



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dupixent (dupilumab)
we wskazaniu:
atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.81.2020

Data ukończenia: 12 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AZA	azatiopryna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CsA	cyklosporyna
CZN	cena zbytu netto
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EFA	European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESDaP	European Society for Dermatology and Psychiatry
ESPD	European Society of Pediatric Dermatology
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PLC	placebo
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UEMS	European Union of Medical Specialists
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	24
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	27
6. Konkurencyjność cenowa	32
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
8. Piśmiennictwo	34
9. Załączniki.....	36
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	36

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 lipca 2020 r., znak PLD.4530.2023.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 23 lipca 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Dupixent, Dupilumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka á 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- dotychczasowe leczenie: miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy (Encorton, Metypred).

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczego zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.]. Na dzień zakończenia prac nad przedmiotowym zleceniem nie wydano Rekomendacji Prezesa Agencji dla powyższej sprawy.

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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. Zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów. Najczęściej występującymi objawami są: świąd, rogowacenie i lichenifikacja. W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia).

W związku z powyższym, skutkiem następstw ocenianej choroby (w zależności od występowania i stopnia nasilenia poszczególnych objawów) może być: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach.

Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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. Jedyny wyjątek stanowi Takrolimus w postaci maści.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną stanowią preparaty Takrolimusu w postaci maści.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: [REDAKTED] (brutto). Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadność finansowania ze środków publicznych 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 wskazano [REDAKTED]

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania 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.

Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z portalu Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/61088,Protopic-masc>).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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. [REDAKTED] osób.

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

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.

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

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 lipca 2020 r., znak PLD.4530.2023.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 23 lipca 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Dupixent, Dupilumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka á 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- dotychczasowe leczenie: miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy (Encorton, Metypred).

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.]. Na dzień zakończenia prac nad przedmiotowym zleceniem nie wydano Rekomendacji Prezesa Agencji dla powyższej sprawy.

2.1. 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.4331.11.2020

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 1. 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%^	-

Badanie	Miasto/region	Częstość występowania AZS u dzieci	Częstość występowania AZS u dorosłych
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% ^{****}	-
Sybliski 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: AWA OT.4331.11.2020

Rokowanie

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów oraz rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astmę, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale suchą i swędzącą skórę 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.

Źródło: Szczeklik 2014, AWA OT.4331.11.2020, Nowicki 2019a

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

Tabela 2. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

Skala	Opis
SCORAD	<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"> • łagodne (< 25 punktów); • umiarkowane (25–50 punktów); • ciężkie (> 50 punktów). <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy.</p>
EASI	<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,</p>

	<p>takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczony 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 zajęta 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"> • 0 - bez zmian, • 0,1–1,0 - prawie bez zmian, • 1,1–7,0 - łagodne nasilenie, • 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie, • 21,1–50,0 - duże nasilenie, • 50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie
IGA	<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>
POEM	<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"> • 0–2 (brak zmian lub prawie brak zmian), • 3–7 (łagodne nasilenie choroby), • 8–16 (umiarkowane nasilenie choroby), • 17–24 (duże nasilenie choroby), • 25–28 (bardzo duże nasilenie choroby).
NRS	<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>
GISS	<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>
DLQI	<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 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

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. Zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów. Najczęściej występującymi objawami są: świąd, rogowacenie i lichenifikacja. W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia).

W związku z powyższym, skutkiem następstw ocenianej choroby (w zależności od występowania i stopnia nasilenia poszczególnych objawów) może być: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Dupixent]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435
Wnioskowane wskazanie	atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0) Na podstawie dodatkowych informacji przekazanych w przedmiotowym wniosku od MZ (dotyczących wcześniej zastosowanych terapii) należy wnioskować, iż wniosek dotyczy ciężkiej postaci choroby.
Wskazania zarejestrowane	<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 kortkosteroidów 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.
Wnioskowane dawkowanie	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tygodnie
Droga podania	podanie podskórne.
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania preparatu Dupixent (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20.0) wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 sierpnia 2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	atopowe zapalenie skóry	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	dupilumab	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych nowych opublikowanych dowodów naukowych, względem publikacji uwzględnionych w AWA nr: OT.4331.11.2020, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego włączono 7 opracowań wtórnych: NICE 2018, CADTH 2018, Ou 2018, Seger 2019, Snast 2018, Wang 2018, Xu 2017 oraz 16 badań dot. efektywności praktycznej ocenianej technologii (Amaro-Hita 2019, Ariens 2019, de Wijs 2019, Faiz 2019, Fagnoli 2019, Olesen 2019, Ruiz-Villaverde 2019, Uchida 2019, Wang 2019, Bosma 2020, Ferrucci 2020, Jang 2020, Jo 2020, Napolitano 2020, Quint 2020, Uchida 2020).

