



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Dupixent (dupilumab)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2
dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.29.2021

Data ukończenia: 22 lipca 2021 r.

KARTA NIE JAWNOŚCI

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. 4 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 art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o, Novartis Poland Sp. z o. o.)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 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: AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o, Novartis Poland Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis Sp. z o.o., AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o, Novartis Poland Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane 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., AstraZeneca AB, GSK Services Sp. z o. o, Novartis Poland Sp. z o. o.

Wykaz wybranych skrótów

AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
ATS	American Thoracic Society
AW	analiza wrażliwości
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd.	brak danych
BEN	benralizumab
BIA	analiza wpływu na budżet
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CRSwNP	przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
CT	tomografia komputerowa
CUA	analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DUPI	dupilumab
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EGPA	eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym
EMA	Europejska Agencja Leków
EOS	eozynofile
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERS	European Respiratory Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków
FeNO	poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym
FEV1	nasiloną pierwszosekundową objętość wydechową
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease

GINA	The Global Initiative for Asthma
GKS	glikokortykosteroid
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności
ICS	wziewny glikokortykosteroid
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IgE	immunoglobulina E
IL-4 / -5 / -13	interleukina 4 / 5 / 13
IL-R	receptor interleukiny
INAHTA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health
ITC	pośrednie porównanie terapii
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IU	jednostka międzynarodowa
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający beta-mimetyk
LAMA	długodziałający cholinolityk
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)
LTRA	antagonista receptorów leukotrienowych
MART	terapia podtrzymująca i ratunkowa z tego samego inhalatora
MD	średnia różnica
MEP	mepolizumab
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
OCS	doustny glikokortykosteroid
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PEF	szczytowy przepływ wydechowy
PICO	schemat: populacja-interwencja-komparator-wyniki
PL	program lekowy
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie

PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
RD	różnica ryzyk
RES	reslizumab
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne
RTG	badanie rentgenograficzne
s.c.	podanie podskórne
SABA	krótkodziałający beta-mimetyk
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SD	odchylenie standardowe
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
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
UE	Unia Europejska
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. 2021 poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ważona średnia różnica
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	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	55

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	90
11.	Kluczowe informacje i wnioski	93
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	98
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	103
14.	Źródła.....	104
15.	Załączniki.....	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.05.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1724.2020.19.RBO
PLR.4500.1725.2020.19.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:

w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
 - [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: 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

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.05.2021 r., znak PLR.4500.1724.2020.19.RBO i PLR.4500.1725.2020.19.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 produktów leczniczych:

- 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 ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, ICD-10 J82)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.06.2021 r., znak OT.4231.29.2021.AKP.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.06.2021 r. pismami z dnia 07.07.2021 r., znak PLR.4500.1724.2020.26.MPO i PLR.4500.1725.2020.25.MPO.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, ██████████, Warszawa 2021
- Analiza kliniczna, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, ██████████, Warszawa 2021
- Analiza ekonomiczna, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, ██████████, Warszawa 2021
- Analiza wpływu na budżet, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, ██████████, Warszawa 2021
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań – Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, ██████████, Warszawa 2021

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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, Dupilumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435, Dupixent, Dupilumabum, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 1,14 ml, kod EAN: 05909991404741,
Kod ATC	D11AH05 (inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów)
Substancja czynna	dupilumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z treścią proponowanego programu lekowego, wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z ciężką astmą z zapaleniem typu 2. Pełną treść wnioskowanego programu lekowego z wyszczególnieniem kryteriów włączenia przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2 AWA.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie w leczeniu astmy</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciu podskórnym. <p>Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo.</p> <p>Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.</p>
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 13 (IL-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 (przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.</p>

Źródło: ChPL Dupixent

Obecnie dopuszczone do obrotu w Polsce są następujące postacie i moce produktu leczniczego Dupixent:

- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml) – produkt dostępny w 12 opakowaniach zewnętrznych różniących się zawartością;
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml) – produkt dostępny w 4 opakowaniach zewnętrznych różniących się zawartością;
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml) – produkt dostępny w 8 opakowaniach zewnętrznych różniących się zawartością.

Wyczerpujący wykaz wszystkich opakowań produktu leczniczego Dupixent dopuszczonych do obrotu w Polsce znajduje się w Rejestrze Produktów Leczniczych.¹

¹ Rejestr Produktów Leczniczych, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>; wyszukiwanie według nazwy produktu z zastosowaniem słowa kluczowego „Dupixent” (dostęp: 16.07.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Europejska Agencja Leków Pierwsza rejestracja: 27.09.2017 r. Rejestracja w ocenianym wskazaniu (astma): 27.06.2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Atopowe zapalenie skóry Dorośli i młodzież 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. Dzieci w wieku od 6 do 11 lat 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. Astma 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 eozynofili w 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. Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis) Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Dupixent

Produkt leczniczy Dupixent jest objęty dodatkowym monitorowaniem w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Europejska Agencja Leków zobowiązała podmiot odpowiedzialny do okresowego przedkładania raportów o bezpieczeństwie. Dupixent jest także objęty planem zarządzania ryzykiem, który obowiązuje podmiot odpowiedzialny do podejmowania określonych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast w 2020 roku był oceniany w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (zlecenie 59/2020 w BIP AOTMiT). Proces zakończył się wówczas pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości (stanowisko 47/2020²) i pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (rekomendacja 47/2020³).

Równoległe z oceną przedmiotowego wniosku dotyczącego leczenia ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 (zlecenie 86/2021), toczy się ocena dupilumabu w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10: L20)” (zlecenie 85/2021).

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/SRP/U_31_237_05082020_s_47_Dupixent_dupilumabum.pdf (dostęp: 16.07.2021 r.)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/REK/RP_47_2020_Dupixent.pdf (dostęp: 16.07.2021 r.)

	<p>[Redacted text]</p>
Przeciwwskazania	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia	<p>[Redacted text]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie ujęte we wniosku jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego zgodnie z treścią programu lekowego opisanego powyżej.

Wnioskowany program lekowy definiuje grupę docelową, która zawiera się w populacji określonej zapisami istniejącego programu B.44⁴. Istniejący program lekowy obejmuje dodatkowo pacjentów w wieku 6-12 lat z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z potwierdzoną alergią, którzy mogą być leczeni omalizumabem. Leczenie dupilumabem – zgodnie z ChPL – mogą rozpoczynać osoby powyżej 12 r.ż.

Grupa limitowa

Proponowane warunki objęcia produktu Dupixent refundacją zakładają utworzenie nowej grupy limitowej. Dupilumab jest substancją o mechanizmie działania różniącym się od mechanizmów działania leków biologicznych finansowanych dotychczas w leczeniu astmy. Jednocześnie w analizie klinicznej (rozdz. 4. AWA) stwierdzono przewagę DUPI nad komparatorami w zakresie wybranych punktów końcowych. Tym samym w opinii analityków Agencji zachodzą przesłanki opisane w art. 15 ust. 1 ustawy o refundacji, kwalifikujące Dupixent do nowej grupy limitowej. Warto zauważyć, że wszystkie technologie lekowe uznane za komparatory dla dupilumabu są obecnie finansowane w odrębnych grupach limitowych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem, produkt leczniczy Dupixent ma być refundowany w ramach nowoutworzonego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, ICD-10 J82)”. W związku z powyższym, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, Dupixent ma być wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskowana kategoria refundacyjna i poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń AOTMiT.

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

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich i obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, a z biegiem czasu także przez przebudowę ściany oskrzeli.

Astmę dzieli się ze względu na etiologię na alergiczną (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni, zwykle

⁴ Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”, w którym refundowane są substancje uznane za komparatory dla dupilumabu: omalizumab, mepolizumab i benralizumab.

dotądnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej i dobra odpowiedź na GKS wziewne) i niealergiczną (zwykle u osób dorosłych, często postępujący przebieg, wyniki testów skórnych ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE, często gorsza odpowiedź na GKS wziewne). Ponadto wyróżniono 3 fenotypy astmy: o późnym początku, z utrwaloną obturacją oskrzeli i współistniejącą z otyłością.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (ocenianny na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Astma ciężka (podkategoria astmy trudnej) to astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo zoptymalizowanego leczenia o maksymalnej intensywności oraz opanowywania czynników współistniejących mogących zaostrzać chorobę, bądź astma nasilająca się po zmniejszeniu dużych dawek leków.

Źródło: Medycyna Praktyczna – Interna 2020

Epidemiologia

Astma oskrzelowa jest obecnie najczęstszą chorobą przewlekłą występującą u dzieci i u osób do 40. roku życia. Szacuje się, że około 4 milionów osób w Polsce cierpi z powodu objawów astmy oskrzelowej, jednakże niemal połowa nie wie o swojej chorobie. Według szacunków Global Burden of Disease (GBD) w Polsce w 2017 r. na astmę chorowało 4917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się także, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy. Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelową.

Astma oskrzelowa jest przyczyną <1% zgonów w większości krajów na świecie. Według danych WHO astma jest przyczyną 495 000 zgonów rocznie na świecie.

Źródło: AWA Fasenra 2021 (OT.4231.2.2021)

Rokowanie

Ciężka postać astmy oskrzelowej wiąże się z poważnymi powikłaniami i złym rokowaniem. Pacjenci, którzy cierpią z powodu ciężkiej niekontrolowanej astmy, doświadczają uporczywych objawów dziennych i nocnych, które istotnie ograniczają ich codzienną aktywność życiową. Częściej też niż chorzy z lżejszymi postaciami astmy doświadczają ciężkich zaostrzeń astmy, częściej wymagają leczenia i hospitalizacji. Również ryzyko zgonu z powodu astmy w tej grupie jest najwyższe. Astma ciężka jest też często przyczyną ciężkich nieodwracalnych zaburzeń wentylacji prowadzących do inwalidztwa oddechowego. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że funkcja płuc jest czynnikiem prognostycznym przeżycia i złe jej wartości korelują z większym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych i naczyniowo-sercowych. W grupie chorych na ciężką astmę oskrzelową często stwierdza się współwystępowanie innych problemów zdrowotnych.

Źródło: AWA Fasenra 2021 (OT.4231.2.2021)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” wyniosła kolejno 503 w 2017 r., 761 w 2018 r. oraz 1 055 w 2019 r.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.44 w latach 2017-2020

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	Źródło
Substancja czynna	OMA	500	579	589	607	Statystyki NFZ- Leki w Programach Lekowych za okres 2017-2019*
	MEP	-	186	429	547	
	BEN	-	-	42	249	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r.**
	Ogółem	503	761	1 055	Bd.	

Skróty: bd. – brak danych; BEN –benralizumab; MEP – mepolizumab; OMA –omalizumab.

*Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia. Dokumentacja API Statystyki NFZ – Leki w Programach Lekowych wersja 1.0 <https://api.nfz.gov.pl/app-stat-api-pl>; <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (data dostępu: 14.07.2021 r.)

