



Opinia nr 91/2020
z dnia 21 sierpnia 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Dupilumab (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry
(ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii
lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupilumab (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Dupilumab (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Jednocześnie Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL.

Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów.

Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych.

Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej: miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinie, 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. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne.

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Brak jest również danych dotyczących rozpowszechnienia ciężkiej postaci choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Preparaty takrolimusu, feksofenadyny, pimekrolimusu, mykofenolanu mofetylu, immunoterapii alergenowej oraz interferon gamma nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu AZS. Większość ww. substancji czynnych jest nierefundowanych w Polsce, jednak należą do tej samej grupy terapeutycznej i mają ten sam mechanizm działania, co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu. Jedyne wyjątek stanowi takrolimus w postaci maści.

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną mogłyby stanowić preparaty takrolimusu w postaci maści. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgodnie z wytycznymi w przypadkach ciężkiego AZS leczenie miejscowe towarzyszy stosowaniu leczenia systemowego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dupilumab (DUP) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dupilumab, jest on wskazany do stosowania w 3 wskazaniach:

- AZS - w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.
- Astmy - u 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 eozynofiliów we 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.

- Przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis) - 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.

Wskazanie oceniane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych (AZS).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na niedawną ocenę wniosku refundacyjnego dla dupilumabu w AZS (AWA nr OT.4331.11.2020) przeprowadzono aktualizację wyszukiwania, jednak nie odnaleziono dodatkowych publikacji. Przedstawiono dowody zawarte we wcześniejszej ocenie dupilumabu, ograniczając je do najwyższego poziomu wiarygodności (przeglądy systematyczne) oraz do badań skuteczności praktycznej w celu potwierdzenia wyników z prób klinicznych.

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania dot. ocenianej technologii:

- 9 opracowań wtórnych: NICE 2018, CADTH 2018, Ou 2018, Seger 2019, Snast 2018, Wang 2018, Xu 2017, Barbarot 2020 i Drucker 2020;
- 13 badań dot. efektywności praktycznej (Amario-Hita 2019, Ariens 2019, de Wijs 2019, Faiz 2019, Fagnoli 2019, Olesen 2019, Ruiz-Villaverde 2019, Wang 2019, Ferrucci 2020, Jang 2020, Jo 2020, Napolitano 2020, Quint 2020).

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie opracowań wtórnych

Poniżej opisano wyniki jedynie najnowszych opracowań wtórnych, z uwagi na możliwość zawarcia najnowszych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla dupilumabu, tj. publikacji:

- Barbarot 2020 - 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]). Liczba pacjentów: 2444 osoby.
- Drucker 2020 - 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, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2018, Blauvelt 2018, Guttman-Yassky 2019, Paller 2019, Simpson 2020. Liczba pacjentów: 6360 osób.

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).

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 „wrażnej” po zakończeniu leczenia dupilumabem w porównaniu z grupą kontrolną. 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 (dawka zgodna z ChPL) był lepszy od placebo w odniesieniu do zmiany wyniku EASI (średnia różnica, 11,3-punktowe zmniejszenie; 95% CI, 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 [mała 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 (średnia różnica, -7,5; 95% CI, -8,5 do -6,4 [duża pewność]) i badane leki, tj.:

- abrocycynib 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 (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.

Skuteczność i bezpieczeństwo w praktyce klinicznej

Amario-Hita 2019

Po 24 tygodniach leczenia dupilumabem zaobserwowano redukcję EASI o 79,3%, SCORAD o 69,3%, VAS o 69,9%, natomiast 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.

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

W 16 tygodniu EASI-50, EASI-75 i EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio u 86%, 62% i 24% pacjentów. Odsetek pacjentów osiągających EASI ≤ 7 (łagodne AZS) w 16 tygodniu wynosił 71%. Odnotowano istotny statystycznie spadek wyniku DLQI i POEM względem wartości początkowej. 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 ≥ 4 punkt poprawy lub DLQI ≥ 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.

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. 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

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.

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

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.

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%). Występowanie lub nawrót zapalenia spojówek podczas leczenia dupilumabem było istotnie związane z historią medyczną wcześniejszego AZS. Częstość występowania eozynofilii również była większa niż w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabem w populacji dorosłych pacjentów z AZS, a jej występowanie również związane było z historią eozynofilii, astmy oraz alergicznego nieżyty nosa. 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z eozynofilią.

Fargnoli 2019

Po 16 tygodniach leczenia 87,2% pacjentów osiągnęło EASI-50. EASI-75 oraz EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio u 60,6% i 32,4% pacjentów po 16 tygodniach. Średnia procentowa redukcja w skali NRS po 16 tygodniach była istotna statystycznie dla: domeny świądu - wynosiła 69,5%; domeny snu - wynosiła 72,3%. Średnia procentowa redukcja wyniku skali DLQI była istotna statystycznie i wynosiła 69,1% po 16 tygodniach.

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

90% pacjentów osiągnęło co najmniej EASI 50 po trzech miesiącach terapii. EASI 75 osiągnęło 63,3% pacjentów po 3 miesiącach 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.

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

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.

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

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.

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).