Skuteczność praktyczna

Badania włączone do oceny skuteczności praktycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skrótowa charakterystyka badań uwzględnionych w ocenie skuteczności praktycznej

Badanie	Metodyka	Populacja
Amario-Hita 2019	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 kalcyneuryny stosowano u 66 pacjentów 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.	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 wcześniej co najmniej 3 systemowe terapie.
Ariens 2019	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.
de Wijs 2019	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%).
Faiz 2019	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.
Fargnoli 2019	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%).
Olesen 2019	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).	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

Badanie	Metodyka	Populacja
	<p>Leczenie wspomagające: wszyscy pacjenci stosowali emolienty oraz leczenie miejscowe w momencie rozpoczęcia badania oraz w przypadku zaostrzeń choroby.</p> <p>Dwóch pacjentów przyjmowało leczenie systemowe w trakcie badania: jeden pacjent przyjmował azatioprynę w ciągu pierwszego miesiąca przyjmowania dupilumabu, a drugi prednizolon przez dwa tygodnie.</p>	<p>niepowodzenie leczenia lub wystąpienie skutków ubocznych. Pacjenci przyjmowali przede wszystkim metotreksat, azatioprynę oraz cyklosporynę.</p>
Ruiz-Vilaverde 2019	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.</p> <p>Czas obserwacji: 52 tyg.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>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.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 30 dorosłych pacjentów.</p> <p>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.</p>
Uchida 2019	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry.</p> <p>Czas obserwacji: 3 mies.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>Leczenie wspomagające: miejscowe kortykosteroidy i/lub takrolimus.</p>	<p>W badaniu wzięło udział łącznie 22 dorosłych japońskich pacjentów.</p> <p>Wcześniejsze leczenie: bd.</p>
Wang 2019	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry.</p> <p>Czas obserwacji:</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>Leczenie wspomagające: w trakcie badania 73 pacjentów stosowało leczenie wspomagające, 59 pacjentów przyjmowało miejscowe kortykosteroidy.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 77 dorosłych pacjentów.</p> <p>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.</p>
Bosma 2020	<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>
Ferrucci 2020	<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>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</p>

Badanie	Metodyka	Populacja
	<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>nasilenia wyprysku EASI\geq24; (iii) niewystarczająca odpowiedź / nietolerancja na CsA lub niewskazanie medyczne leczenia CsA.</p> <p>Z badania wyłączone pacjentów z udokumentowanymi chorobami psychicznymi.</p>
Jang 2020	<p>Retrospektywny przegląd kart pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (EASI$>$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>
Jo 2020	<p>Retrospektywny przegląd kart pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (IGA\geq3) 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 wynkami.</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: 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.</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> <p>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.</p>
Napolitano 2020	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (\geq 65 lat)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w praktyce klinicznej u pacjentów w wieku podeszłym.</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: bd</p>	<p>W badaniu wzięło udział 30 dorosłych (\geq65 r.ż.) pacjentów.</p> <p>Wcześniejsze leczenie: większość pacjentów była wcześniej leczona doustnymi kortykosteroidami (36,6%), CsA (23,3%) lub fototerapią ultrafioletem B (23,3%).</p> <p>CsA była przeciwwskazana u 72,7% pacjentów z powodu chorób współistniejących (zwłaszcza nadciśnienia tętniczego) i / lub interakcji z innymi lekami (zwłaszcza statynami).</p>
Quint 2020	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w 5 ośrodkach w Austrii.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i skutków ubocznych leczenia dupilumabem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (IGA 3 lub 4) w warunkach rzeczywistej praktyki.</p> <p>Czas obserwacji: 52 tyg.</p> <p>Interwencja: dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg).</p> <p>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</p>	<p>W badaniu wzięło udział 94 dorosłych pacjentów.</p> <p>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%).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja
	okres wymywania zgodnie z połową czasu trwania terapii odpowiedniego leku. Dlatego żaden z tych pacjentów nie otrzymywał jednocześnie immunosupresyjnego leczenia systemowego lub fototerapii.	
Uchida 2020	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.

