



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Dupixent (dupilumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie [redacted] postaci atopowego
zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat
(ICD-10 L20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.28.2021

Data ukończenia: 22.07.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) 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: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r. poz. 2176.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAIITO	Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists
ADOI	Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BSA	Body Surface Area
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRSwNP	przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyposis)
CsA	cyklosporyna A
CSR	Clinical Study Report
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DUP	dupilumab
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EASI	Eczema Area and Severity Index
EDF	European Dermatology Forum
EFA	European Federation of Allergy and Airways
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESDaP	European Society for Dermatology and Psychiatry
ESPD	European Society of Paediatric Dermatology
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HADS	The Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGA	Investigator Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	ang. intention-to-treat
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.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksatu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
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)
NRS	Numerical Rating Scale
OLE	otwarta faza przedłużona badania (ang. open-label extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIAAIC	Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology
SIAIP	Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology
SIDAPA	Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology
SIDeMaST	Italian Society of Dermatology and Venereology
SIDerP	Italian Society of Pediatric Dermatology
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 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	79
14.	Źródła.....	80
15.	Załączniki.....	82
15.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy.....	82
15.2.	Wykaz refundowanych leków we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.05.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1722.2020.17.RBO
PLR.4500.1723.2020.16.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435
 - Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie ██████████ postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-Aventis Groupe

54 rue La Boétie

75008 Paris

Francja

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.05.2021 r., znak PLR.4500.1722.2020.17.RBO, PLR.4500.1723.2020.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 18.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741

w ramach programu lekowego „Leczenie [redacted] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.06.2021 r., znak OT.4231.28.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.06.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, [redacted], Warszawa 2020
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, [redacted], Warszawa 2020
- Analiza ekonomiczna dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, [redacted], Warszawa 2020
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, [redacted], Warszawa 2020
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, [redacted], Warszawa 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.28.2021.BK.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435 Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741 		
Kod ATC	D11AH05		
Substancja czynna	dupilumab		
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ██████████ postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)		
Dawkowanie	Atopowe zapalenie skóry		
	Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)		
	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki (co dwa tygodnie)
	poniżej 60 kg	400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)	200 mg
60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg	
Droga podania	podskórne		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα).</p> <p>IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.</p>		

Źródło: ChPL Dupixent

Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie EMA¹ do obrotu dopuszczone są także następujące prezentacje leku:

- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 ampułko-strzykawka szklana 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 ampułko-strzykawki szklana 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 3 ampułko-strzykawki szklana 2 ml (150 mg/ml) (3 x 1 – opakowanie zbiorcze)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 6 ampułko-strzykawek szklana 2 ml (150 mg/ml) (3 x 2 – opakowanie zbiorcze)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 ampułko-strzykawka szklana z systemem zabezpieczającym 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 3 ampułko-strzykawki szklane z systemem zabezpieczającym 2 ml (150 mg/ml) (3 x 1 – opakowanie zbiorcze)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 6 ampułko-strzykawek szklanych z systemem zabezpieczającym 2 ml (150 mg/ml) (3 x 2 – opakowanie zbiorcze)

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/dupixent-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 16.07.2021 r.)

- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 1 ampułko-strzykawka szklana z systemem zabezpieczającym 1,14 ml (175 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 3 ampułko-strzykawki szklane z systemem zabezpieczającym 1,14 ml (175 mg/ml) (3 x 1 – opakowanie zbiorcze)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 6 ampułko-strzykawek szklanych z systemem zabezpieczającym 1,14 ml (175 mg/ml) (3 x 2 – opakowanie zbiorcze)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 1 wstrzykiwacz szklany 1,14 ml (175 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 wstrzykiwacze szklane 1,14 ml (175 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 3 wstrzykiwacze szklane 1,14 ml (175 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 6 wstrzykiwacze szklane 1,14 ml (175 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz szklany 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 wstrzykiwacze szklane 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 3 wstrzykiwacze szklane 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 6 wstrzykiwacze szklane 2 ml (150 mg/ml)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	27 września 2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> <i>Dorośli i młodzież</i> Produkt leczniczy 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.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</i> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u> Produkt leczniczy 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><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.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt Dupixent podlega dodatkowemu monitorowaniu (▼).

Źródło: ChPL Dupixent

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent oceniano w 2020 roku w zbliżonych wskazaniach, tj. w leczeniu ciężkiego AZS u dorosłych w ramach wniosku refundacyjnego² (raport nr OT.4331.11.2020) oraz we wskazaniu: atopowe

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6880-171-2020-zlc> (data dostępu: 16.07.2021 r.)

zapalenie skóry w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej³ (raport nr OT.422.81.2020). Lek Dupixent nie był oceniany w populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.⁴</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. (...)</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena</p>
<p>Rekomendacja nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁵</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego: Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek. Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.</p> <p>(...) konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej proggu efektywności kosztowej ocenianego leku.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.⁶</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawką à 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o 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.].</p>
<p>Opinia nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁷</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu:</p>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6880-171-2020-zlc> (data dostępu: 16.07.2021 r.)

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/SRP/U_31_237_05082020_s_47_Dupixent_dupilumabum.pdf (data dostępu: 16.07.2021 r.)

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/REK/RP_47_2020_Dupixent.pdf (data dostępu: 16.07.2021 r.)

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/ORP/U_33_253_17082020_o_193_Dupixent_dupilumab.pdf (data dostępu: 16.07.2021 r.)

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/REK/21_08_2020_opinia_RDTL_nr_91_Dupixent.pdf (data dostępu: 16.07.2021 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>atopowe zapalenie skóry, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Jednocześnie Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL.</p> <p>Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów.</p> <p>Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych.</p> <p>Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę – [REDACTED] Dupilumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie [REDACTED] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Ponowne włączenie do programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, aczkolwiek populacja została zawężona do pacjentów w wieku od 12 do 17 lat [Redacted]

Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne (...) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Dupixent ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie [Redacted] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)”. [Redacted]

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. 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: 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.

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: AWA OT.4331.11.2020

Etiologia i patogeneza

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

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

Rozpoznanie

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

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

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

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

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

Tabela 6. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

Skala	Opis
SCORAD	<p>SCORing Atopic Dermatitis</p> <p>Ocena 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, ocenia się 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). 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 kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy.</p>

Skala	Opis
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, 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 zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>
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>
CDLQI	<p>Children’s Dermatology Life Quality Index</p> <p>Kwestionariusz stanowi wersję kwestionariusza Dermatology Life Quality Index przeznaczoną dla pacjentów pediatrycznych. Służy on 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 może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica dla CDLQI wynosi 4.</p>
BSA	<p>Body Surface Area</p> <p>Służy do oceny procentowego zajęcia skóry. Wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania choroby: stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%, stopień umiarkowany przy zajęciu skóry w 5-20%, stopień umiarkowany-zaawansowany przy zajęciu skóry 20-30% (lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy), stopień zaawansowany – zajęcie skóry powyżej 30%.</p>
HADS	<p>The Hospital Anxiety and Depression Scale</p> <p>Kwestionariusz służący do oceny jakości życia poprzez określenie zaburzeń nastroju ze szczególnym odróżnieniem pojęcia leku i depresji. Wyróżnia się subskalę leku/niepokoju oraz subskalę depresji, przy czym każdą z nich ocenia się niezależnie. Skala HADS składa się z czternastu pytań, siedmiu dotyczących lęku/niepokoju oraz siedmiu dotyczących depresji. Każda pozycja (pytanie) jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), a więc wyniki dla każdej subskali waha się od 0 do 21. Większy wynik punktowy odzwierciedla większe prawdopodobieństwo obecności zaburzeń nastroju (lęku lub depresji), a więc gorszą jakość życia. Wynik od 0 do 7 można uznać za prawidłowy</p>

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

Leczenie

Leczenie farmakologiczne AZS obejmuje:

- leczenie miejscowe:
 - emolienty,
 - glikokortykosteroidy stosowane na skórę,
 - niesteroidowe leki immunosupresyjne - miejscowe inhibitory kalcyneuryny: pimekrolimus (w łagodnym AZS), takrolimus (w umiarkowanym i ciężkim AZS);
- leczenie ogólne:
 - leczenie przeciwdrobnoustrojowe (w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry),
 - leki przeciwhistaminowe,
 - glikokortykosteroidy doustne,
 - leki immunomodulujące: cyklosporyna A, dupilumab, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, INF- γ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciweleukotrienowe.

U pacjentów można również stosować fototerapię.

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

Rokowanie

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

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

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2018, 2019 i 2020 roku odnotowano odpowiednio 31 241, 31 397, 27 367 pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020
Liczba pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry	31 241	31 397	27 367

Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, prof. Ireny Waleckiej-Herniczek oraz prof. Romana Nowickiego, obecna liczba chorych na AZS w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w Polsce wynosi ok. 100 000 chorych, z czego [] występuje odpowiednio u ok. 10 000 i 3 000 chorych. Ekspertsi wskazują także, że wnioskowana technologia będzie stosowana u 1% chorych [] AZS i u 3% chorych [] AZS.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) — <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) — <http://www.ptderm.pl/>;
- European Dermatology Forum (EDF) — <http://www.euroderm.org/>;

- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) — <https://www.eadv.org/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) — <http://www.bad.org.uk/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) — <https://www.aad.org/>;
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) — <https://www.aaaai.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.07.2021 r. Poszukiwano wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat. Odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry. Jako podstawę terapii w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) wskazuje się odpowiednią pielęgnacją 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). Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, jeśli pacjent nie odpowiadał na co najmniej 1 terapię ogólnoustrojową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. W przypadku dzieci i młodzieży powyżej 12. roku życia dupilumab zalecany jest już po niepowodzeniu leczenia miejscowego (SIDeMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
Rekomendacje polskie							
PTD/PTA/PTP/PTMR 2020[^] (Nowicki 2020) (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak występowania konfliktu interesów	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania leków biologicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry.</u></p> <p>Dupilumab jest pierwszym biologicznym lekiem zarejestrowanym w AZS do leczenia jego umiarkowanej i ciężkiej postaci. Stosowanie dupilumabu jest zalecane u pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Czas trwania terapii zależy od ustąpienia choroby i decyzji lekarza prowadzącego. Dupilumab może być podawany samodzielnie podskórnym przez pacjenta lub jego opiekuna w domu. Jeśli nie ma poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianej jako nieosiągnięcie co najmniej 50% redukcji w skali EASI), leczenie tym lekiem należy przerwać. Dupilumab należy łączyć z codziennym stosowaniem emolientów i, jeśli to konieczne, można go łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <p>Inne leki biologiczne nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu AZS. Obecnie trwają badania kliniczne z randomizacją, podwójnie ślepią próbą, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z łagodną i ciężką postacią choroby. Istnieją wyniki badań przeciwciał monoklonalnych, takich jak: tralokinumab, lebrizumab (anty-IL-13), nemolizumab (anty-IL-31Rα), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP). Wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i małych cząsteczek wydają się obiecujące, ale nadal brakuje długoterminowych badań bezpieczeństwa i skuteczności w większych grupach pacjentów.</p>						
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019[^] (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak występowania konfliktu interesów	<p>W poniższej tabeli przedstawiono zalecane w wytycznych terapie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Terapia podstawowa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja </td> </tr> <tr> <td>Łagodne AZS (SCORAD <25)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) </td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna </td> </tr> </tbody> </table>	Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 	Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (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
Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 						
Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (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 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) • azatiopryna (AZA) • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Rekomendacje zagraniczne		
<p>SIDeMaST / ADOI / AAIIIO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDeRP 2020[^] (Włochy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>brak informacji</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wybór terapeutyczny należy zawsze omówić z pacjentem i jego opiekunami. • Emolienty należy stosować w odpowiednich ilościach, aby przeciwdziałać uszkodzeniu bariery skórnej. Ciągłe stosowanie środków nawilżających ma krótko- i długoterminowy efekt „oszczędzający steroidy”. Środki czyszczące, z antyseptykami lub bez, powinny być wolne od drażniących alergenów lub posiadać ich niską zawartość (perfumy, izotiazolinony, parabeny) i powinny mieć postać roztworów wodnych, syropu i olejków do kąpieli. • Miejscowe kortykosteroidy (TCS) są podstawą leczenia AZS, zwłaszcza ostrego i zlokalizowanych postaci. Pacjenci pediatryczni są bardziej narażeni na brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza gdy stają się autonomiczni w prowadzeniu terapii. Długotrwałe stosowanie TCS o dużej mocy musi być dokładnie ocenione i monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, rozstęp poprzeczne i bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry. Z drugiej strony należy zwalczać narastające zjawisko kortykofobii poprzez edukację pacjentów i opiekunów w zakresie prawidłowego stosowania TCS. • Miejscowa i ogólnoustrojowa terapia lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczna w niektórych postaciach choroby, w których czynnikiem powodującym chorobę są grzyby, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności terapii TCS i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (TCI). • Stosowanie TCI, które najlepiej rozpocząć po przejściu z TCS stosowanego w ostrej fazie, należy wziąć pod uwagę w przypadku wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, fałdy i okolice narządów płciowych). U młodzieży można stosować pimekrolimus 1% lub takrolimus 0,03%; ten ostatni, w stężeniu 0,1%, może być stosowany tyko u osób w wieku ≥ 16 lat. TCI można stosować jako terapię reaktywną lub proaktywną nawet w perspektywie długoterminowej, biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa. Terapia profilaktyczna z zastosowaniem TCI (2 razy w tygodniu) może być przydatna w zwalczaniu nawrotów. • Fototerapia wąskopasmowym UVB lub UVA1 może być stosowana u młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS; jednakże należy unikać długotrwałego leczenia (> 4 miesiące na cykl) ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko rakotwórczości skóry, chociaż obecnie nie jest to poparte dowodami z literatury. Należy zawsze unikać terapii PUVA u nastolatków. • U pacjentów w wieku młodzieńczym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą TCS / TCI, wskazana jest fototerapia w zalecanych granicach czasu lub leczenie systemowe. • Ogólnoustrojowe kortykosteroidy można rozważyć w przypadku krótkotrwałego stosowania oraz w wybranych przypadkach ciężkich zaostrzeń. Nie należy ich stosować w dłuższej perspektywie ze względu na ich skutki uboczne. • Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS w wieku <16 lat. Ponadto, ze względu na potencjalne skutki uboczne, leczenie cyklosporyną wymaga starannego monitorowania kliniczno-laboratoryjnego. • Metotreksat (MTX), azatiopryna i mykofenolan mofetylu (MMF) nie są obecnie zatwierdzone do leczenia AZS. • Dupilumab został zarejestrowany dla młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS, kwalifikującej się do leczenia systemowego. Na podstawie doświadczeń zdobytych u dorosłych pacjentów oraz biorąc pod uwagę jego udowodnioną skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, dupilumab można obecnie rozważać u młodzieży jako lek systemowy pierwszego wyboru. 	
<p>NICE 2020[^] (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS przedstawiono następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe takrolimus i pimekrolimus nie są zalecane w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku atopowego zapalenia skóry o dowolnym nasileniu. • Miejscowy takrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Pimekrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego atopowego zapalenia skóry na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Zaleca się, aby leczenie takrolimusem lub pimekrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (w tym lekarze ogólni) doświadczeni w leczeniu AZS, dopiero po dokładnej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z wszystkimi odpowiednimi opcjami leczenia drugiego rzutu. • Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, jeśli pacjent nie odpowiadał na co najmniej 1 inną terapię ogólnoustrojową, taką jak cyklosporyna. 	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Należy przerwać stosowanie dupilumabu po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alitretynoina jest zalecana, w ramach jej zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, u których nie wystąpiła odpowiedź na silne miejscowe kortykosteroidy, u pacjentów z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i wynikiem DLQI równym 15 lub więcej. Leczenie alitretynoiną należy przerwać: gdy tylko uzyskano odpowiednią reakcję (ręce wolne lub prawie czyste) lub jeśli wyprysk pozostaje ciężki (zgodnie z definicją PGA) po 12 tygodniach lub jeśli dostateczna odpowiedź (ręce czyste lub prawie czyste) nie zostanie osiągnięta w ciągu 24 tygodni. Leczenie alitretynoiną powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie dermatolodzy lub lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej przewlekłej egzemy dłoni i stosowaniu ogólnoustrojowych retinoidów.
<p>ETFAD/EADV 2020[^] (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Ponieważ AZS jest chorobą przewlekłą, należy zaplanować leczenie długoterminowe i przywiązać szczególną uwagę do długoterminowych aspektów bezpieczeństwa. Eksperti zalecają regularne kąpanie się lub branie prysznica w ciepłej, ale niegorącej wodzie około 2–7 razy w tygodniu z użyciem bardzo łagodnych środków powierzchniowo czynnych i środków myjących na bazie emolientów. Stosowanie wysokiej jakości emolientów może być opłacalne, ponieważ zapobiegają rozwojowi zaostrzeń choroby i konieczności stosowania przeciwzapalnych TCS i TCI. Jeśli jednak dojdzie do ostrego zapalenia, lepiej jest zastosować miejscowe środki przeciwzapalne, zamiast emolienty. ETFAD zaleca codzienne stosowanie obfitych ilości emolientów, co najmniej 30 g/dzień lub 1 kg/miesiąc w przypadku osoby dorosłej. Eksperti zalecają badanie alergiczne u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w celu wykrycia uczulenia kontaktowego na składniki emolientów i miejscowych środków przeciwzapalnych, w zależności od indywidualnego wywiadu. Skuteczna terapia miejscowa zależy od trzech podstawowych zasad: wystarczającej mocy, dostatecznej dawki i prawidłowego stosowania. Miejscowe leczenie powinno być stosowane na nawilżoną skórę, jeśli to możliwe, zwłaszcza w przypadku stosowania maści. Jeśli w to samo miejsce trzeba nałożyć emolienty i miejscowe preparaty przeciwzapalne, najpierw należy nałożyć krem, a dopiero 15 minut później maść. ETFAD zaleca stosowanie opatrunków na mokro u pacjentów z zaostrzeniem AZS w lub z sączącymi i erozyjnymi zmianami. Miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Dostępne są różne moce TCS (łagodne, umiarkowane, silne lub bardzo silne) i różne preparaty (kremy, maści, płyny lub pianki). Wybór TCS zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta. TCI wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. TCI są szczególnie przydatne w obszarach skóry wrażliwej i okluzyjnej oraz u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. Oba TCI są bezpieczne w użyciu i licencjonowane dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie TCI w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS oraz do długotrwałego leczenia miejscowego. Zalecane jest również stosowanie poza wskazaniami poniżej 2 lat. Tradycyjnie, miejscową terapię przeciwzapalną stosowano tylko na uszkodzoną skórę i przerywano ją lub zmniejszano po usunięciu widocznych zmian. Uzupełnieniem tego reaktywnego podejścia jest koncepcja proaktywnego leczenia, która definiowana jest jako długotrwała, niskodawkowa kuracja przeciwzapalna na wcześniej dotknięte obszary skóry, w połączeniu z zastosowaniem emolientów na całym ciele. Proaktywna terapia wydłuży czas do nawrotu. Proaktywne, zwykle dwa razy w tygodniu, miejscowe leczenie wcześniej dotkniętych obszarów rozpoczyna się dopiero po skutecznym wyleczeniu wszystkich widocznych zmian, oprócz codziennej trwającej terapii emolientami zarówno dla skóry wcześniej dotkniętej, jak i zdrowej. ETFAD zaleca wprowadzenie proaktywnej terapii za pomocą TCI lub TCS u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej AZS. Fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia. Zabiegi UV nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych zmian, w szczególności sączących, ponieważ często prowadzi to do gorszego wyniku. Zamiast tego pacjenci z ostrym zapaleniem skóry powinni być leczeni standardowym schematem przez kilka dni przed rozpoczęciem leczenia UV. Ze względu na wyzwania praktyczne, obawy teoretyczne i ograniczone dane dotyczące stosowania fototerapii u dzieci z AZS, fototerapia zwykle nie jest rozważana u dzieci przed okresem dojrzewania, chociaż nie jest przeciwwskazana. ETFAD zaleca jednocześnie stosowanie nb-UVB lub UVA w średniej dawce w połączeniu z TCS lub wybraną terapią systemową w leczeniu AZS. ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS. AIT można jednak rozważyć u wybranych pacjentów z uczuleniem na pyłki kurzu domowego, brzozy lub traw, z ciężką postacią AZS i zaostrzeniem klinicznym w wywiadzie po ekspozycji na alergen wywołujący lub z dodatnim wynikiem testu atopowego. ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu w chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie TCS, TCI

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CsA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CsA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie z tymi substancjami, a przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę wszystkie istotne czynniki związane z pacjentem i lekiem, w tym choroby współistniejące pacjenta, spodziewaną skuteczność czy planowany czas trwania leczenia. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS) wykazują szybką skuteczność, ale ich stosunek ryzyka do korzyści jest w dużej mierze niekorzystny. Z powodu wielu długoterminowych skutków ubocznych, SCS należy stosować tylko przez 1–2 tygodnie w przypadku ciężkich, ostrych zaostrzeń. CsA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CsA ma wąski indeks terapeutyczny i wymaga ścisłego monitorowania ciśnienia krwi i objawów niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. CsA jest zatwierdzona do leczenia systemowego AZS u dorosłych w większości krajów europejskich, ale może być stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym u dzieci lub kobiet w ciąży. CsA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego. MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i, w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX. Po każdym cyklu MTX należy zastosować substytucję kwasu foliowego. MTX jest hepatotoksyczny i teratogeny, a kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas terapii stosować skuteczną antykoncepcję. Chociaż większość badań klinicznych jest krótkotrwała, istnieją dowody na to, że AZA jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci. Łagodne żołądkowo-jelitowe skutki uboczne i nieprawidłowości hematologiczne są często obserwowane podczas leczenia MMF, ale ogólny profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny, co czyni go nie zarejestrowaną, ale klinicznie użyteczną alternatywą leczenia dla pacjentów z ciężką postacią AZS. MMF i jest teratogenne, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii. • Dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym, który został zatwierdzony jako lek pierwszego rzutu w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w USA i Europie. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-4Ra, które blokuje sygnalizację zarówno IL-4, jak i IL-13. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających do 52 tygodni leczenie dupilumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS poprawiło wiele wskaźników przedmiotowych i podmiotowych objawów AZS, a także jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Dane z rejestrów i rzeczywistych serii przypadków wykazały porównywalne wskaźniki odpowiedzi. Dupilumab należy łączyć z codziennymi emolientami i może w razie potrzeby można łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi. Przyjmowanie konwencjonalnych układowych leków immunosupresyjnych może być kontynuowane w pierwszych tygodniach leczenia dupilumabem, aż do osiągnięcia pełnego poprawy wyników klinicznych. ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. <p>Wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne w następnych latach.</p>
<p>AWMF 2020 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Informacje dotyczące występowania potencjalnego konfliktu interesów dostępne są na stronie internetowej www.awmf.org</p>	<p>Zalecenia stanowią aktualizację wytycznych z 2015 r. i odnoszą się do leczenia systemowego, w tym do dupilumabu:</p> <p>Dupilumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie w leczeniu przewlekłego, umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u młodzieży powyżej 12 r.ż oraz u dorosłych, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające (silny konsensus) • Można rozważyć stosowanie u dzieci poniżej 12 r.ż. z opornym na leczenie ciężkim AZS. Jest to leczenie off-label. (konsensus) • W przypadku występowania wyprysku zaleca się stosowanie dupilumabu w połączeniu z miejscowym leczeniem przeciwzapalnym (silny konsensus)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 ^ (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania 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). • Regularne stosowanie emolientu ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzania steroidów w łagodnym i umiarkowanym AE. W pierwszej kolejności wymagane jest zmniejszenie remisji z miejscowymi kortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (2a, B). • Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS powinni przestrzegać diety terapeutycznej eliminującej te pokarmy, które wywołały reakcje po kontrolowanych doustnych testach prowokacyjnych. (2b, B) <p>Leczenie miejscowe</p> <p>Miejscowe kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, szczególnie w ostrej fazie. (-, D) • W AZS zaleca się miejscowe kortykosteroidy o zwiększonym stosunku korzyści do ryzyka. (-, D) • Rozcieńczone miejscowe kortykosteroidy można stosować pod wilgotnymi okładami przez krótki okres w ostrych przebiegach AZS, aby zwiększyć ich skuteczność. (1b, A) • Terapia proaktywna, np. stosowanie dwa razy w tygodniu w długoterminowej obserwacji może pomóc w zmniejszeniu nawrotów. (1b, A) • Aktywna terapia za pomocą TCS może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni, co stanowi najdłuższy czas trwania badania. (1b, A) • Obawy pacjentów przed skutkami ubocznymi kortykosteroidów (kortykofobia) należy rozpoznać i odpowiednio uwzględnić, aby poprawić przestrzeganie zaleceń i uniknąć nieleczenia. (4C) <p>Inhibitory kalcyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS. (-, D) • Należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. (-, D) • TCI są szczególnie wskazane na wrażliwych obszarach skóry. (1b, A) • Aktywna terapia maścią takrolimusu podawaną dwa razy w tygodniu może zmniejszyć nawroty. (1b, A) • Skuteczna ochrona przed słońcem powinna być zalecana pacjentom leczonym TCI. (-, D) <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB są zalecane w leczeniu AZS u dorosłych pacjentów. (1b, A) • W przypadku leczenia AZS preferowane jest wąskopasmowe promieniowanie UVB w stosunku do szerokopasmowego promieniowania UVB. (1a, A) • Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec zaostrzeniu. (C) • Terapia PUVA nie jest terapią pierwszego wyboru ze względów bezpieczeństwa. (1b, A) • Nowe urządzenia, takie jak laser ekscymerowy 308 nm, nie są zalecane do leczenia pacjentów z AZS (-, D) <p>Leczenie przeciwświądowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów w celu kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS. (1a, A) • Zaleca się miejscowe inhibitory kalcyneuryny w celu kontrolowania świądu w AZS do czasu usunięcia wyprysku. (1a, A) • Miejscowy polidokanol może być stosowany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (-, D) • Rutynowe kliniczne stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub

	<p>miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwświądowa w AZS. (4, C)</p> <ul style="list-style-type: none"> Istnieją dowody, że terapia UV może być stosowana w AZS do łagodzenia świądu. Wąskopasmowe UVB i UVA1 wydają się najbardziej preferowanymi metodami leczenia. (2a, B) Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie TCS i emolientami nie jest wystarczające. (1b, A) <p>Leczenie przeciwbakteryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krótki przebieg ogólnoustrojowych antybiotyków, takich jak cefalosporyna, 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 - w tym kąpielami antyseptycznymi, np. rozcieńczonym podchlorynem sodu - należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej. (4, C) Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym podchlorynem sodu 0,005% kąpeli - można 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> <p>Doustne gl kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie gl kortykosteroidami doustnymi może być opcją leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS. (-, D) Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. U dzieci należy postępować z większą ostrożnością niż u dorosłych. (-, D) <p>Cyklosporyna A:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklosporynę można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego. Należy uważnie monitorować potencjalne poważne skutki uboczne. (1a, A) Cyklosporynę można stosować (pozarejestryjnie) u dzieci i młodzieży wykazujących oporność lub ciężką postać choroby. Wskazane jest szczegółowe monitorowanie pacjenta, zwłaszcza stanu nerek. (2b, B) Czas trwania terapii cyklosporyną zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe terapie mogą być przydatne w AZS. (-, D) Częste działania niepożądane cyklosporyny (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długotrwałemu leczeniu AZS cyklosporyną. Dlatego zazwyczaj zaleca się odstęp 3–6 miesięcy. (-, D) Zmniejszenie dawki należy rozważyć zgodnie ze skutecznością kliniczną. W wybranych przypadkach wskazane może być długotrwałe leczenie zalecające najniższą klinicznie użyteczną dawkę. (-, D) Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D) <p>Azatiopryna (AZA):</p> <ul style="list-style-type: none"> AZA może być stosowana (pozarejestryjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (1b, A) AZA może być również stosowana (pozarejestryjnie) u dzieci. (4, C) AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D) <p>Mykofenolan mofetylu (MMF):</p> <ul style="list-style-type: none"> MMF może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C) MMF może być stosowany w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży. (4, C) Ponieważ MMF jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii. (3a, B) <p>Metotreksat (MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> MTX może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci. (4, C) Ponieważ MTX jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii. (3a, B) <p>Leczenie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumab jest zalecany u dorosłych 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)
--	---

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • 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, które nie reagują na miejscową terapię steroidami. (1b, A) • Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS bez odpowiedzi na standardową terapię. (-, D) • Immunoadsorbpcję można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna. (4, C) <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 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>Zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie stopnia wiarygodności dowodów. Stopień rekomendacji: A – 1a, 1b; B – 2a, 2b, 3a, 3b; C – 4; D – opinia ekspertów.</p>

na podstawie APD wnioskodawcy, rozdz. 2.1.7.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych oraz stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Opinia eksperta oraz stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Ekspert	Prof. dr hab. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki Kierownik Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • emolienty • mGKS • fototerapia • cyklosporyna 	<ul style="list-style-type: none"> • emolienty • mGKS • mIKC • cyklosporyna
Technologia najtańsza	emolienty	emolienty
Technologia najskuteczniejsza	cyklosporyna	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W [redacted] AZS brak skutecznego leczenia. Leczenie miejscowe charakteryzuje się niską skutecznością. Leczenie immunosupresyjne (CSA) można stosować krótkotrwale. Po odstawieniu leczenia następuje szybki nawrót.	Brak skutecznego leczenia [redacted] uogólnionej AZS. Niska skuteczność leczenia miejscowego powoduje konieczność stosowania GKS ogólnie, które są p/wskazane w leczeniu przewlekłym. CsA zarejestrowana jest dla dorosłych.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Objęcie refundacją leczenia biologicznego dupilumabem. Jest to najbardziej skuteczna terapia w leczeniu AZS. Należy stworzyć rejestr pacjentów pod tytułem efektywności stosowanych terapii.	Objęcie refundacją leczenia biologicznego dupilumabem! Jest to terapia przełomowa i skuteczna i bezpieczna! Wskazane jest uruchomienie rejestru pacjentów z AZS i monitorowanie efektów leczenia.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Należy zwrócić uwagę na właściwe określenie ciężkości choroby i umiejętność posługiwania się skalami oceny ciężkości AZS (skala EASI, SCORAD, DLQI)	Konieczne jest stosowanie obiektywnego określania nasilenia choroby z zastosowaniem skal EASI, SCORAD i DLQI.

Ekspert	Prof. dr hab. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki Kierownik Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>W przypadku stworzenia programu, który szczegółowo określi kryteria włączenia, wyłączenia pacjentów i ich monitorowania – brak możliwości nadużyć i niewłaściwego stosowania.</i>	<i>Wdrożenie programu lekowego, który szczegółowo określi kryteria włączenia i wyłączenia do terapii dupilumabem oraz monitorowanie procesu terapii uniemożliwi niewłaściwe zastosowanie leku.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>[redacted] AZS u młodzieży jest grupą najbardziej potrzebujących pacjentów. Skuteczne leczenie zapobiegnie ewolucji AZS wieku dorosłego, ze wszystkimi konsekwencjami.</i>	<i>[redacted] AZS, która prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia, depresji, myśli samobójczych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Z terapii nie skorzystają pacjenci z łagodną postacią AZS oraz ci, z adekwatną odpowiedzią na dotychczasowe leczenie.</i>	<i>Największą grupą pacjentów z AZS stanowią osoby z postacią łagodną, która nie wymaga leczenia biologicznego.</i>
Inne uwagi	<i>Brak uwag.</i>	<i>Lek bardzo potrzebny!</i>

Tabela 10. Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Organizacja	[redacted] Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	<p>powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>Polscy pacjenci z AZS w wieku 12-17 lat pozbawieni są obecnie refundowanej, skutecznej terapii, która pozwoliłaby im poradzić sobie z najpoważniejszymi objawami choroby. Terapia dupilumabem stosowana jest w większości krajów Unii Europejskiej. Terapia lekiem Dupixent jest w stanie wyeliminować lub co najmniej złagodzić każdy z głównych objawów choroby jednocześnie. Dupixent stosowany przez nielicznych pacjentów, których stać na refundowaną terapię jest postrzegany jako przełom w ich leczeniu. Refundowany Dupixent zmieni komfort życia młodocianych pacjentów, umożliwi normalny rozwój bez stygmatyzacji i pozwoli normalnie funkcjonować w społeczeństwie. Realny, refundowany dostęp do leku Dupixent zmieni życie najciężej chorych pacjentów. Przeciętny pacjent z atopowym zapaleniem skóry, w Polsce nie jest w stanie zapłacić za leczenie dupilumabem z własnej kieszeni. Konkluzja: brak refundacji – brak realnego dostępu do tej formy leczenia.</i></p>
	<p>nie powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>brak</i></p>
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.	<p><i>Dostępne badania Dupixent-u (szczególnie z zakresie skuteczności terapeutycznej oraz profilu bezpieczeństwa), ale także relacje pacjentów w wieku 12-17 lat zrzeszonych w naszej organizacji, którzy mieli możliwość testowania leku (za granicą lub ze środków własnych lub w badaniach klinicznych) – wydają się potwierdzać jego skuteczność i szansę na realną poprawę jakości życia młodocianych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) w Polsce. Dupixent już dziś postrzegany jest przez pacjentów jako „światło w tunelu” i może być przełomem w leczeniu AZS w Polsce. Aby tak mogło się stać, niezbędne są do wdrożenia rozwiązania systemowe, które poprzez refundację umożliwią pacjentom realny dostęp do tej formy leczenia, co w imieniu organizacji pacjenckiej – rekomenduję.</i></p>
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane na początku formularza?	<ul style="list-style-type: none"> • uciążliwy przewlekły świąd skóry • zaburzenia snu • rozległe stany zapalne skóry • obniżony komfort życia • częste nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe skóry • przeczasy i rany (ogólnie zły stan skóry prowadzący do wykluczenia, izolacji oraz stygmatyzacji) • wykluczenie ekonomiczne (ze względu na koszty leczenia w Polsce) skutkuje niestosowaniem w ogóle żadnych terapii

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, są:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę,
- kortykosteroidy do stosowania ogólnego,
- cyklosporyna,
- leki przeciwhistaminowe.

Wszystkie ww leki finansowane są w ramach refundacji aptecznej. Szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 15.2 AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze leczenie wspomagające – BSC</p>	<p>Zgodnie z zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenia atopowego zapalenia skóry standardowe postępowanie w tej chorobie stanowi zastosowanie emolientów, mokrych opatrunków, odpowiedniej diety oraz unikania czynników ryzyka. W przypadku gdy postępowanie takie nie przyniesie odpowiednich rezultatów, rekomendowane jest zastosowanie kortykosteroidów do stosowania miejscowego oraz inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile działania. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi. W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe. Fototerapia wąskozakresowym UVB wymieniana jest jako opcja leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i dorosłych, natomiast UVA i PUVA jedynie u dorosłych. Wytyczne zwracają jednakże uwagę na ograniczoną dostępność tej metody leczenia dla pacjentów. II linię leczenia, zalecaną w przypadku niepowodzenia terapii miejscowej stanowi terapia ogólnoustrojowa. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.</p> <p>(...)</p> <p>Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej w leczeniu [redacted] atopowego zapalenia skóry [redacted] u pacjentów w wieku 12 – 17 lat, [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca do BSC zaliczył także refundowane w zbliżonym do wnioskowanego wskazania [redacted]</p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Etap I: chorzy w wieku 12 – 17 lat z [redacted] atopowym zapaleniem skóry, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.</p> <p>Etap II: w przypadku braku dedykowanych badań w ramach etapu I selekcji, rozszerzono kryterium włączenia do pacjentów w wieku 12-17 lat z [redacted]</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Interwencja	Dupilumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Komparatory	Obserwacja (placebo)	Niezgodne z kryteriami włączenia.	Kryterium niezgodne z wybranym komparatorem – jako technologię alternatywną dla dupilumabu wybrano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) (patrz rozdz. 3.6).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> EASI; SCORAD; IGA; POEM; NRS; powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; jakość życia; <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z kryteriami włączenia.	-
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych.</p>	Niezgodne z kryteriami włączenia.	-

	Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w populacji chorych w wieku 12-17 lat.		
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem, • badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase (Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 19.11.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (dupilumab, Dupixent) oraz analizowanego problemu zdrowotnego (atopic dermatitis). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.07.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją LIBERTY AD ADOL porównujące dupilumab z placebo u pacjentów ≥ 12 do < 18 lat z atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe lub dla których leczenie miejscowe było medycznie niewskazane. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 4 opracowania wtórne: CADTH 2020, Agache 2020, Sawangjit 2020 oraz Siegels 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY AD ADOL</p> <p>(Simpson 2020, Paller 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>- wieloośrodkowe (45 ośrodków w USA i Kanadzie)</p> <p>- 3-ramienne</p> <p>- randomizowane (1:1:1)</p> <p>- podwójnie zaślepione</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>- okres obserwacji: 16 tyg.</p> <p>- interwencja:</p> <p>Dupilumab (DUP) 1x na 2 tyg. 200-300 mg</p> <p>DUP 1x na 4 tyg. 300 mg</p> <p>PLC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent w wieku od ≥ 12 do < 18 lat w czasie wizyty skriningowej; • Diagnoza atopowego zapalenia skóry zgodnie z kryteriami konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii podczas wizyty skriningowej; • Przewlekłe AZS zdiagnozowane co najmniej 1 rok przed wizytą skriningową; • Wynik IGA ≥ 3 podczas badań przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; • Wynik EASI ≥ 16 podczas badań przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; • Średnia ocena NRS ≥ 4; • $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęta chorobowo podczas wizyt przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; • Pacjenci z udokumentowaną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skriningową) niewłaściwej odpowiedzi na miejscowe leki przeciw AZS lub dla których miejscowe leczenie jest medycznie niewskazane (np. nietolerancja z powodu poważnych działań niepożądanych); • Pacjenci stosujący stałą dawkę miejscowych emolientów dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed rozpoczęciem przyjmowania leku; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu; • Leczenie ogólnoustrojowym lekiem będącym przedmiotem badania przed wizytą rozpoczynającą leczenie w ramach badania; • Leczenie miejscowym środkiem będącym przedmiotem badania w ciągu 4 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli jest znany), w zależności od tego, który jest dłuższy, przed wizytą rozpoczynającą leczenie w ramach badania; • Leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 2 tygodni przed wizytą rozpoczynającą leczenie w ramach badania (pacjenci mogą zostać ponownie zbadani); • Zastosowanie któregośkolwiek z poniższych zabiegów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub jakimkolwiek stanem, który zdaniem badacza może wymagać takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia badanego: <ul style="list-style-type: none"> o Leki immunosupresyjne / immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75); • odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana w skali EASI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50, EASI-90); • średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza CDLQI w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, interferon gamma, inhibitory kinazy janusowej, azatiopryna, metotreksat itp.), o Fototerapia w ramach leczenia AZS. <u>Liczba pacjentów (N=251):</u> DUP: 166 (raz na 2 tyg. n=82, raz na 4 tyg. n=84) PLC: 85	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.1 i 7 AKL wnioskodawcy.