Ferrucci 2020

Istotnie statystycznie zmniejszenie wartości EASI, DLQI, POEM, HADS-depresja, HADS-lęk, NRS-świąd i VAS-sen stwierdzono między tygodniem 4 względem wartości wyjściowej i tygodniem 16 względem wartości wyjściowych.

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.

Jang 2020

Wszystkie narzędzia do pomiaru skuteczności terapii wykazały znaczny spadek nasilenia choroby po 16 tygodniach. Redukcję nasilenia mierzoną daną skalą odnotowano odpowiednio dla: EASI - 77,4%, NRS - 70,0%, POEM - 60,7% i DLQI - 65,0%.

Do zdarzeń niepożądanych należały rumień twarzy (9,9%) i zapalenie spojówek (5,0%).

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 stwierdzili ustąpienie 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.

U 38 pacjentów (41%) zarejestrowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (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.

Napolitano 2020

W całym okresie obserwacji zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie średniej oceny w skalach EASI, VAS-P, DLQI.

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.

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. Miało to również odzwierciedlenie w istotnych statycznie spadkach wyników w innych skalach: 78% spadek EASI, 64% w SCORAD i 72% w BSA w 24 tyg. badania. Po 24 tygodniach 31 pacjentów osiągnęło EASI 50, a 25 pacjentów EASI 75. Wykazano również szybką i istotną statystycznie poprawę w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej dla DLQI i poszczególnych domen: swędzenia, snu, bólu. 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia

Z opisu historii leczenia populacji docelowej można wnioskować, że oceniane wskazanie dotyczy ciężkiego AZS. Natomiast badania wtórne, jak badania efektywności praktycznej dotyczą szerszej populacji – pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy jednak podkreślić, że w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla dupilumabu uwzględniono wyniki dla subpopulacji z ciężkim AZS, potwierdzające wnioski dot. efektów terapii w szerszej populacji.

W badaniach włączonych do analizy możliwe było stosowanie leczenia towarzyszącego, wobec czego wykazana skuteczność dotyczy w dużej mierze terapii skojarzonej a nie monoterapii dupilumabem.

Efektywność technologii alternatywnych

Znaczna część badań oceniających dupilumab w AZS włączonych do analizy umożliwiała jednoczesne stosowanie leczenia towarzyszącego w postaci leczenia miejscowego, w tym takrolimusu. Ponadto takrolimus nie stanowił komparatora w żadnym z odnalezionych badań. Tym samym nie jest możliwa relatywna ocena skuteczności tych interwencji.

Zgodnie z ChPL Dermotopic i Protopic (maści zawierające takrolimus, dostępne na polskim rynku), skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu w maści oceniono u ponad 18 500 pacjentów (populacja dorosłych jak i pediatryczna) w badaniach klinicznych fazy od I do III. Wszystkie badania wskazały na skuteczność interwencji, wyrażoną poprawą w skali EASI oraz w ogólnej ocenie lekarza. Ponadto część badań analizowała przypadki zaostrzenia choroby wymagającego istotnej interwencji, w tych próbach wykazano mniejszą ilość zaostrzeń oraz dłuższy czas do wystąpienia zaostrzenia niż w przypadku placebo (podłoże maści).

W badaniach klinicznych takrolimusu, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Nie jest jednak możliwe porównanie wyników oceny skuteczności takrolimusu z wynikami dla dupilumabu z uwagi na heterogeniczność badań i analizowanych punktów końcowych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii dupilumabem wynosi:

Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce, ale w toku jest proces refundacyjny dla produktu leczniczego Dupixent we wskazaniu ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) w ramach programu lekowego (numer zlecenia w BIP Agencji: 59/2020). We wniosku otrzymanym z MZ dla tej technologii w ramach oceny z art. 35 ustawy o refundacji wskazano

Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest takrolimus w postaci maści. Ze względu na możliwe zróżnicowane zużycie preparatu, wynikające z nieznanego powierzchni skóry zajętej przez stan chorobowy w obliczeniach uwzględniono 3 różne warianty. Koszt 3 miesięcznej terapii tym lekiem wynosi:

- przy założeniu zużycia 12 opakowań po 30 g (1 tubka w tyg.) - 1 679,64 PLN brutto;
- przy założeniu zużycia 24 opakowań po 30 g (2 tubki w tyg.) - 3 359,28 PLN brutto;
- przy założeniu zużycia 48 opakowań po 30 g (4 tubki w tyg.) - 6 718,56 PLN brutto.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną dupilumabu, jak również zużyciem taktolimusu.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W oparciu o oszacowania przedstawione w AWA nr: OT.4331.11.2020: „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”” można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. ■■■ osób.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ■■■ pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ■■■ PLN brutto. W przypadku technologii alternatywnej (takrolimus w postaci maści), w zależności od przyjętego zużycia, koszt leczenia ■■■ pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od 335 928 PLN do 1 343 712 PLN brutto.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia (AZS to choroba przewlekła).

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do terapii AZS wydanych przez następujące instytucje:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/ Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Polskie Towarzystwo Pediatryczne/ Polskie Towarzystwo 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.

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 zawężają 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2023.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/