Badania wtórne

Badania wtórne włączone do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych uwzględnionych w przeglądzie

Badanie	Metodyka
NICE 2018	Do przeglądu włączono 4 RCT: SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS
CADTH 2018	Do przeglądu włączono 4 RCT: SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS
Ou 2018	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)
Seeger 2019	Do przeglądu włączono 41 badań dot. 17 różnych substancji czynnych, w tym między innymi: cyklosporyny, dupilumabu, azatiopryny czy metotreksatu. Uwzględnione dowody dla dupilumabu – 4 publikacje: Beck 2014, Blauvelt 2017 (CHRONOS), Simpson 2016 (SOLO1, SOLO2), Thaci 2016 (Faza IIb)
Snast 2018	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)
Wang 2018	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)
Xu 2017	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)

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu.

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.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tabela 7. Opracowania wtórne zidentyfikowane przez analityków Agencji

Badanie	Metodyka
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.

Badanie	Metodyka
Źródło finansowania: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	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"> 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 dupilumab ze równoczesnym stosowaniem mGKS (300 mg qw lub q2w; LIBERTY AD CAFE [NCT02755649] (34) i LIBERTY AD CHRONOS [NCT02260986]) Liczba pacjentów: 2444 osoby
Drucker 2020 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, 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: abrocycynib, baricycynib, dupilumab, fevipirant, GBR 830, lebrikizumab, nemolizumab, tezepelumab, tralokinumab, ustekinumab, ZPL3893787, stosowanych w różnych schematach dawkowania. 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).

Wykres 1. Zmiana wyników w odniesieniu do SCORAD w badaniach analizowanych w Barbarot 2020