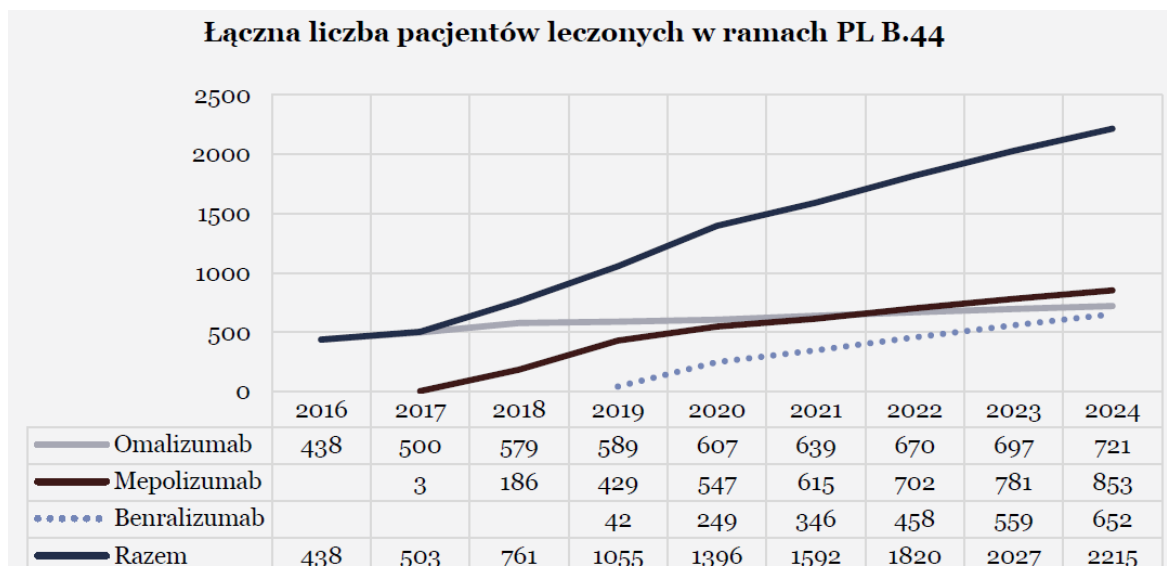
** Źródło: Załącznik do uchwały Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Tabela: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html> (data dostępu: 14.07.2021 r.).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, odsetek osób leczonych dupilumabem w ramach zaproponowanego programu lekowego nie jest możliwa do oszacowania z uwagi na to, że w Polsce zapalenie typu 2 u chorych na astmę nie jest diagnozowane w codziennej praktyce lekarskiej. Ekspert zwróciła jednak uwagę, że w większości przypadków będą to pacjenci spełniający kryteria programu do leczenia omalizumabem albo mepolizumabem/benralizumabem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Liczebność pacjentów z ciężką astmą z zapaleniem typu 2 w opinii eksperta

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Komentarz
Ciężka astma	Obecna liczba chorych w Polsce	65 000	Dane własne oraz: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf Statystyka JGP – NFZ. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Brak danych	
Ciężka astma z zapaleniem typu 2	Obecna liczba chorych w Polsce	-	Liczba jest nie do oszacowania, ponieważ w Polsce nie diagnozujemy w codziennej praktyce lekarskiej zapalenia typu 2 u chorych na astmę
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Brak danych	
Ciężka astma z zapaleniem typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego	Obecna liczba chorych w Polsce	-	Aktualne kryteria włączenia do programu B44 nie obejmują chorych na astmę ciężką z zapaleniem typu 2. Jednocześnie zaś wg kryteriów GINA możliwość zapalenia typu Th-2 należy rozważyć u pacjentów przyjmujących wysokie dawki GKS doustnych, z eozynofilią >150/mikrolitr, FeNO>20ppb i eozynofilią w płwocinie indukowanej >2%. Jest to też typ astmy, któremu może towarzyszyć uczulenie na alergeny wziewne. W większości przypadków będą to więc pacjenci spełniający kryteria programu do leczenia omalizumabem albo mepolizumabem/benralizumabem. Celem przybliżenia problematyki szacowania liczby pacjentów na ryc.1 pokazano dynamikę włączania pacjentów do programu, wraz z datą wprowadzenia kolejnego leku biologicznego
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Brak danych	



Rycina 1. Łączna liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.44 oraz prognoza na lata 2021-2024. Źródło: Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.44 – leczenie astmy ciężkiej. Wpływ zniesienia ograniczeń możliwości leczenia w programie lekowym na budżet płatnika publicznego. Pod red. Kariny Jahnz-Różyk. CEESTAHC / towarzystwo, Kraków, 2021. https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/raporty/astma_bia_2021.pdf (data dostępu: 9.07.2021 r.).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (<https://www.pta.med.pl/>);
- European Respiratory Society (www.ersnet.org);
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (www.eaaci.org);
- Global Initiative for Asthma(www.ginaasthma.org);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and care Excellence(<https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network(<https://www.sign.ac.uk/>),
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania. Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1.07.2021 r. Do analizy włączono opracowania opublikowane od 2019 r., z uwagi na to, że dupilumab uzyskał rejestrację w astmie 27 czerwca 2019. r W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 8 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia astmy: polski panel ekspertów z 2021 r., stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2020 r., stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) z 2020 r., międzynarodowe wytyczne Global Initiative for Asthma (GINA) z 2021 r., wytyczne European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) z 2021 r., brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2021 r., European Respiratory Society / American Thoracic Society (ERS/ATS) z 2020 r. oraz europejskie/amerykańskie European Respiratory Society / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ERS/EAACI) z 2019 r..

Informacje ze sprawozdania ze spotkania polskiego panelu ekspertów w 2021 r. nie odnoszą się do leczenia dupilumabem, zawarto w nich propozycje zmian w obowiązującym programie lekowym, dotyczące m.in. kryteriów kwalifikacji, ograniczeń i czasu leczenia. Wytyczne PTA-PTChP 2020 są spójne z rekomendacjami GINA z 2019 r. i zalecają stosowanie dupilumabu (anty IL-4R) w ciężkiej astmie eozynofilowej T2-zależnej. Zwracają też uwagę, że kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, zgodne z założeniami dostępnych programów terapeutycznych w Polsce, nie są w pełni spójne z zaleceniami GINA 2019.

Wytyczne ERS/ATS 2020 sugerują stosowanie dupilumabu jako terapii dodanej u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową oraz z ciężką astmą kortykosteroidową niezależnie od liczby eozynofili (zalecenie warunkowe). Z uwagi na ograniczoną populację nastolatków z astmą, nie przedstawiono zaleceń dla tej grupy wiekowej, brak też dowodów w populacji dzieci w wieku poniżej 12 lat.

GINA 2021 zaleca dupilumab w populacji pacjentów ≥ 12 lat w przypadku ciężkiej astmy typu 2 lub steroidozależnej (stopień 5 leczenia) a także w astmie trudnej do leczenia (niekontrolowanej pomimo wysokich dawek ICS/LABA).

Według ERS/ATS 2020 terapia skojarzona z dupilumabem znacząco zmniejsza zaostżenia u pacjentów z niekontrolowaną astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz skutecznie zmniejsza dawkę OCS u pacjentów z ciężką astmą steroidozależną. Terapia dupilumabem wiąże się również z poprawą czynności płuc, kontroli astmy i jakości życia (bardziej zdecydowaną poprawę zaobserwowano u pacjentów z wyższym poziomem eozynofilii).

Wytyczne EAACI 2021 zalecają dupilumab:

- u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową (dorośli i dzieci w wieku 12-17 lat), zdef. jako ciężka astma niekontrolowana przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 leków dodatkowych, w tym OCS; zapalenie typu 2 charakteryzujące się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20) pomimo zastosowania optymalnego leczenia;
- jako leczenie uzupełniające (dodatkowe) u dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną, zdefiniowaną jako ciężka astma niekontrolowana przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 leków dodatk., w tym OCS; zapalenie typu 2 charakteryzujące się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20) pomimo optymalnego leczenia w celu: zmniejszenia liczby ciężkich zaostżeń astmy (zalecenie warunkowe), poprawy kontroli astmy (
- w populacji pacjentów dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z ciężką astmą niekontrolowaną przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 dodatkowe leki, w tym OCS; z zapaleniem T2 charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20

Z kolei zalecenia ERS/EAACI 2019 dotyczą postępowania przy ciężkich zaostżeniach astmy u dorosłych i wskazują, że dupilumab zmniejszał ciężkie zaostżenia u wszystkich pacjentów z astmą niezależnie od stanu atopowego, przy czym największy spadek obserwowano u osób z podwyższonym FeNO i/lub zapaleniem eozynofilowym. Ponadto zmniejszał zapotrzebowanie na doustne kortykosteroidy u chorych na ciężką astmę leczonych doustnymi kortykosteroidami.

Wytyczne NICE 2021 wskazują, że w przypadku braku kontroli choroby z użyciem ICS w średniej dawce z LABA +/-LTRA, należy rozważyć: m.in. zasięgnięcie porady lekarza specjalisty. Wg algorytmu postępowania w astmie (NICE pathways) w leczeniu astmy zalecane jest stosowanie omalizumabu (astma IgE-zależna, od 6 r.ż.), benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu (oporna na leczenie astma eozynofilowa) zgodnie z zaleceniami NICE dla poszczególnych leków. NICE wskazuje też, że jeżeli benralizumab, mepolizumab lub reslizumab są równorzędnym wyborem, należy rozpocząć terapię najtańszym lekiem. Rekomendacja NICE dotycząca dupilumabu jest obecnie w przygotowaniu.

W odnalezionych wytycznych nie wskazano, które leki biologiczne są najbardziej skuteczne. Według EAACI 2021 nie można dokonać porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych (mocna rekomendacja, poparta opiniami ekspertów). Wyjściowa ciężkość astmy, definicja stanu atopowego, funkcja płuca, poziom eozynofili lub historia zaostżeń oraz historia choroby i czas trwania astmy są ważnymi modyfikatorami skuteczności leczenia. Według EAACI 2021 parametry te różnią się pomiędzy badaniami ze względu na różne kryteria włączenia lub wykluczenia, w związku z tym pośrednie porównania leczenia mogą być błędne lub stronicze.

Zgodnie z EAACI 2021 dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa; jednak dane długoterminowe (do 2 lat) są ekstrapolowane z badań nad atopowym zapaleniem skóry i zaleca się staranne raportowanie wszystkich działań niepożądanych związanych z lekiem (zalecenie warunkowe). Według ERS/ATS 2020 najczęstszym