Opis skal i narzędzi wykorzystywanych przy ocenie odpowiedzi na leczenie opisano w Rozdziale 3.2 AWA (Tabela 6. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania LIBERTY AD ADOL zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów, dla której ryzyko określono jako nieznanne (brak informacji odnoszących się do oceny efektów). Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzia RoB 2

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
LIBERTY AD ADOL	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Komentarz analityka Agencji

W badaniu LIBERTY AD ADOL leczeniem ratunkowym określano zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Pacjentów, u których zaistniała konieczność zastosowania miejscowych GKS, nie włączano do analizy skuteczności, natomiast u pacjentów, u których w trakcie badania zastosowano lek ogólnoustrojowy, przerywano leczenie dupilumabem. W polskiej praktyce klinicznej leczenie dupilumabem

Należy zatem zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki przedstawione w głównym badaniu włączonym do AKL LIBERTY AD ADOL dotyczą pacjentów, u których nie stosowano miejscowych glikokortykosteroidów, czyli najlepszego leczenia wspomagającego wybranego przez wnioskodawcę jako komparator. Biorąc pod uwagę powyższe, przy interpretacji wyników badania LIBERTY AD ADOL należy mieć na względzie fakt, iż dupilumab porównano z placebo, nie zaś BSC.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń, poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej w ramieniu stosującym dupilumab uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy stosującej DUP w dawce 200/300 mg raz na dwa tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dupixent oraz [REDACTED]

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dupilumabu w porównaniu do placebo w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu LIBERTY AD ADOL

Punkt końcowy*	Populacja	DUP (n=82)	PLC (n=85)	OR/MD (95% CI), wartość p
EASI				
EASI-75, n (%)	ITT	34 (41,5)	7 (8,2)	OR=7,89 (3,24; 19,21) p<0,00001
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
EASI-50, n (%)	ITT	50 (61,0)	11 (12,9)	OR=10,51 (4,85; 22,78) p<0,00001
EASI-90, n (%)	ITT	19 (23,2)	2 (2,4)	OR=12,52 (2,81; 55,72) p=0,0009
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-65,9 (4,0)	-23,6 (5,5)	MD=-42,30% (-43,75; -40,85) p<0,00001
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCORAD				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-51,6 (3,2)	-17,6 (3,8)	MD=-34,00% (-35,06; -32,94) p<0,00001
IGA				
IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n (%)	ITT	20 (24,4)	2 (2,4)	OR=13,39 (3,02; 59,42) p=0,0006
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
POEM				
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	ITT	-10,1 (0,8)	-3,8 (1,0)	MD=-6,30 (-6,57; -6,03) p<0,00001
NRS				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-47,9 (3,4)	-19,0 (4,1)	MD=-28,90% (-30,04; -27,76) p<0,00001
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-3,7 (0,3)	-1,5 (0,3)	MD=-2,20 (-2,29; -2,11) p<0,00001

Punkt końcowy*	Populacja	DUP (n=82)	PLC (n=85)	OR/MD (95% CI), wartość p
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N (%)	ITT	30/82 (36,6)	4/84 (4,8)	OR=11,54 (3,84; 34,67) p<0,0001
3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N (%)	ITT	40/82 (48,8)	8/85 (9,4)	OR=9,17 (3,93; 21,38) p<0,00001
średnia procentowa zmiana po 4 tygodniach w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-34,7 (3,0)	-12,5 (3,1)	MD=-22,20% (-23,13; -21,27) p<0,00001
4-punktowa lub większa poprawa po 4 tygodniach w stosunku do wartości początkowych, n/N (%)	ITT	18/82 (22,0)	4/84 (4,8)	OR=5,63 (1,81; 17,45) p=0,003
BSA				
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	ITT	-30,1 (2,3)	-11,7 (2,7)	MD=-18,40% (-19,16; -17,64) p<0,00001

EASI-75/50/90 oznacza 75%/50%/90% lub większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (w skali EASI); SE-błąd standardowy;

* Ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia, jeśli nie wskazano inaczej.

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania LIBERTY AD ADOL.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dupilumabu w porównaniu do placebo w zakresie jakości życia w badaniu LIBERTY AD ADOL (populacja ITT)

Punkt końcowy*	DUP (n=82)	PLC (n=85)	OR/MD (95% CI), wartość p
Skala CDLQI			
CDLQI: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-8,5 (0,5)	-5,1 (0,6)	MD=-3,40 (-3,57; -3,23) p<0,00001
CDLQI: odsetek pacjentów z ≥ 6-punktową redukcją w skali CDLQI, n/N (%)	43/71 (61)	15/76 (20)	OR=6,25 (2,98; 13,07) p<0,00001
Skala HADS			
HADS: średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych*** (SE)	-3,8 (0,7)	-2,5 (0,8)	MD=-1,30 (-1,53; -1,07) p<0,00001

* Ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia, jeśli nie wskazano inaczej.

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania LIBERTY AD ADOL.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

Analiza skuteczności dupilumabu (DUP) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji ITT wykazała istotnie statystycznie:

- większy odsetek pacjentów z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w grupie DUP względem PLC
- większy odsetek pacjentów z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-50) w grupie DUP względem PLC
- większy odsetek pacjentów z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w grupie DUP względem PLC

- większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych w grupie DUP względem PLC
- większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych w grupie DUP względem PLC
- większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz co najmniej 2-punktową poprawą nasilenia choroby w skali IGA w grupie DUP względem PLC
- większą różnicę w zakresie poprawy nasilenia choroby skali POEM w grupie DUP względem PLC
- większą różnicę w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego skalą NRS w grupie DUP względem PLC
- większą różnicę w zakresie zmiany powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w grupie DUP względem PLC
- większą poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem CDLQI w grupie DUP względem PLC
- większą poprawę jakości życia mierzonej w skali HADS w grupie DUP względem PLC

Długookresowa skuteczność dupilumabu –

Opracowania wtórne

CADTH 2020

Zgodnie z AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.1.1) *celem opracowania CADTH 2020 było zebranie dowodów dotyczących korzyści oraz bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w populacji pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony w bazach Medline i Embase, bez ograniczeń dotyczących języka oraz roku publikacji. Ostatecznie włączono badania SOLO1, SOLO2, CAFE, CHRONOS, SOLO CONTINUE oraz LIBERTY AD ADOL – jedyne badanie dotyczące populacji pediatrycznej. Wyniki dotyczące skuteczności

przedstawione zostały oddzielnie dla każdego badania (wyniki badania LIBERTY AD ADOL zostały opisane powyżej.).

Zdarzenia niepożądane w publikacji raportowano łącznie dla wszystkich odnalezionych badań randomizowanych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% do 74% pacjentów w grupie otrzymującej DUP oraz u 65% do 82% pacjentów w grupie PLC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w obu grupach, były zakażenia górnych dróg oddechowych i atopowe zapalenie skóry. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 0% do 5% pacjentów w grupie DUP i 1% do 9% pacjentów w grupie PLC. Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 0% do 2% pacjentów w grupie otrzymującej DUP i 1% do 5% w grupie PLC.

Agache 2020

W publikacji oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i efektywność kosztową dupilumabu w porównaniu do leczenia standardowego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS. Przegląd systematyczny został przeprowadzony w bazach Pubmed, Embase i Cochrane. Ostatecznie włączono 7 randomizowanych badań klinicznych, w tym jedno badanie dotyczące populacji pediatrycznej – badanie LIBERTY AD ADOL. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawione zostały oddzielnie dla każdego badania (wyniki badania LIBERTY AD ADOL zostały opisane powyżej.).

Sawangjit 2020

W publikacji zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej, którą przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych ogólnoustrojowych terapii immunosupresyjnych stosowanych w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. Przegląd systematyczny został przeprowadzony w bazach Medline, Embase i Cochrane. W przypadku dupilumabu, do przeglądu włączono łącznie 11 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie zostało przeprowadzone w populacji w wieku 12-17 lat (LIBERTY AD ADOL – główne badanie włączone do niniejszej AKL). W ramach omawianego przeglądu autorzy odnaleźli 7 badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej, jednakże oceniających różne punkty końcowe. W związku z powyższym nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu do innych terapii systemowych w tej populacji chorych.

Siegels 2020

W publikacji oceniano skuteczność i bezpieczeństwo systemowego leczenia w umiarkowanym lub ciężkim AZS. Przegląd systematyczny został przeprowadzony w bazach Medline, Embase, Cochrane oraz DARE. Autorzy zidentyfikowali dowody naukowe dotyczące łącznie 13 terapii ogólnoustrojowych dostępnych i zarejestrowanych w Europie. W przypadku dupilumabu odnaleziono łącznie 11 badań RCT, w których wzięło udział 3 529 pacjentów. Tylko jedno z badań przeprowadzono w populacji pediatrycznej, tj. LIBERTY AD ADOL – główne badanie włączone do niniejszej AKL i zostały one przedstawione powyżej w rozdz. 4.2.1.1 AWA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu do placebo z badania LIBERTY AD ADOL (populacja ITT)

Zdarzenie	LIBERTY AD ADOL		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Dupilumab (n=82)	Placebo (n=85)		
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	59 (72,0)	59 (69,4)	1,13 (0,58; 2,20)	0,03 (-0,11; 0,16)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,34 (0,01; 8,50)	-0,01 (-0,04; 0,02)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,34 (0,01; 8,50)	-0,01 (-0,04 ;0,02)
Zgon, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	nd	nd
Poszczególne zdarzenia niepożądane w podziale na klasy MedDRA raportowane przez co najmniej 3% pacjentów w dowolnym analizowanym ramieniu badania*				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	36 (43,9)	37 (43,5)	1,02 (0,55; 1,87)	0,00 (-0,15; 0,15)

