111/jdv.15609. [Epub ahead of print]

Quint 2020 Quint T, Brunner PM, Sinz C, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *J Clin Med.* 2020;9(4):1241. Published 2020 Apr 24. doi:10.3390/jcm9041241

Ruiz-Villaverde 2019 Ruiz-Villaverde, R., J. Dominguez-Cruz, et al. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther.* 2019 Apr 13:e12931. doi: 10.1111/dth.12931. [Epub ahead of print]

Uchida 2019 Uchida, H., M. Kamata, et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: A single-centre retrospective study. *Br J Dermatol.*, 2019 May 25. doi: 10.1111/bjd.18163. [Epub ahead of print]

Uchida 2020 Uchida H, Kamata M, Kato A, et al. One-year real-world clinical effectiveness, safety and laboratory safety of dupilumab in Japanese adult patients with atopic dermatitis: A single-center retrospective study [published online ahead of print, 2020 May 29]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)30977-4. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.102

Wang 2019 Wang, C., C. N. Kraus, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol.*, 2019 Jul 8. doi: 10.1111/ijd.14573. [Epub ahead of print]

## Rekomendacje

### Rekomendacje kliniczne

- Chan 2020 Chan TC et al., Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: A2020 update, *Journal of the Formosan Medical Association*, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.06.008>
- Damiani 2020 Damiani, Giovanni & Calzavara-Pinton, Piergiacomo & Luca, Stingeni & Hansel, Katharina & Cusano, Francesco & Ambientale), "Skin & Pigatto, Paolo. (2019). Italian Guidelines for therapy of Atopic Dermatitis—adapted from Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatologic Therapy*. 32. 10.1111/dth.13121.
- Katoh 2020 Katoh N., Ohya Y., Ikeda M., Ebihara T., Katayama I., Saeki H., Shimojo N., Tanaka A., Nakahara T., Nagao M., Hide M., Fujita Y., Fujisawa T., Futamura M., Masuda K., Murota H., Yamamoto-Hanada K., Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2018, The Japanese Society of Allergology, The Japanese Dermatology Association; Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020; <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.006>
- NICE 2018 National Institute for Health and Care Excellence, <https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema/eczema-overview#content=view-node%3Anodes-adult-with-atopic-eczema-or-hand-eczema&path=view%3A/pathways/eczema/treating-eczema-in-people-over-12.xml> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- Nowicki 2019a Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69–80.
- Nowicki 2019b Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106.
- Smith 2019 Sánchez J, Sánchez MR, Macías-Weinmann A, et al. Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology. Revisión sistemática sobre 10 intervenciones en dermatitis. Un documento de la Sociedad Latinoamericana de Alergia Asma e Inmunología. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(4):426-455. doi:10.29262/ram.v66i4.636
- Wollenberg 2018a Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *JEADV*, 2018, 32, 5: 657 – 682.
- Wollenberg 2018b Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV*, 2018, 32, 6: 850 – 878.

### Rekomendacje finansowe

- AWMSG 2017 All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), Reference No. 2457, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2457> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- CADTH 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- G-BA 2018 Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/beschluesse/3314/> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- HAS 2018 Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab), non-corticosteroid dermatitis medicine, [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2865400/en/dupixent-dupilumab-non-corticosteroid-dermatitis-medicine](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2865400/en/dupixent-dupilumab-non-corticosteroid-dermatitis-medicine) [dostęp: 06.07.2020 r.]
- NCPE 2019 National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent/> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- NICE 2018 National Institute for Health and Care Excellence, Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis, Technology appraisal guidance [TA534], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- IQWiG 2018 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG Reports – Commission No. A17-63 Dupilumab (atopic dermatitis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-63-dupilumab-atopic-dermatitis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-sgb-v.8671.html> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- PBAC 2018 DUPILUMAB Injection 300 mg in 2 mL single dose pre-filled syringe, Dupixent®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/dupilumab-psd-july-2018.pdf> [dostęp: 06.07.2020 r.]
- PBAC 2019 DUPILUMAB, 300 mg in 2 mL single use pre-filled syringe, Dupixent®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/dupilumab-psd-july-2019.pdf> [dostęp: 06.07.2020 r.]

SMC 2018 Scottish Medicines Consortium, dupilumab (dupixent®), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/> [dostęp: 06.07.2020 r.]

#### Analiza ekonomiczna

[Redacted]

[Redacted]

Mihara 2019 Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemozumab in moderate to severe atopic dermatitis: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol*, 2019, 46(8):662–671.

NICE 2018 NICE. Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers> [dostęp 18.11.2019 r.]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Analiza wpływu na budżet

AWA Humira Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/099/AWA/099\\_AWA\\_OT-4351\\_30\\_Humira\\_luszczycza\\_2015.09.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AWA/099_AWA_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.18.pdf) [dostęp: 16.07.2020 r.]

AWA Remsima Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/009/AWA/009\\_AWA\\_OT-4351-4\\_REMSIMA\\_luszczycza\\_plackowata\\_2015.03.13.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf) [dostęp: 16.07.2020 r.]

#### Pozostałe publikacje

ChPL Dupixent Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (maj 2019)

#### Problem zdrowotny

Szczeklik 2014 Gajewski A., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014

Szczeklik 2016 Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

Burgdorf 2010 Burgdorf W., Plewig G., Wolff H., Landthaler M., Braun-Falco. Dermatologia., Tom I, Wyd. II, Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2010

Fala 2011 Salomon J., Szepietowski J., Atopowe zapalenie skóry. W: Fala A., Alergia, choroby alergiczne, astma, tom II, Wyd. I, Kraków: WMP; 2011:301-313.

AWA OT.4350.5.2016 Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: Leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczycza, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Analiza weryfikacyjna, Data ukończenia: 3 czerwca 2016 r.

Bożek 2016 Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przegl Dermatol* 2016, 103, 479–485.

Finlay 1994 Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

Futamura 2016 Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L.: A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 288-294.

- Guttman-Yassky 2019 Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022. Epub 2018 Sep 5.
- Leshem 2015 Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
- Oranje 2011 Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149-55.
- Rullo 2008 Rullo V.E., Segato A., Kirsh A., Sole D.: Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36, 205-211.
- Silny 2013 Silny W. *Atopowe zapalenie skóry.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Sybilski 2013 Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on ECAP study.* *Post Dermatol Alergol.* 2013.
- Sybilski 2015 Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015 Feb;42(2):140-7.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry",  
[REDACTED], HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry",  
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [REDACTED]  
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2019 r.,
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku "Dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry", [REDACTED]  
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2019 r.