działaniem niepożądanym związanym z leczeniem dupilumabem jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania poważnych i wszystkich działań niepożądanych była podobna w grupach dupilumabu i placebo, zwrócono też uwagę na występowanie eozynofilii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polska 2021 Panel ekspertów Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Sprawozdanie ze spotkania Grupy Ekspertów powołanych przez Konsultanta Krajowego ds. Alergologii Prof. Karinę Jahnz Różyk w dniu 28.01.2021 roku</p> <p>Leczenie astmy ciężkiej w programie lekowym w 2021 – czy potrzebne są zmiany ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozszerzenie grupy chorych leczonych na ciężką astmę eozynofilową mepolizumabem lub benralizumabem o pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej astmy steroidozależnej, przy czym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia w tej grupie powinna być eozynofilia ≥ 150 komórek/μl (kryterium przewlekłości terapii – stosowanie doustnych GKS w dawce 5 mg przez okres 6 miesięcy przez kwalifikacją do leczenia biologicznego, przyjmowanie systemowych GKS w skumulowanej dawce rocznej $\geq 1,0$g w przeliczeniu na prednizon). • FEV1 w a stmie nie jest stabilnym parametrem w ocenie nasilenia astmy. Jednym z najważniejszych celów leczenia astmy jest zapobieganie utrwalonym zmianom i remodelingowi w obrębie oskrzeli. Bezwzględne (warunek sine qua non) spełnienie kryterium FEV1<80% przy wizycie kwalifikacyjnej może prowadzić do opóźnienia we wdrożeniu leczenia i działać na szkodę pacjenta. Rekomendujemy modyfikację i jednocześnie ujednolicenie zapisów tak, aby parametr FEV1 znalazł się wśród pięciu kryteriów, z których spełnienie dwóch jest niezbędne, żeby zakwalifikować chorego do leczenia (te kryteria, to poza FEV1<80%: objawy niekontrolowanej astmy z ACQ >1.5 pkt, hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości i pogorszenie jakości życia z powodu astmy z miniAQLQ<5.0). • Nie znaleziono uzasadnienia medycznego do administracyjnego ograniczenia stosowania terapii biologicznej u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi. Takie ograniczenia nie występują także w innych programach lekowych w Polsce. Panel rekomenduje zastąpienie obecnego zapisu następującym: „U chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi decyzję o rozpoczęciu leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz leczący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia” Podobnie u chorych w trakcie leczenia biologicznego astmy ciężkiej terapia nie powinna być przerywana z powodu konieczności włączenia innych leków. Panel rekomenduje zastąpienie obecnego zapisu następującym: „o wyłączeniu z programu lekowego w przypadku podjęcia leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewaniami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi decyduje lekarz prowadzący w oparciu o aktualne informacje pochodzące z charakterystyki produktów leczniczych”. • (...) nie ma danych potwierdzających, że przed włączeniem nowego leku konieczny jest okres „wash out”. Wiadomo natomiast, że zwłaszcza w sytuacji, kiedy decyzja o zmianie leczenia wynika z nieskuteczności dotychczasowego, oczekiwanie na nowy lek może się wiązać z dalszym pogarszaniem kontroli astmy. Stąd kierując się przede wszystkim bezpieczeństwem chorych należy przyjąć, że przy włączaniu nowych terapii nie należy odnosić się do określonego przedziału czasowego, a o podaniu leku powinien decydować lekarz prowadzący pacjenta. • w świetle opublikowanych prac na temat skutków przerwania leczenia biologicznego u chorych na astmę, nie powinno się zawieszania terapii biologicznej po 24 miesiącach u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie. Takie postępowanie bardzo często prowadzi do utraty kontroli astmy i jej zaostrzenia. W związku z tym taka praktykę należy uznać za szkodliwą i stanowiącą istotne zagrożenie zdrowia i życia chorego,. Ekspersi rekomendują powrót do wcześniejszych zapisów, kiedy o zawieszeniu terapii decydował lekarz prowadzący: „Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia omalizumabem może ono być przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.” • Ekspersi zwrócili uwagę na ograniczone możliwości realizacji finansowania kosztów programu lekowego przez płatnika. Z tych przyczyn celowe jest dokonanie analizy farmakoekonomicznej, obejmującej ocenę kosztów programu <p>Siła zaleceń: nie podano.</p>
<p>PTA-PTChP 2020 Polska Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP)</p> <p>Zasady kwalifikacji do terapii biologicznej</p> <p>W związku z niedostateczną skutecznością leczenia astmy 4. stopnia wg GINA [co najmniej umiarkowanymi dawkami wziewnych GKS (wGKS) plus długo działającymi inhibitorami receptora β2-adrenergicznego (LABA)] pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. W większości przypadków astmy udaje się osiągnąć optymalną kontrolę choroby, stosując niskie lub umiarkowane dawki wGKS. Konieczność stosowania wysokich dawek wGKS dla lekarza praktyka powinna być sygnałem alarmowym. (...) Podejrzenie astmy ciężkiej wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kontroli choroby. Błędem jest intensyfikacja terapii astmy, szczególnie kwalifikacja do terapii biologicznej, bez pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz oceny potencjalnego wpływu chorób współistniejących i innych czynników utrudniających osiągnięcie dobrej kontroli choroby. (...)</p> <p>W przypadku braku optymalnej kontroli astmy pierwszym etapem postępowania w poradni specjalistycznej lub podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) jest potwierdzenie rozpoznania, optymalizacja leczenia (farmakoterapia i metody nefarmakologiczne, edukacja, ocena techniki inhalacji, walka z nałogiem palenia) oraz ocena odpowiedzi w kolejnych 3–6 miesiącach obserwacji. Jeśli rozpoznanie astmy jest pewne i wszelkie metody optymalizacji postępowania z chorym nie poprawiły kontroli choroby, kolejnym etapem jest ocena fenotypu lub endotypu astmy i ewentualna kwalifikacja do terapii biologicznej prowadzona w warunkach opieki specjalistycznej w ośrodku doświadczonym w diagnostyce i leczeniu astmy ciężkiej. Następnie zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie i dalszą opiekę w ośrodku specjalistycznym lub w POZ w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalistycznym.(...)</p> <p>Pierwszym krokiem oceny endotypu choroby powinno być określenie, czy w jej patomechanizmach przeważa zapalenie typu 2.(...)</p> <p>W leczeniu biologicznym w zależności od endotypu astmy możliwe jest zastosowanie: omalizumabu (anty-IgE) w ciężkiej astmie alergicznej, mepolizumabu, reslizumabu (anty-IL-5) lub benralizumabu (anty-IL-5R) w astmie eozynofilowej i dupilumabu (anty IL-4R) w ciężkiej astmie eozynofilowej T2-zależnej. (...) Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania doustnych GKS, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie doustnych GKS. (...) Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp lub endotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.</p> <p>Autorzy zaznaczają też, że kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, zgodne z założeniami dostępnych programów terapeutycznych w Polsce, nie są w pełni spójne z zaleceniami GINA.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p>
<p>PTA 2020 Polska Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2</p> <p>Leczenie biologiczne astmy: <i>Przeciwciała anty-IgE i leki neutralizujące IL-5, które są obecnie dostępne w programach lekowych NFZ, pomagają w uzyskaniu i utrzymaniu kontroli choroby u pacjentów z ciężką astmą oskrzelową. Nie ma danych wskazujących na możliwe immunosupresyjne działanie anty-IgE i anty-IL-5, które mogłyby wpływać na podatność na infekcję SARS-CoV-2 lub przebieg choroby COVID-19. Zgodnie z zaleceniem Ministerstwa Zdrowia leki biologiczne, przy braku alternatywnych sposobów podawania, powinny być podawane według dotychczasowych zasad.(...) Uzasadnione może być ograniczenie wykonywania badań dodatkowych (np. spirometria) wynikających z zasad programu lekowego.</i></p> <p>Siła zaleceń: nie podano.</p>
<p>ERS/ATS 2020 Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: ERS, ATS</p>	<p>Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-IL-5 (mepolizumabem, benralizumabem i reslizumabem) zmniejsza zaostrzenia u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Leczenie mepolizumabem i benralizumabem pozwala skutecznie zmniejszyć dawkę OCS w astmie zależnej od kortykosteroidów. Wpływ leków na kontrolę astmy, jakość życia i FEV1 jest niewielki dla wszystkich leków i nie osiągnięto w ich przypadku progu minimalnej klinicznie istotnej różnicy.</p> <p>Wytyczne wskazują na potrzebę przeprowadzenia bezpośrednich porównań pomiędzy lekami biologicznymi celem wyboru odpowiedniego a także na niepewność związaną z wyborem najlepszego biomarkera i progu eozynofili we krwi, który pozwoliłby przewidzieć odpowiedź na terapię anty-IL-5. Oprócz eozynofili we krwi skuteczność terapii anty-IL-5 zależy od nasilenia wcześniej istniejących zaostrzeń astmy, co należy uwzględnić przy wyborze tej formy terapii.</p> <p>Zalecenia: ERS/ATS zaleca terapię anty-IL-5 jako dodatkową u dorosłych pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą eozynofilową oraz u osób z ciężką astmą zależną od kortykosteroidów. (zalecenie warunkowe ponieważ kryteria włączenia we wszystkich badaniach nie były zgodne z definicją ciężkiej astmy wg ERS/ATS). Z uwagi na ograniczoną populację dzieci i nastolatków z astmą, nie przedstawiono zaleceń dla tej grupy wiekowej.</p> <p>Sugeruje się, aby poziom eozynofili $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ był wyznacznikiem dla rozpoczęcia terapii za pomocą anty-IL-5 u dorosłych pacjentów z ciężką astmą i przebytymi zaostrzeniami astmy (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie wartości odcięcia eozynofili we krwi wynoszącej $\geq 260/\mu\text{l}$ w celu zidentyfikowania młodzieży (> 12 lat) i dorosłych z ciężką astmą alergiczną, w przypadku których istnieje większe prawdopodobieństwo korzyści z leczenia anty-IgE.</p> <p>Zaleca się oznaczanie wartości odcięcia FeNO wynoszącej $\geq 19,5$ ppb w celu zidentyfikowania młodzieży (> 12 lat) i dorosłych z ciężką astmą alergiczną, w przypadku których istnieje większe prawdopodobieństwo skorzystania z leczenia anty-IgE.</p> <p>ERS/ATS sugeruje stosowanie dupilumabu jako terapii dodanej u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową oraz z ciężką astmą kortykosteroidową niezależnie od liczby eozynofili (zalecenie warunkowe). Z uwagi na ograniczoną populację nastolatków z astmą, nie przedstawiono zaleceń dla tej grupy wiekowej, ponadto nie ma dostępnych dowodów dla dzieci w wieku poniżej 12 lat.</p> <p>Terapia skojarzona z dupilumabem znacząco zmniejsza zaostrzenia u pacjentów z niekontrolowaną astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Skutecznie zmniejsza dawkę OCS u pacjentów z ciężką astmą steroidozależną. Terapia dupilumabem wiąże się również z poprawą czynności płuc, kontroli astmy i jakości życia. Bardziej zdecydowaną poprawę zaobserwowano u pacjentów z wyższym poziomem eozynofili. Trwające i</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przyszłe badania powinny dostarczyć dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymywania się odpowiedzi na leczenie dupilumabem.</p> <p>Bezpieczeństwo: najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem dupilumabem jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania poważnych i wszystkich działań niepożądanych była podobna w grupach dupilumabu i placebo. Jednak mechanizm i potencjalne znaczenie kliniczne występującej podczas leczenia eozynofilii nie jest w pełni poznany i wymaga dalszego wyjaśnienia.</p>
<p>EAACI 2021 Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Astma ciężka</p> <p>Wytyczne dotyczą leków: benralizumabu, dupilumabu, mepolizumabu, omalizumabu, reslizumabu.</p> <p>Zastosowane definicje astmy ciężkiej:</p> <p>Astma eozynofilowa: liczba eozynofili $>1\%$ lub we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/μl lub FeNO ≥ 20 ppb.</p> <p>Astma alergiczna: osoby, u których zdiagnozowano umiarkowaną lub ciężką astmę alergiczną z objawami astmy z powodu ekspozycji na wieloletni poziom alergenów w powietrzu i całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1300 j.m./ml, nieodpowiednio kontrolowana przez ICS i/lub inne leki.</p> <p>W przypadku dupilumabu zdefiniowano populację z ciężką astmą jako osoby z potwierdzonym rozpoznaniem astmy niedostatecznie kontrolowaną ICS i lekami dodatkowymi.</p> <p>Zalecenia:</p> <p>Dupilumab u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową – dorośli i dzieci w wieku 12-17 lat.</p> <p>Dupilumab jest zalecany u dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku od 12 do 17 lat z niekontrolowaną ciężką astmą eozynofilową (zdef. jako ciężka astma niekontrolowana przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 leków dodatk., w tym OCS; zapalenie typu 2 charakteryzujące się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20) pomimo zastosowania optymalnego leczenia w celu: zmniejszenia ciężkich zaostrzeń astmy (silne zalecenie), poprawy jakości życia (zalecenie warunkowe), poprawy kontroli astmy (zalecenie warunkowe), poprawy czynności płuc w podgrupie dorosłych pacjentów z liczbą eozynofili we krwi >300 komórek/μl lub z poziomem FeNO >50 ppb (silne zalecenie), zmniejszenie potrzeby stosowania leków ratunkowych (choć siła efektu jest niewielka, może być korzystna u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem z powodu nadmiernego stosowania leków ratunkowych, zalecenie warunkowe).</p> <p>Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa; jednak dane długoterminowe (do 2 lat) są ekstrapolowane z badań nad atopowym zapaleniem skóry i zaleca się staranne raportowanie wszystkich działań niepożądanych związanych z lekiem (zalecenie warunkowe).</p> <p>Dupilumab jako leczenie uzupełniające (dodatkowe) u dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną.</p> <p>Dupilumab jest zalecany u osób dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku od 12 do 17 lat z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną (zdef. jako ciężka astma niekontrolowana przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 leków dodatk., w tym OCS; zapalenie typu 2 charakteryzujące się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20) pomimo optymalnego leczenia w celu: zmniejszenia liczby ciężkich zaostrzeń astmy (zalecenie warunkowe), poprawy kontroli astmy (zalecenie warunkowe), poprawy czynności płuc (dorośli pacjenci z liczbą eozynofili we krwi >300 komórek/μl lub z poziomem FeNO > 50 ppb, zalecenie warunkowe).</p> <p>Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa; jednak dane długoterminowe (do 2 lat) są ekstrapolowane z badań nad atopowym zapaleniem skóry i zaleca się staranne raportowanie wszystkich działań niepożądanych związanych z lekiem (zalecenie warunkowe).</p> <p>Dupilumab w populacji pacjentów dorosłych i w populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z ciężką niekontrolowaną astmą typu 2</p> <p>Dupilumab jest zalecany w ciężkiej astmie niekontrolowanej przez średnie/wysokie dawki ICS plus do 2 dodatkowe leki, w tym OCS; Zapalenie T2 charakteryzuje się podwyższoną liczbą eozynofili we krwi (>150) i/lub podwyższonym FeNO >20 w celu: zmniejszenia liczby ciężkich zaostrzeń astmy (silne zalecenie), zmniejszenia lub odstawienia OCS (silne zalecenie), poprawy jakości życia (zalecenie warunkowe), poprawy kontroli astmy (zalecenie warunkowe), poprawy funkcji płuc (silne zalecenie), zmniejszenia liczby leków doraźnych (zalecenie warunkowe).</p> <p>Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa; jednak dane długoterminowe (do 2 lat) są ekstrapolowane z badań nad atopowym zapaleniem skóry i zaleca się staranne raportowanie wszystkich działań niepożądanych związanych z lekiem (zalecenie warunkowe).</p> <p>Według autorów zaleceń nie można dokonać porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych (mocna rekomendacja, poparta opiniami ekspertów). Wyjściowa ciężkość astmy, definicja stanu atopowego, funkcja płuca, poziom eozynofili lub historia zaostrzeń oraz historia choroby i czas trwania astmy są ważnymi modyfikatorami skuteczności leczenia. Parametry te różnią się pomiędzy badaniami ze względu na różne kryteria włączenia lub wykluczenia, w związku z tym pośrednie porównania leczenia mogą być błędne lub stroniczne.</p> <p>Siła zaleceń: Jakość dowodów dla każdego wyniku została oceniona jako wysoka, umiarkowana, niska lub bardzo niska. W przypadku braku jakichkolwiek danych, poziom dowodów został oceniony jako bardzo niski na podstawie doświadczenia klinicznego.</p>
<p>GINA 2021 międzynarodowe Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wytyczne dotyczą globalnej strategii leczenia i zapobiegania astmie. Poniższy opis wytycznych ograniczono do informacji dotyczących leczenia astmy w populacji osób dorosłych i młodzieży. Wybór leków zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne wyróżniają 5 stopni leczenia. Leki biologiczne są zalecane przy 5-tym stopniu (astmie ciężkiej)</p> <p>Stopień 5</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Pacjenci z uporczywymi objawami lub zaostrzeniami choroby występującymi pomimo leczenia zalecanego w stopniu 4 choroby, powinni zostać skierowani do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem ciężkiej astmy (poziom dowodów D).</p> <p>Leczenie uzupełniające w etapie 5 obejmuje</p> <ul style="list-style-type: none"> wysokie dawki ICS/LABA – ale zwiększenie dawki ICS skutkuje niewielką dodatkową korzyścią i dodatkowo wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych, w tym zahamowaniem czynności kory nadnerczy (poziom dowodów A); LAMA u pacjentów w wieku ≥ 18 lat (≥ 6 lat dla tiotropium) w oddzielnych lub skojarzonych („potrójnych”) inhalatorach (poziom dowodów A); dodanie azytromycyny trzy dni w tygodniu zmniejsza zaostrzenia, ale zwiększa się oporność na antybiotyki. przeciwciała anti-IgE (omalizumab, ≥ 6 lat) w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej astmy alergicznej niekontrolowanej lekami ze stopnia 4-5 (poziom dowodów A); anty-IL5 (mepolizumab SC, ≥ 6 lat) reslizumab i.v., ≥ 18 lat) lub anty-IL5R (benralizumab SC, ≥ 12 lat) w przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej niekontrolowanej lekami ze stopnia 4-5 (poziom dowodów A); anty-IL4R (dupilumab SC, ≥ 12 lat) w przypadku ciężkiej astmy typu 2 lub steroidozależnej (poziom dowodów A); termoplastyka oskrzeli w ciężkiej astmie (poziom dowodów B). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z OCS w małych dawkach, ale długoterminowo, ogólnoustrojowe skutki uboczne są powszechne i poważne (poziom dowodów D). <p>Autorzy przedstawili także zalecenia dotyczące postępowania w astmie trudnej do leczenia (niekontrolowanej pomimo wysokich dawek ICS/LABA lub steroidozależnej) i ciężkiej.</p> <p>Leki biologiczne należy rozważyć u pacjentów z zapaleniem typu 2, z astmą alergiczną / eozynofilową lub steroidozależną. Dupilumab jest zalecany w ciężkiej astmie eozynofilowej / z zapaleniem typu 2 lub steroidozależnej u pacjentów w wieku ≥ 12 lat.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>Poziom dowodów: A– dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych, które dostarczają spójnych wyników w populacji dla których sporządzono rekomendację. Kategoria A wymaga odpowiedniej ilości badań obejmujących odpowiednią liczbę pacjentów.</p> <p>B–dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych badań interwencyjnych, które obejmują tylko ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post-hoc lub analizę w podgrupie z randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne. Ogólnie, kategoria B dotyczy dowodów naukowych pochodzących z ki ku niewielkich RCTs, które zostały przeprowadzone w populacji pacjentów, która różni się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub otrzymane wyniki z badań nie są niespójne.</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z astmą lub pacjentów z niekontrolowaną chorobą przy obecnie stosowanym leczeniu W przypadku gdy zalecenia różniły się dla populacji pediatrycznej od populacji osób dorosłych, dodano informację o wieku pacjentów, których dotyczyło zalecenie.</p> <p>Zaleca się zastosowanie SABA jako terapię doraźną.</p> <p>Zaleca się niskie dawki ICS jako pierwszą linię leczenia podtrzymującego u pacjentów z: objawami, które wyraźnie wskazują na potrzebę leczenia podtrzymującego (np. objawy astmy 3 razy w tygodniu lub częściej, które powodują budzenie się w nocy) lub brakiem kontroli astmy z zastosowaniem SABA w monoterapii.</p> <p>Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z zastosowaniem terapii podtrzymującej ICS w niskiej dawce, należy zalecić dodanie do terapii LTRA. Kontrolę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić w ciągu 4 do 8 tygodni.</p> <p>U osób powyżej 17. r.ż. jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem niskiej dawki ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, należy zalecić LABA w skojarzeniu z ICS, a zasadność kontynuacji leczenia LTRA należy przeanalizować z pacjentem, biorąc pod uwagę stopień odpowiedzi na leczenie LTRA.</p> <p>W przypadku pacjentów w wieku 5-17 r.ż. jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem niskiej dawki ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, należy rozważyć odstąpienie LTRA i rozpoczęcie terapii LABA w skojarzeniu z ICS.</p> <p>Jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem terapii niską dawką ICS + LABA +/-LTRA, jako terapię podtrzymującą należy zalecić zmianę leczenia z ICS +LABA na terapię z zastosowaniem jednego inhalatora – MART (ang. maintenance and reliever therapy) z niską dawką ICS.</p> <p>Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby za pomocą schematu MART z niską dawką ICS +/-LTRA, należy rozważyć zwiększenie dawki ICS z niskiej na średnią (albo kontynuacja schematu MART, albo zmiana na podtrzymującą terapię ustalonymi dawkami ICS +LABA wraz z SABA jako terapia doraźna).</p> <p>Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z użyciem ICS w średniej dawce z LABA +/-LTRA, należy rozważyć: zwiększenie dawki ICS na wysoką lub podjęcie próby dodania leku (np. długodziałającego antagonisty receptora muskarynowego lub teofiliny lub zasięgnięcie porady lekarza specjalisty).</p> <p>W przypadku pediatrycznych pacjentów, jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z użyciem ICS w średniej dawce z LABA należy rozważyć zasięgnięcie porady lekarza z doświadczeniem w leczeniu astmy, a także zwiększenie dawki ICS do wysokiej lub próbę dodania leku (np. teofilina)</p> <p>MART – terapia podtrzymująca i ratunkowa, jest to forma skojarzenia ICS i LABA w jednym inhalatorze, zawierającym zarówno ICS jak i szybko działające LABA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wg algorytmu postępowania w astmie (NICE pathways) w leczeniu astmy zalecane jest stosowanie omalizumabu (astma IgE-zależna, od 6 r.ż.), benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu (oporna na leczenie astma eozynofilowa) zgodnie z zalecaniami NICE dla poszczególnych leków. NICE wskazuje też, że jeżeli benralizumab, mepolizumab lub reslizumab są równorzędnym wyborem, należy rozpocząć terapię najtańszym lekiem. Rekomendacja dotycząca dupilumabu jest obecnie w przygotowaniu. Siła rekomendacji: nie dotyczy.
ERS-EAACI 2019 Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	Ciężkie zaostrzenia astmy u dorosłych Leki biologiczne zmniejszają liczbę zaostrzeń astmy. Dupilumab zmniejszał ciężkie zaostrzenia u wszystkich pacjentów z astmą niezależnie od stanu atopowego, przy czym największy spadek obserwowano u osób z podwyższonym FeNO i/lub zapaleniem eozynofilowym. Ponadto zmniejszał zapotrzebowanie na doustne kortykosteroidy u chorych na ciężką astmę leczonych doustnymi kortykosteroidami. Siła zaleceń: brak informacji