Zdarzenie	LIBERTY AD ADOL		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Dupilumab (n=82)	Placebo (n=85)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	23 (28,0)	26 (30,6)	0,88 (0,45; 1,72)	-0,03 (-0,16; 0,11)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	10 (12,2)	6 (7,1)	1,83 (0,63; 5,29)	0,05 (-0,04; 0,14)
Zaburzenia układu nerwowego, n (%)	12 (14,6)	11 (12,9)	1,15 (0,48; 2,78)	0,02 (-0,09; 0,12)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	7 (8,5)	13 (15,3)	0,52 (0,20; 1,37)	-0,07 (-0,17; 0,03)
Zaburzenia oka, n (%)	8 (9,8)	7 (8,2)	1,20 (0,42; 3,49)	0,02 (-0,07; 0,10)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	7 (8,5)	4 (4,7)	1,89 (0,53; 6,72)	0,04 (-0,04; 0,11)
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach, n (%)	9 (11,0)	2 (2,4)	5,12 (1,07; 24,45)	0,09 (0,01; 0,16) NNH=11 (6; 100)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	2 (2,4)	4 (4,7)	0,51 (0,09; 2,84)	-0,02 (-0,08; -0,03)
Zaburzenia psychiczne, n (%)	3 (3,7)	1 (1,2)	3,19 (0,32; 31,31)	0,02 (-0,02; 0,07)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego, n (%)	0 (0,0)	3 (3,5)	0,14 (0,01; 2,81)	-0,04 (-0,08; 0,01)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (terminy MedDRA) raportowane przez co najmniej 3% pacjentów w dowolnym analizowanym ramieniu badania*				
Zakażenia górnych oddechowych, n (%)	10 (12,2)	15 (17,6)	0,65 (0,27; 1,54)	-0,05 (-0,16; 0,05)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	5 (6,1)	4 (4,7)	1,31 (0,34; 5,08)	0,01 (-0,05; 0,08)
Zapalenie spojówek**, n (%)	8 (9,8)	4 (4,7)	2,19 (0,63; 7,57)	0,05 (-0,03; 0,13)
Liszajec, n (%)	2 (2,4)	4 (4,7)	0,51 (0,09; 2,84)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Grypa, n (%)	5 (6,1)	4 (4,7)	1,31 (0,34; 5,08)	0,01 (-0,05; 0,08)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, n (%)	3 (3,7)	1 (1,2)	3,19 (0,32; 31,31)	0,02 (-0,02; 0,07)
Zakażenia skóry***, n (%)	9 (11,0)	17 (20,0)	0,49 (0,21; 1,18)	-0,09 (-0,20; 0,02)
Zakażenia skóry z wyłączeniem opryszczkowych zakażeń skóry**, n (%)	8 (9,8)	16 (18,8)	0,47 (0,19; 1,16)	-0,09 (-0,20; 0,01)
Zanokcica, n (%)	0 (0,0)	3 (3,5)	0,14 (0,01; 2,81)	-0,04 (-0,08; 0,01)
Atopowe zapalenie skóry, n (%)	15 (18,3)	21 (24,7)	0,68 (0,32; 1,44)	-0,06 (-0,19; 0,06)
Pokrzywka, n (%)	4 (4,9)	4 (4,7)	1,04 (0,25; 4,30)	0,00 (-0,06; 0,07)
Ból w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	3 (3,7)	1 (1,2)	3,19 (0,32; 31,31)	0,02 (-0,02; 0,07)

Zdarzenie	LIBERTY AD ADOL		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Dupilumab (n=82)	Placebo (n=85)		
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	3 (3,7)	1 (1,2)	3,19 (0,32; 31,31)	0,02 (-0,02; 0,07)
Gorączka, n (%)	1 (1,2)	3 (3,5)	0,34 (0,03; 3,31)	-0,02 (-0,07; 0,02)
Ból głowy, n (%)	9 (11,0)	9 (10,6)	1,04 (0,39; 2,77)	0,00 (-0,09; 0,10)
Kaszel, n (%)	2 (2,4)	4 (4,7)	0,51 (0,09; 2,84)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Przekrwienie błony śluzowej nosa, n (%)	2 (2,4)	4 (4,7)	0,51 (0,09; 2,84)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Alergiczne zapalenie spojówek, n (%)	4 (4,9)	3 (3,5)	1,40 (0,30; 6,46)	0,01 (-0,05; 0,07)
Nudności, n (%)	3 (3,7)	1 (1,2)	3,19 (0,32; 31,31)	0,02 (-0,02; 0,07)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia****, n (%)	7 (8,5)	3 (3,5)	2,55 (0,64; 10,22)	0,05 (-0,02; 0,12)
Infekcje wirusowe opryszczki****, n (%)	1 (1,2)	3 (3,5)	0,34 (0,03; 3,31)	-0,02 (-0,07; 0,02)

* dane zaczerpnięte z dokumentu CSR (clinical study report); ** włączając zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek; *** rozstrzygnięte zdarzenia niepożądane; **** termin MedDRA wysokiego poziomu

Analiza bezpieczeństwa stosowania DUP w porównaniu z PLC wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie DUP względem PLC: 72% vs 69,4%. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między DUP a PLC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach była istotnie statystycznie wyższa w grupie DUP (11,0%) w porównaniu do PLC (2,4%). Różnice w częstościach występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na klasy MedDRA raportowanych w badaniu nie były istotne statystycznie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w analizowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Dupixent

Tabela 20. Lista działań niepożądanych w atopowym zapaleniu skóry

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówek Opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Choroba posurowicza/reakcje podobne do choroby posurowicznej
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna Obrzęk naczynioruchowy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Alergiczne zapalenie spojówek Świąd oka Zapalenie powiek
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki Wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 12 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

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.

Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne.

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą

Pacjenci stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją LIBERTY AD ADOL porównujące dupilumab z placebo u pacjentów w wieku ≥ 12 do < 18 lat z atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe lub dla których leczenie miejscowe było medycznie niewskazane.

W ramach analizy klinicznej w ramieniu stosującym dupilumab uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy stosującej DUP w dawce 200/300 mg raz na dwa tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dupixent oraz

Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo przeprowadzona w populacji ITT wykazała dla pierwszorzędnego punktu końcowego istotnie statystycznie większą szansę poprawy nasilenia choroby w skali EASI-75 w grupie DUP względem PLC (OR=7,89; 95% CI: 3,24; 19,21; $p < 0,00001$). Ponadto w grupie DUP względem PLC wykazano istotny statystycznie: większy odsetek pacjentów z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI-50 (OR=10,51; 95% CI: 4,85; 22,78; $p < 0,00001$); większy odsetek pacjentów z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI-90 (OR=12,52; 95% CI: 2,81; 55,72; $p = 0,0009$); większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby wg skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD=-42,30%; 95% CI: -43,75; -40,85; $p < 0,00001$); większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby wg skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-34,00%; 95% CI: -35,06; 32,94; $p < 0,00001$); większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz co najmniej 2-punktową poprawą nasilenia choroby w skali IGA (OR=13,39; 95% CI: 3,02; 59,42; $p = 0,0006$) oraz większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem

CDLQI (MD=-3,40, 95% CI: -3,57; -3,23; p<0,00001) oraz w skali HADS (MD=-1,30; 95% CI: -1,53; -1,07; p<0,00001).

Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniu LIBERTY AD ADOL leczeniem ratunkowym określano zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Pacjentów, u których zaistniała konieczność zastosowania miejscowych GKS (mGKS), nie włączano do analizy skuteczności, natomiast u pacjentów, u których w trakcie badania zastosowano lek ogólnoustrojowy, przerywano leczenie dupilumabem. W polskiej praktyce klinicznej leczenie dupilumabem miałyby [redacted]. Należy zatem zwrócić szczególną uwagę na wyniki przedstawione w głównym badaniu włączonym do AKL LIBERTY AD ADOL, gdyż dotyczą one pacjentów, u których nie stosowano miejscowych glikokortykosteroidów, czyli najlepszego leczenia wspomagającego wybranego przez wnioskodawcę jako komparator. Biorąc pod uwagę powyższe, przy interpretacji wyników badania LIBERTY AD ADOL należy mieć na względzie, że dupilumab porównano z placebo, nie zaś z BSC. [redacted]

W suplemencie do badania LIBERTY AD ADOL przedstawiono informacje o odsetku pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w poszczególnych ramionach: 32,1% chorych w grupie dupilumabu 300 mg, 20,7% chorych w grupie dupilumabu 200/300 mg oraz 58,8% chorych w grupie placebo. [redacted]

Powyższe dane sugerują, że zastosowanie dupilumabu w populacji z badania LIBERTY AD ADOL zmniejsza odsetek pacjentów, u których należy zastosować leczenie ratunkowe.

Mimo wykazanych różnic istotnych statystycznie na korzyść dupilumabu względem placebo, nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy zastosowanie dupilumabu [redacted] we wnioskowanej populacji przyniesie dodatkowe, istotne klinicznie korzyści zdrowotne u dzieci i młodzieży [redacted] postacią AZS.

Analiza bezpieczeństwa stosowania DUP w porównaniu z PLC wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie DUP względem PLC: 72% vs 69,4%. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między DUP a PLC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach była istotnie statystycznie wyższa w grupie DUP (11,0%) w porównaniu do PLC (2,4%). Różnice w częstościach występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na klasy MedDRA raportowanych w badaniu nie były istotne statystycznie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent) w leczeniu [redacted] atopowego zapalenia skóry [redacted] u pacjentów w wieku 12-17 lat, kwalifikujących się do leczenia ogólnego, [redacted]

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję stosowaną w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC; dupilumab stanowi terapię dodaną, *add-on*) porównano z BSC.

W skład BSC wchodzi przede wszystkim [redacted]

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Analiza z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 7.2 wnioskodawcy.

[Redacted text block]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto o wyniki badań klinicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu jest badanie LIBERTY AD ADOL (charakterystyka badania rozdz. 4.1.3.). Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność DUP w porównaniu do PLC w większości z analizowanych punktów końcowych w populacji ITT [Redacted]

[Redacted text block]

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie DUP względem PLC.

[Redacted text block]

Należy również wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej (patrz: rozdz. 4.1.4.) wnioskodawcy stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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

[Redacted]				
------------	--	--	--	--

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted text block]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie [Redacted text block]

⁸ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

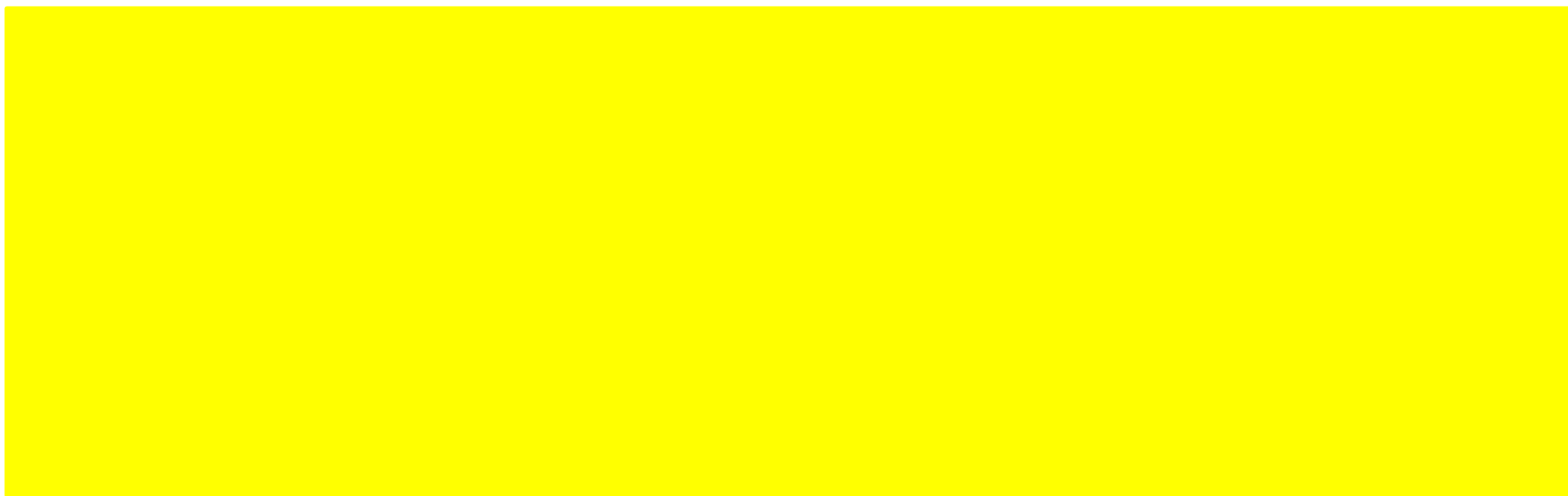


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



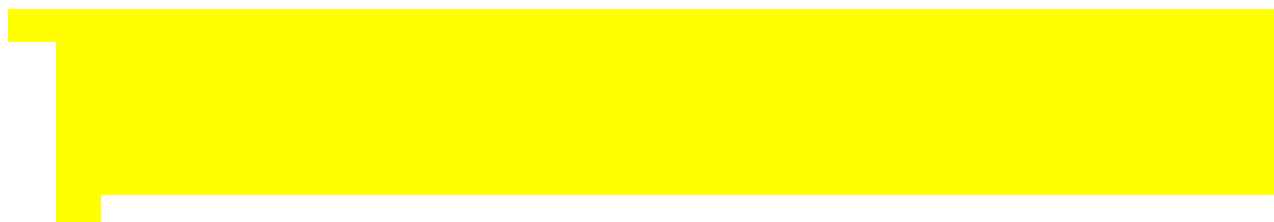
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Dodatkowe ograniczenia:

- Wnioskodawca zakłada, że DUP będzie stosowany

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że *wnioskowany program lekowy dedykowany jest pacjentom w wieku 12-17 lat. Mimo spodziewanego przez wnioskodawcę objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent również w populacji dorosłych pacjentów z AZS (AE rozdz. 7.5.1.1.3), niniejsza ocena dotyczy wyłącznie populacji pacjentów w wieku 12-17 lat. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości należałoby przyjąć wariant, w którym czas leczenia w programie ograniczony jest do ukończenia przez pacjentów 18 roku życia.*

Wnioskodawca

Wnioskodawca wskazuje także,

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji wewnętrznej modelu, jednak przeprowadzenie analizy wrażliwości, w której testowano różne scenariusze i warianty danych wejściowych, można uznać za element walidacji wewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji oparto na przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych dla dupilumabu (AE wnioskodawcy, rozdz. 7.11). W ramach przeglądu wnioskodawca odszukał 1 publikację (CADTH 2020).