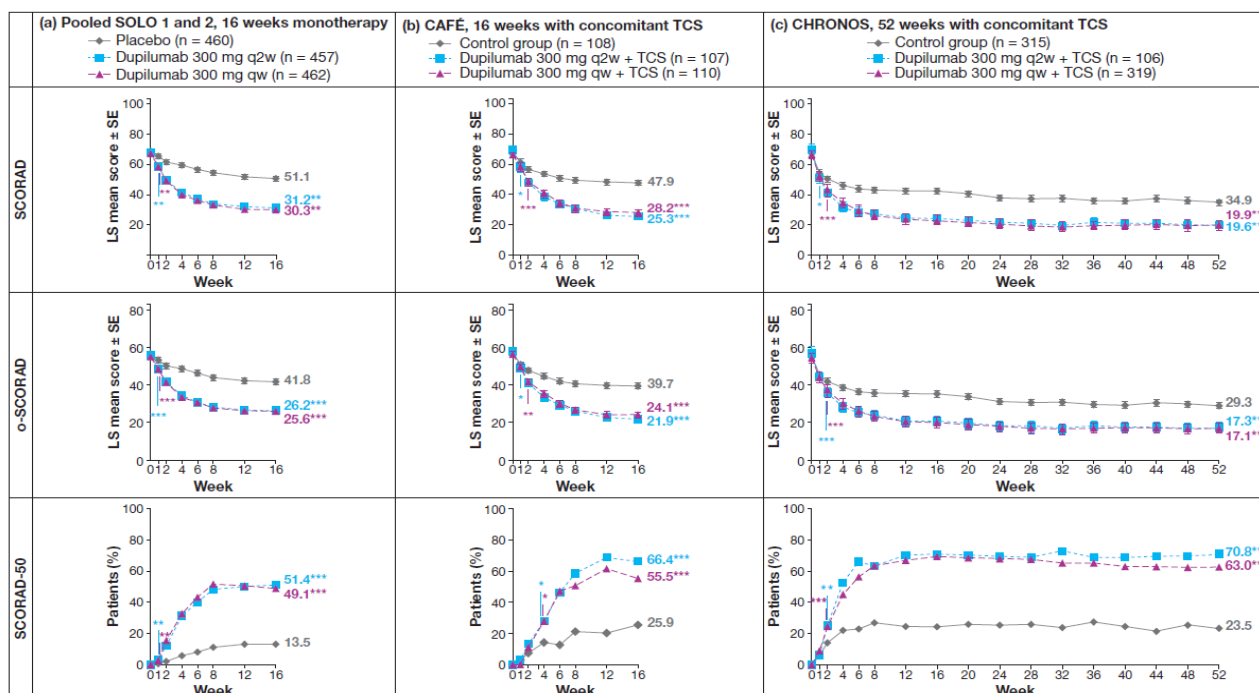


Figure 1. LS mean total SCORAD score (score range 0–103), o-SCORAD (score range 0–83) and SCORAD-50 over time: (a) SOLO 1 and 2 (pooled data), 16-week monotherapy; (b) CAFÉ, 16 weeks with concomitant TCS; (c) CHRONOS, 52 weeks with concomitant TCS. * $p < .05$ vs. placebo/control; ** $p < .01$ vs. placebo/control; *** $p < .0001$ 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 „wyraźnej” 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 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, 300 mg co 2 tygodnie (średnia różnica, -4,8; 95% CI, -5,8 do -3,7 [wysoka pewność]) i abrocycynib, 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]) były 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 PRAKTYCZNA

W niniejszym opracowaniu 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 8. 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 ≤ 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 ≥ 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. U 11% nie uzyskano klinicznie istotnej poprawy w co najmniej jednej z kluczowych dziedzin.

Tabela 9. 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	4,0 (2,0-10,0)	
EASI-50, n (%)	-		114 (85,7)	
EASI-75, n (%)	-		82 (61,7)	
EASI-90, n (%)	-		32 (24,1)	
EASI ≤ 7 , n (%)	8 (5,9)		96 (70,6)	
Tygodniowy średni NRS, mediana (IQR)	7,0 (6,0-8,0)	n=137	3,0 (1,0-5,0)	
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	3,0 (2,0-6,0)	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	7,0 (3,0-12,0)	

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 138)		Wartość po 16 tygodniach (n = 136)	
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 10. 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 11. 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)	25 (21)
EASI, mediana (IQR)	82 (34,0)	17,9 (15,4)	4,1 (6,8)
DLQI, mediana (IQR)	85 (35,3)	13 (11)	4 (8)
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 12. 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)	9,2 (10,2)
EASI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	54,2%	72,5%
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%	69,5%
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%	72,3%
DLQI, średnia (SD)	17,6 (6,2)	8,3 (6,4)	5,4 (6,2)
DLQI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	52,9%	69,1%

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 13. 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	<0,001	5,9 (5,7), n=30	<0,001	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	<0,001	2,4 (2,5), n=26	<0,001	0,836
VAS (sen), średnia (SD)	5,7 (3,2), n=35	1,2 (2,0), n=30	<0,001	1,2 (2,2), n=25	<0,001	0,606
DLQI, średnia (SD)	12,9 (5,0), n=18	5,5 (6,0), n=19	<0,001	8,8 (8,3), n=13	<0,001	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 14. 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 (świąd), 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 15. 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)

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-świąd 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

BEZPIECZEŃSTWO

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 zaostrenie 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. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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.

4. 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.08.2020 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *atopic dermatitis, atopic eczema*

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych innych rekomendacji klinicznych, niż te uwzględnione w AWA nr: OT.4331.11.2020. W związku z powyższym, poniżej przedstawiono opis rekomendacji z ww. AWA.

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 3 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

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 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019 (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)	<p>Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia podstawowa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unkanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja </td> </tr> </tbody> </table>	Terapia podstawowa			<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unkanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja
Terapia podstawowa					
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unkanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inh bitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe gl kokortykosteroidy (mGKS)
	Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna
	Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) – jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych; • dupilumab – 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; • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) – mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (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; • azatiopryna (AZA) – może być stosowana ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania; • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni) – dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby.
	<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>	
NICE 2018 (Wie ka Brytania)	<p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumabu 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; • 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 tylko po starannej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści wynikających z zastosowania wszystkich odpowiednich opcji leczenia drugiego rzutu. • 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. 	
EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 (Wollenberg 2018a, Wollenberg 2018b) (Europa)	<p>Rekomendowane postępowanie w AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Leczenie miejscowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, szczególnie w ostrej fazie. (-, D) Możliwe jest stosowanie rozcieńczonych miejscowych kortykosteroidów pod wilgotnymi okładami 	