ACQ – Asthma Control Questionnaire; ATS – American Thoracic Society; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; EAAI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ERS – European Respiratory Society; FeNO – badanie poziomu tlenu azotu w powietrzu wydychanym; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume); GINA – Global Initiative for Asthma; GKS – glikokortykosteroidy; ICS –wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids); LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist); LAMA – długo działający lek przeciwcholinergiczny; LTRA – leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonist); MART – terapia podtrzymująca i ratunkowa z tego samego inhalatora(ang. maintenance and reliever therapy); NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; OCS – doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids); PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc; RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized control trial); SABA – krótko działające beta2-mimetyki (ang. short acting beta agonist)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie jednego eksperta klinicznego dotyczącą ocenianej interwencji. Opinia zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Zakres odpowiedzi	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	
	obecnie	w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują	<ul style="list-style-type: none"> omalizumab 40% mepolizumab 38% benralizumab 22% 	<p>Szacunkowo ok.20% całego rynku leków biologicznych stosowanych w programie u nowołączanych pacjentów</p> <p>Szacunkowo ok.20% całego rynku leków biologicznych stosowanych w programie u nowołączanych pacjentów</p> <p>Szacunkowo ok.20% całego rynku leków biologicznych stosowanych w programie u nowołączanych pacjentów</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Aktualnie w programie lekowym B44 jest leczonych biologicznie trzema lekami ok. 1600 chorych na astmę ciężką. Omalizumab jest stosowany u chorych na astmę ciężką alergiczną Ig-E zależną, a mepolizumab i benralizumab u chorych na astmę eozynofilową. Obecnie w Polsce nie identyfikujemy w codziennej praktyce lekarskiej astmy Th-2 zależnej, ale taka diagnostyka będzie niezbędna, jeśli zostanie podjęta decyzja Ministra Zdrowia o refundacji terapii dupilumabem.	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Dupilumab ma złożony mechanizm działania przeciwzapalnego w astmie (leczenie celowane na IL-4 i IL-13) i istnieje grupa chorych na astmę ciężką, która ma wskazania do leczenia tym lekiem, a jednocześnie ze względu na kryteria kwalifikacji nie może być włączona do programu. Interesujące są także inne wskazania rejestracyjne leku takie, jak polipy nosa czy atopowe zapalenia skóry, które często współistnieją z astmą i tym samym korzyści terapii mogą mieć charakter wielowymiarowy.	
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam.	