W tej publikacji przedstawiono założenia i wyniki złożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz ocenę tej analizy. Przedstawiono *analizę kosztów-użyteczności, porównującą dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u chorych w wieku ≥12 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niedostatecznie kontrolowanych przez terapie miejscowe lub te terapie nie są wskazane i/lub u pacjentów opornych na ogólnoustrojowe terapie immunosupresyjne (z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub potrzeby długotrwałego leczenia). W drzewie decyzyjnym pacjenci byli oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach na podstawie badania LIBERTY AD ADOL. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Odpowiedź na leczenie w modelu ekonomicznym oceniano przy pomocy wyniku EASI-50. Długofalowe utrzymanie skuteczności oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Jakość życia w modelu uzyskano na podstawie danych EQ-5D z badania SOLO. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu zostały oszacowane po uwzględnieniu taryf dla populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. Do oszacowania użyteczności stanów uwzględnionych w modelu wykorzystano analizę regresji. Również prawdopodobieństwo przerwania leczenia zostało oszacowane przy pomocy danych z badania SOLO. W ww. analizie ICUR wyniósł 50 133 \$/QALY (~144 077 zł/QALY). W opracowaniu podkreślono, że wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością, ze względu na szereg ograniczeń (m.in. włączenie danych z różnych populacji badania, ograniczenia modelu, zastosowanie opinii ekspertów, szacowanie kosztów na podstawie brytyjskich danych). Po przeprowadzeniu przez CADTH własnych obliczeń, adresujących część ograniczeń ICUR wyniósł 136 025 \$/QALY. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej CADTH rekomenduje stosowanie DUP w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u pacjentów w wieku ≥12 lat, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie miejscowe lub te terapie nie są wskazane oraz braku odpowiedzi/nietolerancji lub przeciwwskazań do fototerapii, metotreksatu oraz cyklosporyny.*

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji zewnętrznej modelu. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując terapię [REDAKTOWANE]



Wartości użyteczności uwzględnione w modelu



Wnioskodawca



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent (dupilumabu, DUPI) w [redacted] atopowego zapalenia skóry [redacted] u pacjentów w wieku 12-17 lat, kwalifikujących się do leczenia ogólnego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku 12-17 lat [redacted]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Dupixent w rozważanej populacji docelowej dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat z AZS.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Dupixent w rozważanej populacji docelowej w ramach programu lekowego [redacted]

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany kluczowych parametrów i założeń. Łącznie przetestowano [redacted] scenariuszy w tym scenariusze minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 4. AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 4.3. AWB wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie kosztów na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana (zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego), określono na podstawie [redacted]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej

Parametr	2013	2014	2015	2016	2017	2018

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), spowoduje

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wątpliwości może budzić przeprowadzenie oszacowań wielkości populacji docelowej, tj. pacjentów z [redacted] AZS w wieku 12-17 lat w oparciu o [redacted] oraz oszacowanie rozpowszechnienia stosowania wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją w oparciu o [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Ja wskazano powyżej, oszacowanie rozpowszechnienia DUP w pierwszych latach po objęciu refundacją oparto na [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Deklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw produktu leczniczego Dupixent jest [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano [redacted] alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe ograniczenia:

Zgodnie z Wytocznymi HTA w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej **w okresie kilku lat** następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie **przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku** (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Wnioskodawca przeprowadził AWB w 2-letnim horyzoncie czasowym [redacted]

[redacted] Należy przy tym wskazać, że liczbę pacjentów stosujących DUP w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na podstawie [redacted]

Jak wskazano powyżej, jednym z argumentów wnioskodawcy przemawiających za 2-letnim horyzontem czasowym jest [redacted]

Należy zatem zwrócić uwagę na rozbieżne podejście wnioskodawcy i brak spójności założeń w poszczególnych analizach.

Wnioskodawca wskazuje także na

Z kolei inne leki biologiczne (lebrikizumab, tralokinumab, nemolizumab, ryzankizumab) znajdują się obecnie w fazie badań klinicznych (II/III fazy)⁹, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania u dzieci i młodzieży od 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry. Istotnym jest także, że czas trwania procesu rejestracji przez EMA wynosi ok. 1 roku¹⁰, natomiast czas od rejestracji leku przez EMA do czasu objęcia go refundacją w Polsce to ok. 2-3 lata¹¹.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że DUP jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu AZS wśród dzieci i młodzieży od 12 r.ż. oraz należy wskazać, że przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki, by umożliwić wiarygodną ocenę skutków ekonomicznych dla płatnika publicznego objęcia DUP refundacją.

Na niepewność wyników wpływa także wykorzystanie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz oszacowanie rozpowszechnienia stosowania DUP na podstawie danych dotyczących

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych i założeń w postaci:

Przetestowano łącznie alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono

Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej (rozdz. 6.2) prowadzą do kosztów inkrementalnych o w wariacie minimalnym oraz kosztów inkrementalnych w wariacie maksymalnym zarówno w I., jak i w II. roku przyjętego horyzontu czasowego.

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie założenia o – w tym scenariuszu koszty inkrementalne wzrastają o kolejno w I. i II. roku analizy

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych ma przyjęcie – w tym scenariuszu koszty inkrementalne spadają kolejno w I. i II. roku analizy.

⁹ Rima Ghamrawi, Katheryn A. Bell, Esther A. Balogh, Lindsay C. Strowd & Steven R. Feldman (2020) Current and emerging biologics for the treatment of pediatric atopic dermatitis, Expert Opinion on Biological Therapy, 20:12, 1435-1445, DOI: 10.1080/14712598.2021.1840548

¹⁰ The evaluation of medicines, step-by-step, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step> [dostęp: 19.07.2021]

¹¹ Informacja o wynikach kontroli. Dostępność i efekty leczenia nowotworów <https://www.nik.gov.pl/plik/id.16371.vp.18897.pdf> [dostęp: 19.07.2021]

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) są zbliżone.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 6.3.1., przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi na rynku, a otrzymane wyniki nie pozwalają na pełną ocenę wpływu objęcia DUP refundacją na budżet płatnika publicznego. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia w 6-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada [REDAKTOWANE]
Oszacowania oparto na założeniach wnioskodawcy, w celu ich przeprowadzenia dokonano modyfikacji modelu, stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją. Liczbę pacjentów stosujących DUP w ramach wnioskowanego programu lekowego również oszacowano na podstawie danych [REDAKTOWANE] (patrz: rozdz. 6.1.2.).

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy koszty inkrementalne [REDAKTOWANE]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ					
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok
Koszty inkrementalne [REDAKTOWANE]						
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmiana %*	I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne [REDAKTOWANE]						
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmiana %*	I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* procentowa zmiana sumarycznych kosztów inkrementalnych względem poprzedniego roku

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [REDAKTOWANE], w przypadku objęcia leczeniem DUP [REDAKTOWANE] pacjentów kolejno w I. i II. roku analizy.

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie [REDAKTOWANE] alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej (rozdz. 6.2) [REDAKTOWANE] prowadzą do kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] w wariantcie minimalnym oraz [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym zarówno w I., jak i w II. roku przyjętego horyzontu czasowego.

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

Na niepewność wyników wpływa wykorzystanie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej danych [redacted] oraz oszacowanie rozpowszechnienia stosowania DUP na podstawie danych dotyczących [redacted]

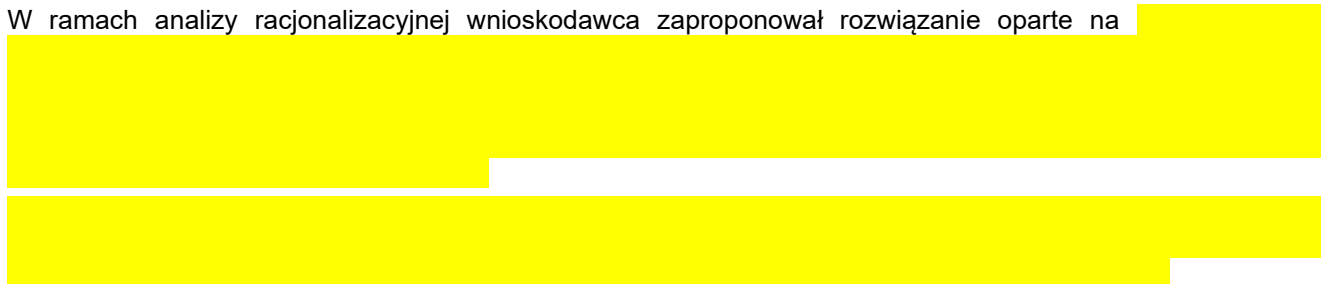
Należy także wskazać, że przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki, by umożliwić wiarygodną ocenę skutków ekonomicznych dla płatnika publicznego objęcia DUP refundacją, bowiem zgodnie z danymi wykorzystanymi przez wnioskodawcę do oszacowania rozpowszechnienia stosowania DUP po objęciu refundacją, [redacted] (patrz: rozdz. 6.3.1.). W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia w 6-letnim horyzoncie czasowym – oszacowania oparto na założeniach wnioskodawcy, które jak wskazano powyżej wpływają na niepewność otrzymanych wyników (w celu ich przeprowadzenia dokonano modyfikacji modelu, stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją). Zgodnie z obliczeniami AOTMiT, koszty inkrementalne wyniosą [redacted]

kolejno w III., IV., V. i VI. roku refundacji.

[redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy – LIBERTY AD ADOL – pierwszorzędowym punktem końcowym z zakresu skuteczności stosowania DUP było uzyskanie przez pacjentów 75% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI-75), natomiast we wnioskowanym programie lekowym jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest [REDACTED]

[REDACTED]. Warto zwrócić przy tym uwagę na rekomendację wydaną przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (patrz: rozdz. 9), w której rekomenduje się finansowanie DUP wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% poprawę wyjściowego wyniku EASI (EASI-75) sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe można rozważyć przyjęcie w kryteriach wykluczenia [REDACTED]