	<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"> Miejskowe inh bitory 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) 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) W leczeniu przeciwświądowym zaleca się: miejscowe stosowanie kortykosteroidów w początkowej fazie zaostrzenia AZS (1a, A); miejscowe inh bitory kalcyneuryny do czasu usunięcia wyprysku (1a, A). Miejskowy 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) 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) <p>Leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 gl kokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. (-, D) 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) 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) Mykofenolan mofetylu (MMF) może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS u dorosłych, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C) Metotreksat (MTX) może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci. (4, C) <p>Leczenie biologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumab 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) Nie można zalecić leczenia AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab). (4, C) Leczenie mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach bez odpowiedzi na standardowe leczenie. (-, D) <p>Inne terapie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Alitretynoinę można stosować w przypadku atopowego wyprysku dłoni u dorosłych pacjentów w wieku rozrodczym, którzy nie reagują na miejscową terapię steroidami. (1b, A) Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS bez odpowiedzi na standardową terapię. (-, D) Immunoadsorpcję można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna. (4, C) <p>Poziom dowodów naukowych:</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>Stopień rekomendacji (zależny od poziomu dowodów):</p> <p>A – 1a, 1b; B – 2a, 2b, 3a, 3b; C – 4; D – opinia ekspertów.</p>
--	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

Skróty: **PTD** - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, **PTA** - Polskie Towarzystwo Alergologiczne, **PTP** - Polskie Towarzystwo Pediatryczne, **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, **GAZLEN** - Global Allergy and Asthma European Network, **UEMS** - European Union of Medical Specialists.

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 i europejskie wymieniają dupilumab w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Wytyczne europejskie i włoskie 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.

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, dichlorowodorek 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 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca 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.

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).

Natomiast 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 nier refundowanych 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 art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną stanowią preparaty Takrolimusu w postaci maści.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 17. Ceny i koszty produktu leczniczego Dupixent

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████ ██████████

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ (brutto). Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadność finansowania ze środków publicznych 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 wskazano ██████████
██████████

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest takrolimus w postaci maści. Ze względu na możliwe zróżnicowane zużycie preparatu, wynikające z nieznanej 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.

Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z portalu Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/61088,Protopic-masc>).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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.

Tabela 18. . Ceny i koszty produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) oraz komparatora

Źródła danych	Koszt 3 miesięcy brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na ■■■ pacjentów
Dupixent wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■
komparator	
Takrolimus maść przy zużyciu 12 opakowań po 30 g (1 tubka w tyg.)	335 928
Takrolimus maść przy zużyciu 24 opakowań po 30 g (2 tubki w tyg.)	671 856
Takrolimus maść przy zużyciu 48 opakowań po 30 g (4 tubki w tyg.)	1 343 712

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.

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.

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
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. <i>Br J Dermatol.</i> , 2019, 181 (5): 1072-1074.
Ariens 2019	Ariëns LFM, van der Schaft 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. <i>Allergy</i> . 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]. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 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, <i>Br J Dermatol.</i> , 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. <i>J Am Acad Dermatol</i> , 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. <i>J Dermatolog Treat</i> , 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. <i>J Clin Med.</i> 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. <i>J. Clin. Med.</i> 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]. <i>J Cutan Med Surg.</i> 2020;1203475420928907. doi:10.1177/1203475420928907
Napolitano 2020	Napolitano M, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Blasio C, Stingeni L, Patrino C. Efficacy and safety of dupilumab in atopic dermatitis in elderly patients: a retrospective study [published online ahead of print, 2020 May 4]. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 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. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 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. <i>J Clin Med.</i> 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. <i>Dermatol Ther</i> , 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. <i>Br J Dermatol.</i> , 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]. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 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. <i>Int J Dermatol.</i> , 2019 Jul 8. doi: 10.1111/jid.14573. [Epub ahead of print]
Badania wtórne	
Barbarot 2020	S. Barbarot, A. Wollenberg, J. I. Silverberg, M. Deleuran, G. Pellacani, J. C. Amario-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; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0533_Dupixent_CL_Report.pdf
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]. JAMA Dermatol. 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.
Rekomendacje kliniczne	
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/Przeegl Dermatol 2019, 106.
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.
Pozostałe publikacje	
ChPL Dupixent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (maj 2019)
OT.4331.11.2020	AWA: „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)””
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.
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.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.07.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	atopic dermatitis [MH]	19 399
#2	Atopic	41 683
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	130 511
#4	#2 AND #3	29 112
#5	Disseminated	66 459
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	1 844
#7	#5 AND #6	47
#8	#1 OR #4 OR #7	29 333
#9	dupilumab [NM]	178
#10	dupilumab	512
#11	SAR231893	512
#12	Dupixent	512
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	512
#14	#8 AND #13	333