Zakres odpowiedzi	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Dupixent w omawianym wskazaniu	<i>Nie widzę takich możliwości pod warunkiem stosowania się świadczeniodawców do zapisów programu lekowego, w tym pogłębionej diagnostyki różnicowej, uwzględniającej endotyp i fenotyp choroby.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z typem Th2 zależnym zapalenia, współistnieniem nieżytu nosa, polipów nosa i atopowego zapalenia skóry. Ponadto chorzy, którzy nie uzyskali kontroli choroby po wcześniej stosowanym innym leczeniu biologicznym.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Program lekowy w aktualnej formule umożliwia zamianę leku biologicznego w toku terapii. Dane z piśmiennictwa wskazują, że astma o fenotypie neutrofilowym nie poddaje się leczeniu biologicznemu dupilumabem, ale także pozostałymi lekami biologicznymi możliwymi do zastosowania w ramach przedmiotowego programu lekowego.</i>
Czy zalecenia w aktualnych wytycznych GINA 2021 wpłyną na dynamikę włączania pacjentów do programu B.44?	<i>W mojej ocenie nie.</i>
Czy wytyczne GINA 2021 zalecają szybsze wdrożenie tego leczenia (w programie B44 – przypis analityka) u pacjentów niż wcześniejsze zalecenia?	<i>Nie.</i>
Czy aktualnie wytyczne wpłyną na polską praktykę kliniczną?	<i>Nie.</i>
Odsetek pacjentów w skali roku, u których stosowana jest zamiana leku biologicznego dopuszczona przez program B.44	<i>Max 5%.</i>
Uwagi dotyczące różnych kryteriów kwalifikacji dzieci do programu B.44 i programu wnioskowanego oraz konsekwencji w liczebności populacji docelowych	<i>Aktualnie w programie B44 jest 20 dzieci, w tym jedynie 2 powyżej 6 roku życia.</i>
Inne uwagi	<i>Brak.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. leczenie ciężkiej astmy obecnie jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Program B.44 obejmuje substancje czynne: omalizumab, mepolizumab i benralizumab.

Omalizumab jest finansowany u pacjentów powyżej 6 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową, a jego działanie jest zależne od IgE. Mepolizumab i benralizumab są refundowane dla osób powyżej 18 r.ż., u których występuje ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa. Ich mechanizm działania jest związany ze szlakiem sygnałowym IL-5.

Wykaz refundowanych technologii alternatywnych widnieje poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1199.0, Benralizumab							
Fasenra, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	05000456031516	9828,00	10319,40	10319,40	„B”	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1167.0, Mepolizumab							
Nucala , roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko- strzykawka	05909991407148	4212,00	4422,60	4422,60	„B”	0,00
Nucala , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	4212,00	4422,60	4422,60	„B”	0,00
Nucala , roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	4212,00	4422,60	4422,60	„B”	0,00
1102.0, Omalizumabum							
Xolair , roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	05909990708376	702,00	737,10	737,10	„B”	0,00
Xolair , roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1404,00	1474,20	1474,20	„B”	0,00

„B” – bezpłatny; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

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><u>Komparatory podstawowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> omalizumab, mepolizumab, benralizumab <p><u>Komparator dodatkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> reslizumab 	<p>Zgodnie z wytycznymi GINA z 2019 r. (...) należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawki kortykosteroidów wziewnych (ICS), zastosowanie dodatkowego (terapia dodana, add-on) leczenia biologicznego: <ul style="list-style-type: none"> terapia anti-IgE u chorych z ciężką astmą alergiczną (omalizumab), terapia anti-IL5 lub anti-IL5R u chorych z ciężką astmą eozynofilową (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), terapia anti IL-4R u chorych z ciężką astmą eozynofilową typu 2 lub u chorych wymagających leczenia podtrzymującego OCS (dupilumab). <p>(...) Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r.* w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy finansowane są następujące substancje czynne: omalizumab, mepolizumab, benralizumab.</p> <p>Omalizumab finansowany jest ze środków publicznych w Polsce u pacjentów powyżej 6 roku życia z ciężką niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego), a mepolizumab i benralizumab u pacjentów powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego).</p> <p>Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, ICD-10 J82)” posiada te same kryteria kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w leczeniu astmy alergiczej oraz astmy eozynofilowej co istniejący program lekowy umożliwiający terapię omalizumabem, mepolizumabem oraz benralizumabem. Wskazania refundacyjne dla leków obecnie stosowanych i finansowanych w leczeniu astmy ciężkiej w Polsce pokrywają populację wnioskowaną i w związku z tym stanowią komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Reslizumab, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Cinquaero ChPL), jest wskazywany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Produkt leczniczy Cinquaero (reslizumab) był oceniany w 2018 r. w AOTMiT we wskazaniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (w ramach programu lekowego) i otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną Prezesa AOTMiT (...). W związku z powyższym, reslizumab uwzględniono jako komparator dodatkowy dla dupilumabu.</p>	<p>Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.</p> <p>Omówienie różnic w populacji docelowej dla dupilumabu i populacji stosującej leki uznane ze komparatory przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 AWA.</p>

* informacje są aktualne również wobec Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. – przypis analityka

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

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dupilumabu (DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. pacjenci z:

[Redacted text]

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja	Dupilumab dawkowany zgodnie z ChPL (dawka początkowa 600 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie lub dawka początkowa 400 mg, a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych) w połączeniu z BSC.	Dupilumab: - stosowany w innych dawkach niż zarejestrowane; - stosowany w innym schemacie niż ten opisany w ChPL, tj. stosowany bez dawki początkowej lub stosowany w innych odstępach niż co 2 tygodnie.	Brak uwag
Komparatory	Subpopulacja pacjentów z astmą eozynofilową: - mepolizumab + BSC – podawany w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie; - benralizumab + BSC – podawany w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku	Technologie opcjonalne: - stosowane w dawkach innych niż zarejestrowane; - stosowane w innym schemacie niż ten opisany w ChPL, tj. stosowane w innych odstępach niż te podane w ChPL;	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - reslizumab + BSC – podawany w infuzji dożylniej w dawce 3 mg/kg masy ciała (pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg). W przypadku pacjentów o masie ciała 35-199 kg – zalecana dawka jest osiągnięta z wykorzystaniem schematu dawkowania fiolek przedstawionego w ChPL. Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała. <p>Subpopulacja pacjentów z astmą alergiczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - omalizumab + BSC – podawany w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu przedstawionego w ChPL. <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dupilumab + BSC vs zdefiniowane powyżej technologie opcjonalne (badania typu head to head), na użytek porównania pośredniego zostanie uwzględniony dodatkowy komparator.</p> <p>W przypadku badań efektywności praktycznej – dowolny komparator.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stosowane w innej formie niż zarejestrowana/refundowana w Polsce, np. mepolizumab podawany dożylnie. 	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - ciężkie zaostrzenia astmy (wymagające zastosowania OCS lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji); - badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1); - zmniejszenie zużycia OCS; - kontrola objawów astmy (ACQ); - jakość życia pacjentów; - bezpieczeństwo. 	<p>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.</p>	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane z grupą kontrolną. - analizy post-hoc do zidentyfikowanych RCT, w których raportowano wyniki dla uwzględnionych w ramach niniejszej analizy subpopulacji pacjentów (...) - opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych, w tym przynajmniej jedną bazę spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. - opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. - badania prospektywne, retrospektywne; obserwacyjne; bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów) 	<ul style="list-style-type: none"> - badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. - opisy przypadków. - odpowiedzi/komentarze na badania. - badania poglądowe - badania RCT, w których liczebność populacji pacjentów < 20 chorych - badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu. - abstrakty konferencyjne do badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. - abstrakty konferencyjne do badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych. - analizy post-hoc do badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. - opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego. - opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodzie. 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> - opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase). - opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. - odpowiedzi na badania. - abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji 	
Inne kryteria	Brak	Brak	-

ACQ – Asthma Control Questionnaire; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids); OCS – kortykosteroidy doustne (ang. oral corticosteroids); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w: MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych

- INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health);
- Centre for Reviews and Dissemination;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- SMC (Scottish Medicines Consortium);
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę. Nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego raportu dla dupilumabu. Na stronie NICE odnaleziono informację o przygotowywanym raporcie (w opracowaniu). Jako datę wyszukiwania podano 14.10.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych.

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1.07.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych, odnaleziono dodatkowo:

- publikację Edris 2021, przedstawiającą zaktualizowane wyniki metaanalizy sieciowej przedstawionej w Edris 2019 (przegląd systematyczny uwzględniony w AKL wnioskodawcy);
- abstrakt konferencyjny Sher 2021, przedstawiający dodatkowe wyniki badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (badanie uwzględnione w AKL wnioskodawcy);
- publikację Nowsheen 2021, opublikowaną po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją (wyniki dotyczące skuteczności praktycznej dupilumabu);
- PBAC 2020 (rekomendacja refundacyjna).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 14 badań RCT. Zidentyfikowano trzy badania RCT, porównujące dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC): badanie QUEST, DRI12544 oraz VENTURE. Pozostałe 11 badań RCT porównywało technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC). Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących dupilumab z uwzględnionymi komparatorami, porównanie przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera), przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany dla analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od porównania dupilumabu z uwzględnionymi komparatorami. Poniżej przedstawiono publikacje uwzględnione przy poszczególnych badaniach RCT, porównujące dupilumab/technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym:

- **dupilumab:**

- QUEST (Busse 2018, Castro 2018; Corren 2019b, Busse 2020b oraz Busse 2020c – publikacje z wynikami dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną; Castro 2020 – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz od poziomu FeNO; Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów; abstrakty Pavord 2018 i Bourdin 2020);

- badanie DRI12544 (Wenzel 2016; Corren 2019; Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów; abstrakt Bourdin 2020);

- VENTURE (Rabe 2018; Rabe 2019);

- **mepolizumab:**

- MENSA (Ortega 2014; Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili);

- MUSCA (Chupp 2017; Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili);

- SIRIUS (Bel 2014);

- **benralizumab:**

- SIROCCO (Bleecker 2016);

- CALIMA (Fitzgerald 2016);

- ZONDA (Nair 2017);

- SOLANA (Panettieri 2020); Panettieri 2020b);

- **reslizumab** (Castro 2015 – 2 badania opisane w jednej publikacji);

- **omalizumab:**

- EXTRA (Hanania 2011; Hanania 2013 – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz od poziomu FeNO);

- INNOVATE (Humbert 2005; abstrakt Manga 2016).

Ponadto do przeglądu włączono badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- Akinlade 2019 – publikacja z dodatkowymi wynikami z zakresu bezpieczeństwa ocenianego w badaniach QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE;

- badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (uwzględniono pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu przedstawionych w AKL: QUEST, VENTURE, DRI12544, EXPEDITION⁵)
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003856-19/PL>

Do analizy włączono także 3 prace pełnotekstowe opisujące badania efektywności praktycznej:

- Dupin 2020 – retrospektywne badanie kohortowe;

- Quint 2020 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe;

- Mümmeler 2020 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.