Prof. Irena Walecka-Herniczek nie zgłosiła uwag do proponowanego programu lekowego, natomiast prof. Roman Nowicki wskazał m.in., że kryteria kwalifikacji do programu są zgodne z wynikami badania klinicznego i rejestracją leku, badania przy kwalifikacji do programu są zgodne z rekomendacjami oraz, że kryteria zakończenia udziału w programie są klarowne i czytelne.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) we wskazaniu [redacted] atopowe zapalenie skóry u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.07.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: dupilumab, Dupixent, atopie dermatitis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych oraz informację wydaną przez irlandzką NCPE, która nie zaleca refundacji dupilumabu przy proponowanej przez wnioskodawcę cenie. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak opcji terapeutycznych u pacjentów, u których dostępne terapie miejscowe i/lub ogólnoustrojowe były nieskuteczne lub przeciwwskazane oraz na większą skuteczność DUP względem placebo w zakresie redukcji objawów chorobowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Dupixent (dupilumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2020	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Rekomendacja pozytywna Ograniczenie refundacji do pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego i którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na istniejące układowe leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie.
AWMSG 2019	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Rekomendacja pozytywna Ograniczenie refundacji do pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego ty ko jeśli nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej jedną inną terapię systemową lub jeśli takie leczenie uważa się za nieodpowiednie. Nie rekomenduje się stosowania DUP poza wskazaną powyżej subpopulacją <u>Uzasadnienie:</u> Przy rekomendacji brano pod uwagę raport analityczny (AWMSG Secretariat Assessment Report, ASAR), w którym wskazano istnienie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których co najmniej jedna terapia systemowa okazała się nieskuteczna, jest niewskazana lub nietolerowana przez pacjenta.
NCPE 2020	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	NCPE zaleca, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy proponowanej cenie. Nie zaleca się również przeprowadzania oceny HTA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rekomenduje się refundację DUP w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W decyzji brano pod uwagę wpływ choroby na obniżenie jakości życia pacjentów oraz związaną z tym niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Zwrócono uwagę również na wyniki badań potwierdzających skuteczność DUP w porównaniu z placebo. Zwrócono także uwagę, że niepowodzenie terapii miejscowych, a tym samym konieczność stosowania terapii ogólnych nie jest częste.</p> <p>Zalecany poziom refundacji: 65%</p>
PBAC 2020	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu terapii miejscowej.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ograniczenie refundacji do pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badań wskazują na znaczne zmniejszenie objawów choroby i poprawę jakości życia pacjentów dzięki zastosowaniu dupilumabu w porównaniu ze standardową opieką w obszarze terapeutycznym o dużej potrzebie klinicznej.</p> <p>Wskazano również na konieczność redukcji ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej.</p>
CADTH 2020	Leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy terapie te nie są wskazane i/lub którzy są oporni na leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (tj. z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub konieczności długotrwałego leczenia).	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ograniczenie refundacji do pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.</p> <p>Rekomendowane warunki refundacji</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku od 12 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana z wykorzystaniem miejscowych terapii dostępnych na receptę lub gdy terapie te nie są wskazane. 2. Nieudana próba leczenia lub przeciwwskazania do leczenia z wykorzystaniem: fototerapii, metotreksatu, cyklosporyny 3. Pacjenci, u których ww. leczenie było skuteczne, konieczne jest udokumentowanie oporności na leczenie lub jego nietolerancji. 4. We wniosku o refundację konieczne jest wskazanie przez lekarza wyjściowego wyniku Eczema Area and Severity Index (EASI) oraz Physician Global Assessment 5. Maksymalny czas trwania leczenia wynosi sześć miesięcy. <p><u>Kontynuacja leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. We wniosku o kontynuację refundowanego leczenia konieczne jest udokumentowanie przez lekarza korzystnego efektu klinicznego, zdefiniowanego jako, zdefiniowanego jako co najmniej 75% poprawa wyjściowego wyniku EASI (EASI-75) sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia. 2. Zgody na refundację wydawane są na 6-miesięczne okresy – każdorazowo konieczne jest udokumentowanie przez lekarza odpowiedzi EASI-75 <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badań wskazują na znaczne zmniejszenie objawów choroby i poprawę jakości życia pacjentów dzięki zastosowaniu dupilumabu w porównaniu z placebo.</p> <p>DUP stanowi dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów, u których nieskuteczne lub przeciwwskazane były terapie miejscowe, fototerapia i leczenie immunosupresyjne.</p>
G-BA 2020	Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Dupilumab został zatwierdzony w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bulgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020; https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 24.06.2021 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.05.2021 r., znak PLR.4500.1722.2020.17.RBO, PLR.4500.1723.2020.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 18.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741

w ramach programu lekowego „Leczenie [redacted] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.06.2021 r., znak OT.4231.28.2021.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.06.2021 r.

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.

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.

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.

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

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

Leczenie farmakologiczne AZS obejmuje: leczenie miejscowe (emolienty, glikokortykosteroidy stosowane na skórę, niesteroidowe leki immunosupresyjne – miejscowe inhibitory kalcyneuryny: pimekrolimus – w łagodnym AZS, takrolimus – w umiarkowanym i ciężkim AZS) oraz leczenie ogólne (przeciwdrobnoustrojowe – w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy doustne, leki immunomodulujące: cyklosporyna A, dupilumab, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, INF- γ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciwleukotrienowe). U pacjentów można również stosować fototerapię.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC),

Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją LIBERTY AD ADOL porównujące dupilumab z placebo u pacjentów w wieku ≥ 12 do < 18 lat z atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe lub dla których leczenie miejscowe było medycznie niewskazane.

W ramach analizy klinicznej w ramieniu stosującym dupilumab uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy stosującej DUP w dawce 200/300 mg raz na dwa tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dupixent oraz

Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo przeprowadzona w populacji ITT wykazała dla pierwszorzędnego punktu końcowego istotnie statystycznie większą szansę poprawy nasilenia choroby w skali EASI-75 w grupie DUP względem PLC (OR=7,89; 95% CI: 3,24; 19,21; $p < 0,00001$). Ponadto w grupie DUP względem PLC wykazano istotny statystycznie: większy odsetek pacjentów z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI-50 (OR=10,51; 95% CI: 4,85; 22,78; $p < 0,00001$); większy odsetek pacjentów z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI-90 (OR=12,52; 95% CI: 2,81; 55,72; $p = 0,0009$); większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby wg skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD=-42,30%; 95% CI: -43,75; -40,85; $p < 0,00001$); większą różnicę w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby wg skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-34,00%; 95% CI: -35,06; 32,94; $p < 0,00001$); większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz co najmniej 2-punktową poprawą nasilenia choroby w skali IGA (OR=13,39; 95% CI: 3,02; 59,42; $p = 0,0006$) oraz większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem CDLQI (MD=-3,40, 95% CI: -3,57; -3,23; $p < 0,00001$) oraz w skali HADS (MD=-1,30; 95% CI: -1,53; -1,07; $p < 0,00001$).

Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniu LIBERTY AD ADOL leczeniem ratunkowym określano zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Pacjentów, u których zaistniała konieczność zastosowania miejscowych GKS (mGKS), nie włączano do analizy skuteczności, natomiast u pacjentów, u których w trakcie badania zastosowano lek ogólnoustrojowy, przerywano leczenie dupilumabem. W polskiej praktyce klinicznej leczenie dupilumabem miałyby

Należy zatem zwrócić szczególną uwagę na wyniki przedstawione w głównym badaniu włączonym do AKL LIBERTY AD ADOL, gdyż dotyczą one pacjentów, u których nie stosowano miejscowych glikokortykosteroidów, czyli najlepszego leczenia wspomagającego wybranego przez wnioskodawcę jako komparator. Biorąc pod uwagę powyższe, przy interpretacji wyników badania LIBERTY AD ADOL należy mieć na względzie, że dupilumab porównano z placebo, nie zaś z BSC.

W suplemencie do badania LIBERTY AD ADOL przedstawiono informacje o odsetku pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w poszczególnych ramionach: 32,1% chorych w grupie dupilumabu 300 mg, 20,7% chorych w grupie dupilumabu 200/300 mg oraz 58,8% chorych w grupie placebo.

Powyższe dane sugerują, że zastosowanie dupilumabu w populacji z badania LIBERTY AD ADOL zmniejsza odsetek pacjentów, u których należy zastosować leczenie ratunkowe.

Mimo wykazanych różnic istotnych statystycznie na korzyść dupilumabu względem placebo, nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy zastosowanie dupilumabu we wnioskowanej populacji przyniesie dodatkowe, istotne klinicznie korzyści zdrowotne u dzieci i młodzieży postacią AZS.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa stosowania DUP w porównaniu z PLC wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie DUP względem PLC: 72% vs 69,4%. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między DUP a PLC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach była istotnie statystycznie wyższa w grupie DUP (11,0%) w porównaniu do PLC (2,4%). Różnice w częstościach występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na klasy MedDRA raportowanych w badaniu nie były istotne statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując terapię

wartość progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 155 514 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

-

-

W analizie wrażliwości przetestowano

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja

W analizie wnioskodawcy przyjęto

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego odpowiednio w I. i II. roku refundacji oraz , w przypadku objęcia leczeniem DUP pacjentów kolejno w I. i II. roku analizy.

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej (rozd. 6.2) prowadzą do kosztów inkrementalnych w wariantcie minimalnym oraz kosztów inkrementalnych w wariantcie maksymalnym zarówno w I., jak i w II. roku przyjętego horyzontu czasowego.

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego

Należy także wskazać, że przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki, by umożliwić wiarygodną ocenę skutków ekonomicznych dla płatnika publicznego objęcia DUP refundacją, bowiem zgodnie z danymi wykorzystanymi przez wnioskodawcę do oszacowania rozpowszechnienia stosowania DUP po objęciu refundacją,

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia w 6-letnim horyzoncie czasowym – oszacowania oparto na założeniach wnioskodawcy (w celu ich przeprowadzenia dokonano modyfikacji modelu, stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją). Zgodnie z obliczeniami AOTMiT, koszty inkrementalne wyniosą

kolejno w III., IV., V. i VI. roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy – LIBERTY AD ADOL – pierwszorzędowym punktem końcowym z zakresu skuteczności stosowania DUP było uzyskanie przez pacjentów 75% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI-75), natomiast we wnioskowanym programie lekowym jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest

Warto zwrócić przy tym uwagę na rekomendację wydaną przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (patrz: rozdz. 9), w której rekomenduje się finansowanie DUP wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% poprawę wyjściowego wyniku EASI (EASI-75) sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe można zatem rozważyć przyjęcie w kryteriach wykluczenia

Prof. Irena Walecka-Herniczek nie zgłosiła uwag do proponowanego programu lekowego, natomiast prof. Roman Nowicki wskazał m.in., że kryteria kwalifikacji do programu są zgodne z wynikami badania klinicznego i rejestracją

leku, badania przy kwalifikacji do programu są zgodne z rekomendacjami oraz, że kryteria zakończenia udziału w programie są klarowne i czytelne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych oraz informację wydaną przez irlandzką NCPE, która nie zaleca refundacji dupilumabu przy proponowanej przez wnioskodawcę cenie. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak opcji terapeutycznych u pacjentów, u których dostępne terapie miejscowe i/lub ogólnoustrojowe były nieskuteczne lub przeciwwskazane oraz na większą skuteczność DUP względem placebo w zakresie redukcji objawów chorobowych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. W przedłożonych analizach wskazano, że komparatorem dla technologii wnioskowanej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), [redacted]. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2020 roku (Nowicki R., et al., Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods¹) w atopowym zapaleniu skóry zaleca się wspomagająco również leki przeciwhistaminowe, które są finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, [redacted].</p> <p>[redacted] Ponadto, mimo wyboru BSC jako technologii alternatywnej, w analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy przedstawiono porównanie dupilumabu z placebo, podczas gdy w analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (BIA) do ramienia komparatora włączono [redacted].</p> <p>[redacted] Dodatkowo zgodnie z proponowanym programem lekowym pacjenci kwalifikują się do leczenia dupilumabem [redacted].</p> <p>[redacted]</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	W AE i BIA włączono do [redacted]
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>W AE nie uwzględniono analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Australii, opisanej w dokumencie Public Summary Document (PSD) November 2020 PBAC Meeting.</p>	TAK	-
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):</p>	?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie wyboru i podkreślił, iż terapia dupilumabem jest [redacted]. Nie zmienia to jednak faktu, że główne badanie włączone do AKL zawiera porównanie z placebo, nie zaś z BSC.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
We włączonym do przeglądu systematycznego randomizowanym badaniu LIBERTY AD ADOL dupilumab porównywano z placebo, nie zaś z BSC (patrz pkt 1).		
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>a. w AE założono, że pacjenci włączani do programu lekowego stosują dupilumab w całym horyzoncie analizy, [redacted] jednak wnioskowany program lekowy dedykowany jest pacjentom w wieku 12-17 lat. Mimo spodziewanego przez wnioskodawcę [redacted] (AE rozdz. 7.5.1.1.3), niniejsza ocena dotyczy wyłącznie populacji pacjentów w wieku 12-17 lat. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości należałoby przyjąć wariant, w którym czas leczenia w programie ograniczony jest do ukończenia przez pacjentów 18 roku życia.</p> <p>Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zapisy wnioskowanego programu lekowego [redacted] [redacted] Zatem, w przypadku założenia o stosowaniu ocenianej interwencji w całym horyzoncie analizy, należy uwzględnić, że po ukończeniu 18 roku życia [redacted]</p> <p>b. Brak jest wystarczającego uzasadnienia, iż okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, bowiem w badaniu włączonym do AKL ocenianą technologię porównywano z placebo (na co wnioskodawca zwraca uwagę w rozdz. 6 AE), a nie z refundowanym komparatorem.</p>	TAK	<p>W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowy wariant analizy, w którym czas leczenia DUP ograniczony jest wiekiem pacjenta.</p> <p>Przedstawiono dodatkowe wyjaśnienia dotyczące przeprowadzonych porównań.</p>
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia):</p> <p>a. Załączony dokument elektroniczny nie umożliwia przyjęcia dowolnej długości horyzontu czasowego analizy.</p> <p>b. Załączony dokument elektroniczny nie zawiera oszacowań dotyczących zużycia zasobów – wnioskodawca wskazuje (AE rozdz. 7.6.1.5), że [redacted]</p>	TAK	-
<p>V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>6. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a. Liczebność populacji stosującej ocenianą technologię w scenariuszu zakładającym wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją oszacowano na podstawie [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Brak jest uzasadnienia dla przyjęcia powyższego założenia ze względu na to, że [redacted]</p>	?	<p>Wnioskodawca przedstawił dodatkową argumentację, dotyczącą założeń przedstawionych w BIA.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że [redacted]</p> <p>[redacted] istotnie wpływa na wiarygodność otrzymanych w BIA wyników.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>██████████ Dodatkowo nie przedstawiono żadnych danych na potwierdzenie założenia o ██████████</p> <p>██████████ Co najważniejsze, oszacowanie populacji w wariantach podstawowym powinno opierać się na danych epidemiologicznych i kryteriach kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<p>VI. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>7. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>Przedłożona analiza problemu decyzyjnego nie zawiera danych bibliograficznych dla pozycji „HAS 2020” oraz „PBAC 2020”.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji wewnętrznej modelu oraz nie zidentyfikowano publikacji pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej

Analiza wpływu na budżet: przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

LIBERTY AD ADOL	Simpson E, Paller A, Siegfried E, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis, A Phase 3 Randomized Clinical Trial; JAMA Dermatology, 2020, 156(1): 44-56.
	Paller A, Bansal A, Simpson E, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial, Am J Clin Dermatol, 2020 Feb;21(1):119-131.
CADTH 2020	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Dupilumab, 2020; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20April%2024%2C%202020%20for%20posting.pdf , dostęp: 04.09.2020 r.
Agache 2020	Agache, I, Song, Y, Posso, M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. Allergy. 2020; 00: 1– 15.
Sawangjit 2020	Sawangjit R, Dilokthornsakul P, et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis (Review), Cochrane Database Syst Rev, 2020, 9: CD013206.
Siegels 2020	Siegels D, Brockow K, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis, Allergy. 2020; 00: 1– 24. https://doi.org/10.1111/all.14631

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTD / PTA / PTP / PTMR 2020	Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine, Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (5): 617-624.
PTD / PTA / PTP / PTMR 2019	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.
PTD / PTA / PTP / PTMR 2019	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106.
SIDeMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020	Calzavara-Pinton P., Fortina A.B., Bonamonte D. et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP), G Ital Dermatol Venereol, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7.
NICE 2020	National Institute for Health and Excellence, Eczema overview – NICE Pathways; https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema [dostęp: 21.07.2021]
ETFAD / EADV 2020	Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, JEADV, 2020, https://doi.org/10.1111/jdv.16892 .
AWMF 2020	Werfel T., et al. Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2021, 19.1: 151-168.
EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018	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 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.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, dupilumab (dupixent), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-abbreviated-smc2232/ [dostęp: 21.07.2021]

AWMSG 2019	All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent), Reference No. 4089, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dupilumab-dupixent/ [dostęp: 21.07.2021]
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent), http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent-hta-id-19056/ [dostęp: 21.07.2021]
HAS 2020	Haute Autorité de santé (HAS) Commission de la Transparence, Avis 11 mars 2020, dupilumab https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168602/fr/dupixent-dupilumab [dostęp: 21.07.2021]
PBAC 2020	March 2020 PBAC Meeting – positive recommendations, Dupilumab https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-03/positive-recommendations-03-2020.pdf [dostęp: 21.07.2021]
	Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting, Dupilumab https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/dupilumab-injection-300-mg-in-2-ml-single-use-pre-filled [dostęp: 21.07.2021]
	November 2020 PBAC Outcomes – other matters, Dupilumab https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-11/other-matters-11-2020.pdf [dostęp: 21.07.2021]
CADTH 2020	Public Summary Document– November 2020 PBAC Meeting, Dupilumab https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/dupilumab-atopic-dermatitis-injection-200-mg-in-1-14-ml [dostęp: 21.07.2021]
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, https://www.cadth.ca/dupilumab-0 [dostęp: 21.07.2021]
G-BA 2020	Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/ [dostęp: 21.07.2021]

Pozostałe publikacje

ChPL Dupixent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 22.02.2021 r.)
SOLO	Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2017 Jun; 7(2): 243-248.
Ara 2011	Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. <i>Value Health</i> . 2011;14(4):539-45.
ECAP	Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesnej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce”. http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf [dostęp: 21.07.2021]
AWA Humira	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AWA/099_AWA_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.18.pdf [dostęp: 21.07.2021]
Ghamrawi 2020	Rima Ghamrawi, Katheryn A. Bell, Esther A. Balogh, Lindsay C. Strowd & Steven R. Feldman (2020) Current and emerging biologics for the treatment of pediatric atopic dermatitis, <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 20:12, 1435-1445, DOI: 10.1080/14712598.2021.1840548
EMA	The evaluation of medicines, step-by-step, European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step [dostęp: 19.07.2021]
NIK 2018	Informacja o wynikach kontroli. Dostępność i efekty leczenia nowotworów https://www.nik.gov.pl/plik/id,16371,vp,18897.pdf [dostęp: 19.07.2021]

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, ██████████, Warszawa 2020
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, ██████████, Warszawa 2020
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, ██████████, Warszawa 2020
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, ██████████, Warszawa 2020
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat, ██████████, Warszawa 2020
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12 – 17 lat zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.28.2021.BK.2
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego

15.2. Wykaz refundowanych leków we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry

Tabela 38. Leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDŚ (zł)
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Kortykosteroidy do stosowania na skórę										
Hydrocortisoni butyras	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20ml	5909990229215	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	4,62	4,85	6,54	5,93	50%	3,58
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	3,02	3,17	4,45	4,45	50%	2,23
Clobetasoli propionas	Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g	05909990004713	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	8,74	11,19	8,11	50%	7,14
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50ml	05909990369928	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	16,63	17,46	21,56	16,22	50%	13,45
	Dermovate, roztwór na	50ml	05909997013800	56.0, Kortykosteroidy do stosowania	12,85	13,49	17,59	16,22	50%	9,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDŚ (zł)
	skórę, 0.5 mg/ml			na skórę - o dużej sile działania						
Clobetasolum	Dermovate, maść, 0.5 mg/g	25 g	05909990004812	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	8,74	11,19	8,11	50%	7,14
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	25ml	05909990369911	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,21	8,62	11,07	8,11	50%	7,02
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50ml	05909997196497	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,85	13,49	17,59	16,22	50%	9,48
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)	25ml	05909997201375	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	6,43	6,75	9,20	8,11	50%	5,15
Fluticasoni propionas	Cutivate, maść, 0.05 mg/g	15 g	5909990365111	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	9,07	10,63	4,86	50%	8,20
	Cutivate, krem, 0.5 mg/g	15 g	5909990365012	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	9,07	10,63	4,86	50%	8,20
Mometasoni furoas	Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,72	12,31	16,41	16,22	50%	8,30
	Momecutan, maść, 1 mg/g	100g	5909991236199	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	24,79	26,03	32,43	32,43	50%	16,22
	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100ml	05909991296384	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	21,60	22,68	28,83	28,83	50%	14,42
	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	15,34	16,11	20,21	16,22	50%	12,10
	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	5909991097059	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o	12,69	13,32	17,42	16,22	50%	9,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				dużej sile działania						
Mometasonum	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50ml	05909991087982	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,34	11,91	15,84	15,15	50%	8,27
Kortykosteroidy do stosowana ogólnego										
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.p o 1ml	5909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	54,00	56,70	66,87	66,87	50%	33,44
Dexamethasonum	Demezoni, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezoni, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasoni Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	05909991353735	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,18	7,50	ryczałt	4,88
	Dexamethasoni Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasoni KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasoni Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasoni Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDŚ (zł)
				do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	12,64	13,27	17,42	14,99	ryczałt	5,63
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,05	14,99	ryczałt	10,26
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,32	6,64	9,13	7,50	ryczałt	4,83
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,50	ryczałt	7,14
Methylprednisonolum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednison - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	50%	7,39

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDŚ (zł)
Methylprednisolonum + Lidocainum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990236312	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,80	11,34	15,05	14,77	50%	7,67
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	0590437400794 6	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	6,75	7,09	9,71	8,78	rycza łt	4,13
	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,71	10,20	12,83	8,78	rycza łt	7,25
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	0590999135671 2	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	rycza łt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	0590999128941 6	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	0,90	0,95	1,33	1,18	rycza łt	1,33
	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	rycza łt	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	rycza łt	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	rycza łt	8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania	22,45	23,57	29,60	29,60	rycza łt	5,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison						
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.p o 10 szt.)	5909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,65	16,43	21,22	21,22	30%	6,37
Cyklosporyna										
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,08	249,98	268,46	268,12	ryczałt	3,54
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.p o 10 kaps.)	5909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny -	238,14	250,05	268,53	268,12	ryczałt	3,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990946426	137.1, Leki przeciwnowotw orowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.p o 10 kaps.)	5909990946525	137.1, Leki przeciwnowotw orowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotw orowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,17	ryczałt	26,89
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	137.1, Leki przeciwnowotw orowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	250,01	262,51	280,98	268,12	ryczałt	16,06
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotw orowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego -	62,45	65,57	76,05	67,03	ryczałt	12,22

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				stałe postacie farmaceutyczne						
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	124,68	130,91	145,39	134,06	ryczałt	14,53
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	320,11	336,12	355,89	310,64	ryczałt	48,45
Leki przeciwhistaminowe										
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,90	13,16	30%	5,69
	Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990969739	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	9,07	12,64	12,64	30%	3,79
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but. po 100 ml	5909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,98	10,48	13,00	8,85	30%	6,81
	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego -	11,77	12,36	16,56	16,56	30%	4,97

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				plynne postacie farmaceutyczne						
Cetirizinum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,91	13,16	30%	5,70
	Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	5909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,37	8,77	30%	3,23
	Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,15	10,66	14,23	13,16	30%	5,02
	Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	5907695215250	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,41	20,38	25,99	25,99	30%	7,80
	Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	5909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,13	7,49	10,07	8,77	30%	3,93
	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990184637	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,47	15,19	18,75	13,16	30%	9,54
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplem	5909991103811	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - plynne postacie farmaceutyczne	6,79	7,13	9,65	8,85	30%	3,46
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplem	5909991103835	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - plynne postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,79	16,79	30%	5,04
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	5909990781515	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - plynne postacie farmaceutyczne	8,74	9,18	11,20	6,63	30%	6,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	5909990184736	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,85	13,49	17,69	17,69	30%	5,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt. (2 blist.p o 10 szt.)	5909990656929	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	13,91	8,77	30%	7,77
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990656936	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,34	16,11	19,51	12,28	30%	10,91
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990656943	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,20	17,01	20,58	13,16	30%	11,37
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	5909991192600	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,80	39,69	46,85	39,47	30%	19,22
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990904129	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,90	15,65	19,05	12,28	30%	10,45
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	5906414000726	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,06	21,06	26,42	24,56	30%	9,23
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	5906414000733	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,43	36,83	30%	12,65
	Lcetax, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990997640	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,75	12,34	15,74	12,28	30%	7,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
	Lirra, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	5909990790807	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,83	10,32	13,72	12,28	30%	5,12
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	5902020241133	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,04	21,04	26,40	24,56	30%	9,21
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 tabl.	5902020241140	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,43	36,83	30%	12,65
	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991060589	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,51	13,14	16,54	12,28	30%	7,94
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.p o 7 szt.)	5909990918072	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	22,11	23,22	26,62	12,28	30%	18,02
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	7 szt. (1 blist.p o 7 szt.)	5909990918041	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,78	7,12	8,09	3,07	30%	5,94
	Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990781720	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	18,14	12,28	30%	9,54
	Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990765034	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,61	16,39	19,79	12,28	30%	11,19
	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	5907695215014	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,54	28,92	34,28	24,56	30%	17,09
	Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	5907695215267	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	30,06	31,56	38,41	36,83	30%	12,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
				doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						
	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,93	18,83	23,04	17,69	30%	10,66
	Levocedo, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909991238995	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,27	18,13	22,33	17,69	30%	9,95
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,63	17,46	21,66	17,69	30%	9,28
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909991376550	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,85	17,69	21,89	17,69	30%	9,51
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	5909990619627	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	21,29	22,35	26,55	17,69	30%	14,17
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990739233	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,53	13,16	16,74	13,16	30%	7,53
	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.p o 10 szt.)	5909990223343	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,92	25,12	30,73	26,31	30%	12,31
	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.p o 10 szt.)	5909990223350	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	38,66	40,59	47,75	39,47	30%	20,12
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990795420	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	12,71	16,28	13,16	30%	7,07

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO (zł)	WDS (zł)
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.p o 10 szt.)	5909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,91	25,11	30,72	26,31	30%	12,30
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.p o 10 szt.)	5909990670260	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,96	37,76	44,92	39,47	30%	17,29
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.p o 15 szt.)	5909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,74	13,38	16,95	13,16	30%	7,74
	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	5909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,29	9,75	12,68	10,61	30%	5,25
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125ml	5909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	9,38	12,42	11,06	30%	4,68