W ramach systematycznego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował 4 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:


- Ando 2020 – pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu (badanie QUEST) i benralizumabu (badania SIROCCO i CALIMA);
- Edris 2019 – metaanaliza z zakresu skuteczności dupilumabu (badania QUEST, Wenzel 2016, Wenzel 2013⁵), benralizumabu (badania SIROCCO, CALIMA, Park 2016⁵, Nowak 2015⁵, Castro 2014⁵, Ferguson 2017⁵), mepolizumabu (badania MENSA, MUSCA, DREAM⁵, Haldar 2009⁵, Flood-Page 2007⁵), reslizumabu (badania Castro 2015, Bjermer 2016⁵, Corren 2016⁵, Castro 2011⁵), lebrikizumabu⁶, tralokinumabu⁶, tezepelumabu⁶ i placebo.
- Ramonell 2020 – metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność terapii dupilumabem (badania QUEST, VENTURE, Wenzel 2016, Wenzel 2013⁵), benralizumabem (badania SIROCCO i CALIMA), mepolizumabem (badania MENSA i MUSCA) i reslizumabem (badanie Castro 2015).
- Bateman 2020 – porównanie dupilumabu (badania QUEST i DRI12544) względem benralizumabu (badania SIROCCO i CALIMA), mepolizumabu (badania MENSA, MUSCA i DREAM⁵), reslizumabu (badania Bjermer 2016⁵, Castro 2015, Corren 2016⁵, Castro 2011⁵ i omalizumabu (badania EXTRA i INNOVATE). Z uwagi na dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów i niską heterogenicznością porównywanych populacji, wyniki raportowane w Bateman 2020 omówiono w ramach podstawowej analizy skuteczności w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Z uwagi na to, że do przeglądu wnioskodawcy włączono 14 badań RCT, w poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań dotyczących dupilumabu, natomiast charakterystyka pozostałych badań RCT porównujących technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym oraz szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli została przedstawiona w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.2.2, 3.2.4, 3.2.5.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań dot. dupilumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
QUEST (Castro 2018) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Badanie III fazy; międzynarodowe, równoległe wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją. Hipoteza: superiority. Interwencja: Dupilumab + BSC, 200 mg, 1x na 2 tyg. Dupilumab + BSC, 300 mg, 1x na 2 tyg. Komparator: Placebo + BSC Okres obserwacji: 52 tygodnie	Kryteria włączenia: - Wiek ≥ 12 lat; - rozpoznanie astmy na podstawie wytycznych GINA, astma trwająca ≥ 12 miesięcy; - obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; - pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego, aby zostać zakwalifikowani do badania powinni stosować go przez co najmniej 3 miesiące ze stabilną dawką co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; - natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $\leq 80\%$ wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz $\leq 90\%$ (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1.i 2.; - wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ zarejestrowany podczas wizyty 1. i 2.; - poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 μg albuterolu/salbutamolu lub lewalbuterolu/lewosalbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; - uprzednio potwierdzona historia co najmniej jednego zaostrenia wymagającego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą. Kryteria wykluczenia: - wiek < 12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań;	Pierwszorzędowy: - ilość rocznych zaostrzeń astmy i zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela. Pozostałe: - ilość rocznych zaostrzeń astmy i zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z liczbą EOS $> 300/\text{ml}$; - zmiana procentowa w wynikach FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela; - profil bezpieczeństwa.

⁵ 
⁶ Substancje, które nie są zarejestrowane w Europie w leczeniu astmy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>- pacjenci ważący <30kg;</p> <p>- pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub zespół Churga-Straussa;</p> <p>- pacjenci doświadczający poważnego zaostrzenia objawów astmy, definiowanego jako pogorszenie astmy skutkujące potrzebą natychmiastowego leczenia, tj. potrzebą hospitalizacji lub leczenia systemowymi sterydami w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową;</p> <p>- pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami:</p> <p>- dla Japonii: RTG klatki piersiowej powinno zostać przeprowadzone podczas wizyty przesiewowej (jeśli nie ma dostępnego RTG z 3 miesięcy przed wizytą przesiewową) w celu wykluczenia pacjentów z podejrzeniem aktywnej lub utajonej gruźlicy;</p> <p>- palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą;</p> <p>- byli palacze z historią ≥10 paczolat** palenia;</p> <p>- choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego.</p> <p>Liczba pacjentów N=1 902 Placebo 1, 14 ml N=317 Dupilumab 200 mg N=631 Placebo 2 ml N=321</p>	
<p>DR112544 (Wenzel 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie IIB fazy: międzynarodowe, równoległe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Hipoteza: superiority.</p> <p>Interwencja Dupilumab 200 mg + BSC, 1x na 2 tyg. Dupilumab 200 mg + BSC, 1x na 4 tyg. Dupilumab 300 mg + BSC, 1x na 2 tyg. Dupilumab 300 mg + BSC, 1x na 4 tyg.</p> <p>Komparator Placebo + BSC raz na 2 tygodnie Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- rozpoznanie astmy na podstawie wytycznych GINA, astma trwająca ≥12 miesięcy;</p> <p>- obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu + beta 2-agonistą co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą;</p> <p>- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) 40-80% wartości należącej podczas wizyty przesiewowej i na początku badania;</p> <p>- wynik ACQ-5 ≥1,5 zarejestrowany podczas wizyty przesiewowej i na początku badania;</p> <p>- poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 µg salbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna;</p> <p>- co najmniej jeden cykl nagłego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub przyjęcie do szpitala lub nagła/pilna wizyta medyczna wymagająca leczenia steroidami ogólnoustrojowymi, stosowane w celu leczenia zaostrzenia astmy.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- wiek <18 lat;</p> <p>- pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub zespół Churga-Straussa;</p> <p>- RTG klatki piersiowej w ciągu w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową lub podczas wizyty przesiewowej, wskazujące na klinicznie istotne objawy choroby płuc innej niż astma;</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>- zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z liczbą EOS >300/ml.</p> <p>Pozostałe:</p> <p>- procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w FEV1;</p> <p>- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;</p> <p>- czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy;</p> <p>- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 12. i 24. tygodniu w zakresie oceny objawów astmy rano i wieczorem;</p> <p>- wyniki uzyskane w kwestionariuszu kontroli astmy (ACQ-5);</p> <p>- wyniki uzyskane w kwestionariuszu oceniającym jakość życia swoistą dla astmy (AQLQ);</p> <p>- liczba dziennych inhalacji salbutamolem lub levosalbutamolem, stosowanymi w celu złagodzenia objawów;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>- pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami;</p> <p>- stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne z dowolnego powodu;</p> <p>- stosowanie systemowych kortykosteroidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie jego trwania;</p> <p>- palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą;</p> <p>- byli palacze z historią ≥ 10 paczolat** palenia;</p> <p>- choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego.</p> <p>Liczba pacjentów: N=776 Placebo, raz na 2 tygodnie N=158 Dupilumab 200 mg, raz na 2 tyg., N=150 Dupilumab 200 mg, raz na 4 tyg., N=154 Dupilumab 300 mg, raz na 2 tyg., N=157 Dupilumab 300 mg, raz na 4 tyg., N=157</p>	<p>- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wydychanego tlenku azotu (FeNO);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<p>VENTURE (Rabe 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, równoległe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją.</p> <p>Hipoteza: superiority.</p> <p>Interwencja Dupilumab 300 mg + BSC, 1x na 2 tyg.</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- wiek ≥ 12 lat;</p> <p>- rozpoznanie astmy na podstawie wytycznych GINA, astma trwająca ≥ 12 miesięcy;</p> <p>- pacjenci z ciężką astmą i dobrze udokumentowanym, regularnie przepisywanym leczeniem podtrzymującym ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą oraz używający stałej dawki doustnych glikokortykoidów w okresie 4 tygodni przez 1. wizytą;</p> <p>- trwające leczenie z użyciem wysokiej dawki wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, przez co najmniej 3 miesiące, ze stałą dawką ICS co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego również są włączani do badania;</p> <p>- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $< 80\%$ wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz $< 90\%$ (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1.;</p> <p>- astma udokumentowano jako: poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna) lub nadreaktywność dróg oddechowych (metacholina: spirometryczna próba prowokacyjna [PC 20] < 8 mg/mL).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- wiek < 12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań;</p> <p>- pacjenci ważący < 30kg;</p> <p>- pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa;</p> <p>- pacjenci, u których wystąpiło pogorszenie astmy skutkujące koniecznością natychmiastowego leczenia lub koniecznością hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową;</p> <p>- pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI)</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>- procentowa redukcji dawki OCS w 24 tygodniu w porównaniu do dawki wyjściowej.</p> <p>Podostałe:</p> <p>- odsetek pacjentów osiagających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową;</p> <p>- odsetek pacjentów osiagających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień;</p> <p>- odsetek pacjentów z maksymalną możliwą redukcją dawki OCS;</p> <p>- odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy;</p> <p>- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;</p> <p>- zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela względem wartości wyjściowej w 2., 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodniu;</p> <p>- zmiana w skali ACQ-5 względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu;</p> <p>- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wydychanego tlenku azotu (FeNO);</p> <p>- profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci wymagający ≥ 12 wdechów leków ratujących (np. inhalatora z odmierzoną dawką) w jakikolwiek dzień w ciągu tygodnia przed 1. wizytą; - pacjenci, którzy doświadczyli zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową; - palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; - byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet** palenia; - choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego. <p>Liczba pacjentów N=210 Placebo N=107 Dupilumab N=103</p>	

ACQ – Asthma Control Questionnaire; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); CT – tomografia komputerowa; EOS – eozynofile; FeNO – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); GINA – Global Initiative for Asthma; ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids); MRI – rezonans magnetyczny; OCS – kortykosteroidy doustne (ang. oral corticosteroids); RTG – zdjęcie rentgenowskie

*W kolumnie z punktami końcowymi, wymieniono punkty końcowe raportowane w głównych publikacjach zidentyfikowanych od poszczególnych badań; ** paczkoleta = (liczba papierosów dziennie/20) x liczba lat palenia).

Z uwagi na to, że przegląd Bateman 2020 stanowi jedno z głównych źródeł oceny skuteczności dupilumabu (porównanie pośrednie), poniżej przedstawiono charakterystykę subpopulacji uwzględnionych w niniejszym przeglądzie.

Tabela 14. Subpopulacje uwzględnione w przeglądzie Bateman 2020

Porównanie	Dawka ICS + LABA	Wyjściowy poziom eozynofili we krwi lub całkowite stężenie IgE w surowicy na początku badania	Liczba ciężkich zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania [n]	Wiek [lata]	Wielkość uwzględnionej subpopulacji z badań dla dupilumabu względem populacji ITT n/N (%)
dupilumab vs benralizumab	Umiarkowane/ wysokie	≥ 300 komórek/ μ L	≥ 2	≥ 12	QUEST: 439/1902 (23,1) DRI12544: 100/465 (21,5)
dupilumab vs mepolizumab	Wysokie	≥ 150 komórek/ μ L	≥ 2	≥ 12	QUEST: 406/1902 (21,3) DRI12544: 112/465 (24,0)
dupilumab vs reslizumab	Umiarkowane/ wysokie	≥ 400 komórek/ μ L	≥ 1	≥ 18	QUEST: 556/1902 (29,2) DRI12544: 128/465 (27,5)
dupilumab vs omalizumab*	Umiarkowane/ wysokie	Astma alergiczna [poziom IgE: 30-700 IU/mL, alergia na ≥ 1 alergen całoroczny (IgE $\geq 0,35$ kU/L), EOS ≥ 300 komórek/ μ L]	≥ 1	≥ 12	QUEST: 300/1902 (15,8) DRI12544: 84/465 (18,1)

* W badaniach dla dupilumabu nie wykonywano testów skórnych. Całkowite IgE i specyficzne IgE zastosowano jako wskaźnik zastępczy dla astmy alergicznej.

EOS – eozynofile; ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*); IgE – immunoglobuliny typu E; ITT – *intention-to-treat*; LABA – długo działający beta₂-agonista

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej.

Tabela 15. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej, na podstawie AKL wnioskodawcy.

Punkt końcowy	Komentarz
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy	Zdefiniowana jako pogorszenie astmy prowadzące do konieczności leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (≥ 3 dni) lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym prowadzącej do leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.

Punkt końcowy	Komentarz
Średnia zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Wyniki z zakresu niniejszego punktu końcowego uwzględniono dla następujących punktów czasowych: 12., 24. oraz 52. tydzień leczenia. W analizie uwzględniono średnią zmianę FEV1 raportowaną w litrach (w przypadku analizy subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową) oraz raportowaną w procentach (w przypadku analizy subpopulacji z astmą alergiczną i jedynie w przypadku wyników raportowanych w opracowaniu wtórnym Bateman 2020).
Kontrola objawów astmy (skala ACQ)	Oceniana za pomocą kwestionariusza Asthma Control Questionnaire. W przypadku badań dla dupilumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza, tj. ACQ-5 (wariant zawierający 5 pytań). Niższy wynik otrzymany w ACQ oznacza lepszą kontrolę objawów choroby.
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową	Binarne punkty końcowe, uwzględnione jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością.
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień	
Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy	
Zdarzenia niepożądane	W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku. W przypadku analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk, a dane z zakresu profilu bezpieczeństwa podsumowano jedynie w formie tabelarycznej.

ACQ – Asthma Control Questionnaire; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); OCS – kortykosteroidy doustne (ang. oral corticosteroids).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kwestionariusza kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire, ACQ). Zgodnie z AKL wnioskodawcy: Wynik ACQ jest obliczany jako średnia z 5, 6 lub 7 pozycji: wszystkie wersje ACQ zawierają pięć pytań objawowych; ACQ-6 uwzględnia dodatkowo użycie leku doraźnego; zaś ACQ-7 dodatkowo obejmuje również punktację FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela uśrednioną z objawami i lekiem łagodzącym objawy (spirometria). Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 0,5. Wyniki mieszczą się w zakresie 0–6 (0 punktów oznacza bardzo dobrą kontrolę, 6 punktów – bardzo złą kontrolę astmy). Wynik z zakresu 0,0–0,75 jest klasyfikowany jako dobrze kontrolowana astma; wynik z zakresu 0,75–1,5 jako „szara strefa”; wynik $> 1,5$ jako słabo kontrolowana astma (Aneks 7 AKL).

Tabela 16. Charakterystyka kwestionariuszy ACQ, na podstawie AKL wnioskodawcy.

Cecha kwestionariusza		Typ kwestionariusza ACQ		
		ACQ-5	ACQ-6	ACQ-7
Zakres wiekowy		≥ 11 lat		
Liczba pytań		5	6	7
Punktacja		0-6		
Domeny	Nocne przebudzenia	X	X	X
	Ograniczenie działalności	X	X	X
	Objawy poranne	X	X	X
	Duszność	X	X	X
	Świszczący oddech	X	X	X
	Stosowanie leku doraźnego		X	X
	Spirometria			X
Trwanie		Poprzedni tydzień		

W poniższej tabeli przedstawiono definicje ciężkich zaostrzeń astmy w badaniach dla dupilumabu i komparatorów:

Tabela 17. Definicje poważnych zaostrzeń astmy w badaniach dla dupilumabu i komparatorów

Lek	Definicja poważnego zaostrzenia
Dupilumab	Poważne pogorszenie astmy wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni lub hospitalizacji lub wizyty w izbie przyjęć z powodu astmy, wymagającej ogólnoustrojowych kortykosteroidów
Mepolizumab	Klinicznie istotne zaostrzenie astmy, wymagające podawania ogólnoustrojowych gl kortykosteroidów przez ≥ 3 dni lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.
Reslizumab	Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie astmy, które spowodowało stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów nieotrzymujących jeszcze leczenia lub dwukrotne zwiększenie dawki kortykosteroidów wziewnych lub kortykosteroidów ogólnoustrojowych przez 3 lub więcej dni, lub nagła hospitalizacja lub nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim w celu podania nebulizatora lub innego pilnego leczenia
Benralizumab	Zaostrzenie zostało zdefiniowane jako pogorszenie astmy, które doprowadziło do jednego z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub tymczasowe zwiększenie stałej dawki podstawowego kortykosteroidu doustnego przez co najmniej 3 dni lub pojedynczej dawki kortykosteroidów w postaci wstrzyknięcia; • wizyta na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć (<24 godzin) z powodu astmy wymagająca podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; • pobyt w szpitalu (≥ 24 godziny) z powodu astmy.
Omalizumab	Zaostrzenie z nasileniem objawów astmy wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi przez ≥ 3 dni; u pacjentów otrzymujących przewlekłe OCS zaostrzenie wymagało ≥ 20 mg średniej dobowej dawki doustnego prednizonu (lub porównywalnej dawki innego ogólnoustrojowego kortykosteroidu). EXTRA/INNOVATE: klinicznie istotne zaostrzenia, które zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

OCS – kortykosteroidy doustne (ang. oral corticosteroids).


4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań RCT za pomocą Cochrane Risk of Bias, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywnie oceniano wg skali NOS, a badania jednoramienne wg skali NICE. *W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy, a jej kod poprawnie ukryty (z wyjątkiem badania INNOVATE, w przypadku którego nie podano dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji, co uniemożliwiło ocenę jego poprawności). Wszystkie badania opisano jako podwójnie zaślepienie, a wyniki oceniano w populacji ITT (wyjątek stanowi zmienna ciągła, tj. średnia zmiana FEV₁, którą raportowano dla liczby pacjentów biorących udział w badaniu w danym punkcie czasowym, praktyka stosowana w przypadku oceny zmiennych ciągłych, która nie przyczynia się do obniżenia jakości badania). We wszystkich badaniach, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych zastosowano odpowiednie metody pomiaru wyników. Ponadto w przypadku większości badań (poza badaniem INNOVATE, w przypadku którego dysponowano jedynie informacjami w głównej publikacji o istnieniu protokołu z zaplanowanym opisem sposobu przeprowadzenia badania), dysponowano protokołem badania (informacje przedstawione na rejestrze clinicaltrials.gov lub na rejestrze clinicaltrialsregister.eu lub też w protokole dołączonym do głównej publikacji), w którym z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Jedynie w przypadku kilku badań, dla oceny rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń uzyskano pewne zastrzeżenia co do ryzyka popełnienia błędu systematycznego (we wszystkich badaniach stosowano korektę uzyskanych wyników i nie we wszystkich publikacjach raportowano wyniki dla wariantu bez korekty).*

Analizy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych domenach.

Badania efektywności praktycznej dupilumabu charakteryzowały się umiarkowaną jakością (6/8 pkt w skali NICE w przypadku Dupin 2020 i Quint 2020 oraz 5/8 pkt w skali NICE w przypadku Mummler 2020). Metodykę badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Opracowania wtórne Edris 2019 i Ramonell 2020 charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie brakiem oceny wpływu ryzyka błędu systematycznego oraz brakiem oceny wpływu heterogeniczności na uzyskane wyniki. Opracowanie Ando 2020 charakteryzuje się umiarkowaną jakością. (...) Opracowania wtórne Bateman 2020 charakteryzowały się wysoką jakością w skali AMSTAR 2. Autorzy opracowania Bateman 2020, spełnili praktycznie wszystkie kryteria uwzględnione w skali AMSTAR (z wyjątkiem jednego kryterium, tj. nie opisali źródeł finansowania dla poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Cała populacja pacjentów włączona do badań (ITT) jest znacznie szersza niż populacja zdefiniowana we wnioskowanym programie lekowym, a tym samym uwzględnienie w niniejszym opracowaniu wyników raportowanych dla populacji ITT wiąże się z dość wysokim stopniem niezgodności populacji włączonej do badań RCT względem populacji wynikającej z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego (...). W celu zniwelowania tych różnic, zidentyfikowane badania RCT dla dupilumabu, przejrano pod kątem wyników opublikowanych dla subpopulacji pacjentów najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego programu lekowego (...). W przypadku większości analizowanych kryteriów (...) uwzględnienie wyników dla subpopulacji przyczyniło się do uzyskania całkowitej/częściowej zgodności z populacją docelową (...). Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z astmą alergiczną z badania Wenzel 2016, w przypadku której nie zidentyfikowano wyników dla subpopulacji ograniczonej ze względu na poziom eozynofili, w związku z czym subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną z badania Wenzel 2016 nie uwzględniono w ramach analizy (badanie Wenzel 2016 uwzględniono jedynie w przypadku astmy eozynofilowej (...)). Uwzględnienie wyników dla subpopulacji z badań dla dupilumabu, przyczyniło się do poprawienia stopnia zgodności z populacją docelową, przy czym nie udało się zapewnić 100% zgodności w zakresie analizowanych kryteriów. (rozdz. 3.2.6 AKL) Zgodność populacji ITT z badań klinicznych z populacją wnioskowaną przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 104 w tab. 25.
2. Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badań zidentyfikowanych dla dupilumabu w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W ramach kryteriów włączenia, przyjęto a priori, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze względem zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL. Rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. W celu jak najlepszego dopasowania populacji z badań klinicznych do populacji docelowej, z badań dla dupilumabu, jak i z badań dla komparatorów, wyodrębniono subpopulacje pacjentów najbardziej zbliżone do zapisów wnioskowanego programu lekowego. 
(Rozdz. 9.2.2 AKL)
3. Odstępstwa w zakresie definicji stopnia ciężkości astmy w zidentyfikowanych badaniach. We wnioskowanym programie lekowym pojawia się m.in. kryterium dotyczące stopnia ciężkości astmy, tj. astma ciężka. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszych wytycznych GINA [GINA 2020], ciężka astma definiowana jest jako astma, która wymaga leczenia 4-5 stopnia, tj. stosowania średnich/wysokich dawek ICS + inny lek kontrolujący astmę. W badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu, wszyscy pacjenci stosowali średnie/wysokie dawki ICS oraz dodatkowo stosowali inny lek kontrolujący astmę, co oznacza że spełnili definicję astmy stopnia ciężkiego podaną w wytycznych GINA, przy czym w opisie populacji włączonej do badań QUEST i Wenzel 2016 pojawia się informacja o uwzględnieniu pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej. Jak opisano powyżej, w celu identyfikacji stopnia ciężkości astmy należy kierować się definicją podaną w wytycznych GINA 2020, co oznacza, że wszyscy pacjenci włączeni do badań dla dupilumabu spełnili kryterium stopnia ciężkości astmy (tj. astma ciężka) wymienione we wnioskowanym programie lekowym. (Rozdz. 9.2.2 AKL)
4. W przypadku reslizumabu, w badaniach Castro 2015 uwzględniono zarówno pacjentów stosujących wziewne glikokortykosteroidy (ICS) w połączeniu z LABA jak i pacjentów stosujących same ICS. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, analizowaną populację stanowią pacjenci stosujący ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym przebieg choroby. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy w przypadku reslizumabu, w pierwszej kolejności uwzględniono wyniki raportowane dla subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA (wyniki raportowane w suplemencie do publikacji Castro 2015, podane łączenia dla pacjentów uwzględnionych w badaniu 1 i w badaniu 2). W przypadku braku wyników dla subpopulacji pacjentów stosujących ICS+LABA, wykorzystano wyniki raportowane dla ITT (większość pacjentów z badań Castro 2015 stosowała LABA, tj. około 84% pacjentów). W przypadku pozostałych badań, wszyscy pacjenci stosowali ICS + inny lek kontrolujący astmę. (Rozdz. 9.2.2 AKL)
5. W dwóch badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu: QUEST i Wenzel 2016 uwzględniono m.in. dwie dawki dupilumabu, tj. 200 mg (po dawce początkowej 400 mg) i 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane

co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL dawka 600/300 mg jest dedykowana pacjentom z ciężką astmą, którzy stosują OCS lub pacjentom z ciężką astmą i współistniejącymi chorobami (umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry, ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Pozostałym pacjentom dedykowana jest dawka 400/200 mg. W RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na odstępstwa w dawkach stosowanych przez pacjentów uwzględnionych w badaniach QUEST i Wenzel 2016, w ramach niniejszej analizy, oprócz wyników raportowanych dla dawki 200 mg i 300 mg, uwzględniono również wyniki raportowane łącznie dla obu dawek. (Rozdz. 9.2.2 AKL)

6. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w formie gotowych statystyk, co uniemożliwiło przeprowadzenie własnych obliczeń (w takim przypadku korzystano z gotowych statystyk raportowanych przez autorów publikacji). Ponadto część danych odczytano z wykresów za pomocą programu WebPlotDigitizer (co obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników). Nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie płynące z analizy. (Rozdz. 9.2.2 AKL)
7. W przypadku analizy efektywności praktycznej, do przeglądu, ze względu na brak badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych, włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z ciężką astmą. Ponadto pacjenci włączeni do badań oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, mogli wcześniej stosować leki z grupy interleukin-5 (IL-5/ IL-5R α) czy też leki skierowane przeciwko immunoglobulinie E. (Rozdz. 9.2.2 AKL)
8. Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania dupilumabu w leczeniu pacjentów z astmą wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Na umiarkowaną siłę dowodów wpływa brak dostępnych badań porównujących bezpośrednio dupilumab z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi (wykorzystano porównanie pośrednie), wykorzystanie danych dla szczególnych subpopulacji pacjentów włączonych do badania, brak pełnej spójności populacji w badaniach z wnioskowaną do refundacji oraz brak pełnej homogeniczności porównywanych populacji w ramach porównania pośredniego. Jednocześnie należy podkreślić, że badanie Bateman 2020 stanowiące źródło danych o skuteczności dupilumabu względem ocenianych komparatorów, charakteryzowało się wysoką jakością wg skali Amstar 2, a wyniki własnego porównania, opracowane na podstawie dostępnych badań, przedstawiają porównanie skuteczności leczenia ocenianych leków w subpopulacjach pacjentów możliwie zbliżonych do subpopulacji, wynikających z kryteriów włączenia zapisanych w ramach wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego astmy. (Rozdz. 9.4 AKL)

Różnice porównania pośredniego wnioskodawcy i przeglądu Bateman wynikają głównie z tego, że uwzględniono w nich (bądź pominięto) tylko niektóre z badań, z uwagi na wyjściowe kryteria włączenia. W przeglądzie Bateman pominięto badanie VENTURE (DUPI vs PLA), z uwagi na to, że populacja pacjentów w badaniu stosowała jako leczenie podtrzymujące doustne kortykosteroidy. Nie uwzględniono także wyników badań ZONDA i SOLANA (benralizumab vs PLA), w przeglądzie Bateman nie odnaleziono powodu ich wykluczenia. Z drugiej strony uwzględniono badanie DREAM (mepolizumab vs PLA) oraz publikacje Bjermer 2016, Corren 2016, Castro 2011 z wynikami badania BREATH (reslizumab vs PLA), których nie ma w porównaniu pośrednim wnioskodawcy. Poniżej podano powody wykluczenia powyższych badań/publikacji z AKL wnioskodawcy:

- badanie DREAM zostało wykluczone z AKL wnioskodawcy z uwagi na niewłaściwy sposób podania mepolizumabu. W badaniu oceniano skuteczność mepolizumabu podawanego w iniekcji dożylniej w dawce 75, 250 lub 750 mg;
- publikacja Bjermer 2016 została wykluczona ze względu na niewłaściwą populację. W badaniu nie było wymogu wystąpienia wcześniejszych zaostrzeń astmy;
- publikacja Corren 2016 została wykluczona ze względu na niewłaściwą populację, wcześniejsze zaostrzenia wystąpiły jedynie u 40% pacjentów włączonych do badania,
- publikacja Castro 2011 została wykluczona ze względu na niewłaściwą populację. W badaniu nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących wcześniejszych zaostrzeń u włączonych pacjentów.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy: (...) Bateman 2020 (przegląd, w którym wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów), z kolei (...) wyniki własnego porównania, opracowane na podstawie dostępnych badań, przedstawiają porównanie skuteczności leczenia ocenianych leków w subpopulacjach pacjentów możliwie zbliżonych do subpopulacji, wynikających z kryteriów włączenia zapisanych w ramach wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego astmy.

Podsumowując, w przeglądzie Bateman uwzględniono ograniczoną liczbę badań w porównaniu do przeglądu wnioskodawcy, z uwagi na dopasowanie subpopulacji z badań dla DUPI i subpopulacji z badań dla komparatorów. Porównanie pośrednie wnioskodawcy obejmuje subpopulacje pacjentów zbliżone do subpopulacji wynikających z kryteriów włączenia zapisanych w ramach wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego astmy. Z tego względu, subpopulacje uwzględnione w przeglądzie Bateman mogą nie odpowiadać w pełni kryteriom programu lekowego, natomiast porównanie pośrednie wnioskodawcy charakteryzuje się większą heterogenicznością, chociaż subpopulacje pacjentów z tego porównania są bardziej zbliżone do kryteriów włączenia do programu lekowego. Z uwagi na powyższe, wyniki obydwu porównań należy interpretować z ostrożnością.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia dotyczące heterogeniczności subpopulacji pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim w zależności od rodzaju astmy.

- Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji: (Rozdz. 4.2.1 AKL)

- niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w przypadku badań dla dupilumabu, wysokie dawki zdefiniowane były jako >500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badań dla benralizumabu wysokie dawki zdefiniowane były jako ≥500 mcg flutykazonu. W przypadku badań dla mepolizumabu, kryterium włączenia stanowiło stosowanie wysokich dawek ICS, zdefiniowanych jako ≥880 mcg flutykazonu (w przypadku badania MUSCA ≥440 mcg dla dzieci w wieku 12-17 lat). Natomiast w przypadku badań dla reslizumabu, pacjenci stosowali umiarkowane-wysokie dawki ICS, zdefiniowane jako ≥440 mcg. Niewielkie odstępstwa w zakresie definicji wysokich dawek ICS, mogą wynikać najprawdopodobniej z faktu innego dawkowania ICS w populacji dzieci (pacjenci w wieku 12-17 lat).

- odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badań dla dupilumabu oraz reslizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badań dla mepolizumabu i benralizumabu ≥2 zaostrzenia.

- niewielkie odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili w przypadku porównania z reslizumabem – w przypadku dupilumabu wyodrębniono podgrupę pacjentów z liczbą eozynofili ≥300, natomiast w przypadku reslizumabu dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z EOS ≥400.

- w przypadku badań dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla komparatorów, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone.

- Astma eozynofilowa ze steroidozależnością

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji: (Rozdz. 4.2.1 AKL)

- odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili – w przypadku badań dla komparatorów, nie dysponowano wynikami wyodrębnionymi dla subpopulacji pacjentów z liczbą eozynofili ≥300 komórek/ μ l. Zarówno w przypadku badania SIRIUS i ZONDA, uwzględniono pacjentów z liczbą eozynofili ≥150 komórek/ μ l,

- odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badania dla dupilumabu oraz badania dla mepolizumabu, w kryteriach włączenia nie stosowano żadnych ograniczeń dotyczących liczby wcześniejszych zaostrzeń. W przypadku benralizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥1 zaostrzenia. W przypadku badania SIRIUS i ZONDA, średnia liczba zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta była zbliżona do 3 zaostrzeń, natomiast w przypadku badania VENTURE do 2 zaostrzeń.

Należy także zauważyć, że definicje zaostrzeń różniły się w niewielkim stopniu pomiędzy poszczególnymi badaniami. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.3.1.

- odstępstwa w zakresie czasu trwania fazy redukcji dawki OCS – zarówno badanie VENTURE i SIRIUS trwały po 24 tygodnie i faza redukcji trwała w nich od 4 do 20 tygodnia. W przypadku badania ZONDA, które trwało 28 tygodni, faza redukcji była dłuższa i trwała od 4 do 24 tygodnia.

- Astma alergiczna

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji: (Rozdz. 4.2.3 AKL)

- niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w badaniu QUEST oraz w badaniu EXTRA, pacjenci stosowali ICS w dawce ≥ 500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badania INNOVATE w dawce >500 mcg flutykazonu.

- odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badania QUEST oraz badania EXTRA, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥ 1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badania INNOVATE ≥ 2 zaostrzenia.

-

- w przypadku badania dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla omalizumabu, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Zmianę FEV1 oraz zmiany wyniku z zakresu kontroli objawów astmy (ACQ) analizowano dla kilku punktów czasowych, tj. zgodnie z oceną przeprowadzoną w badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu uwzględniono zmianę FEV1 oraz zmianę ACQ w 12., 24. oraz 52. tygodniu. W przypadku komparatorów nie zawsze dysponowano wynikami dla adekwatnych punktów czasowych (np. w przypadku reslizumabu dysponowano wynikami dla 16. tygodnia), jednak różnice nie były znaczne i nie powinny mieć wpływu na ostateczne wyniki. (Rozdz. 9.2.2 AKL).
2. Z uwagi na przeprowadzenie analizy skuteczności na podstawie wyników raportowanych dla subpopulacji pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu/badań dla komparatorów, część wyników nie jest dostępna, m.in. dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów. (Rozdz. 9.2.2 AKL).
3. W ramach niniejszej analizy, uwzględniono zmianę parametru FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. W przypadku badań Castro 2015, autorzy nie sprecyzowali, czy raportowane przez nich wyniki dla parametru FEV1 dotyczą zmiany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w przypadku badań Castro 2015, w tekście publikacji pojawiały się odniesienia do spirometrii przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela). Na potrzeby niniejszej analizy, przyjęto, że w powyżej wymienionych badaniach raportowano FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. (Rozdz. 9.2.2 AKL).
4. W przypadku komparatorów, podobnie jak w przypadku badań dla dupilumabu, również poszukiwano wyników raportowanych dla subpopulacji pacjentów, najbardziej zbliżonych do subpopulacji opracowanych dla dupilumabu (patrz Tab. 26). W Tab. 28 przedstawiono zgodność subpopulacji z badań dla dupilumabu z subpopulacjami z badań dla komparatorów. Największe niezgodności uzyskano w zakresie liczby zaostrzeń. W przypadku badań dla komparatorów, najczęściej kryterium włączenia stanowiła liczba zaostrzeń ≥ 2 , natomiast w przypadku badań dla dupilumabu liczba zaostrzeń ≥ 1 . Heterogeniczność porównywanych populacji przyczynia się do obniżenia wiarygodności wniosków płynących z porównania pośredniego. (rozdz. 3.2.6 AKL.).

Powyższe ograniczenie dotyczy porównania pośredniego wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, że mniejsza liczba zaostrzeń w badaniach z dupilumabem wskazuje na mniejsze nasilenie astmy w porównaniu do populacji z badań dla komparatorów, co może skutkować przeszacowaniem skuteczności dupilumabu. Na powyższe ograniczenie zwrócono także uwagę w rekomendacji PBAC 2020 (rozdz. 4.2.2.1).

5. W zakresie punktu końcowego: odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy oraz zmiana wyniku ACQ istniały niewielkie odstępstwa w poszczególnych uwzględnionych badaniach. W przypadku odsetka pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy w badaniu VENTURE uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła ≤ 30 mg na początku badania, natomiast w badaniu ZONDA uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła $\leq 12,5$ mg na początku badania. Natomiast w przypadku kwestionariusza ACQ, w badaniach uwzględniono równe wersje kwestionariusza, tj. w przypadku badań dla dupilumabu oraz mepolizumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań, tj. ACQ-5. W przypadku badań dla benralizumabu zastosowano wersję zawierającą 6 pytań, tj. ACQ-6, natomiast w przypadku reslizumabu wersję zawierającą 7 pytań. Powyżej wymienione różnice nie powinny wpłynąć na uzyskane wyniki. W badaniach Castro 2015 (badania dla reslizumabu), raportowano wyniki uzyskane dla 3 wersji kwestionariusza ACQ (ACQ-5, ACQ-6 i ACQ-7), w przypadku wszystkich wymienionych powyżej wersji kwestionariusza ACQ uzyskano zbliżone wyniki. (Rozdz. 9.2.2 AKL).
6. W przypadku analizy bezpieczeństwa ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej (nie obliczono żadnych statystyk). (Rozdz. 9.2.2 AKL)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W części AKL wnioskodawcy nie doprecyzowano, że wyniki dot. rocznej części występowania zaostrzeń dotyczą ciężkich zaostrzeń, np. rozdz. 4.2.1.1.
- Informacje dot. wyników dla kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) raportowano w różnych punktach czasowych. Ponadto w badaniach stosowano różne wersje kwestionariusza ACQ (dla dupilumabu oraz mepolizumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań, tj. ACQ-5. Dla benralizumabu zastosowano wersję ACQ-6, natomiast w przypadku reslizumabu wersję ACQ-7).
- W badaniach dla dupilumabu nie wykonywano testów skórnych. Całkowite IgE i specyficzne IgE zastosowano jako wskaźnik zastępczy dla astmy alergicznej dla porównania z omalizumabem.
- W publikacji Bateman 2020 wskazano, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się pewną heterogenicznością populacji. Na przykład, w populacjach z badań QUEST i DRI nie było dozwolone leczenie podtrzymujące OCS, podczas gdy badania pozostałych leków zezwalały na stosowanie podtrzymującego leczenia OCS na początku badania. Jednak według Bateman 2020, obserwowane zmniejszenie liczby zaostrzeń i poprawa FEV1 w badaniu dla dupilumabu w populacji pacjentów steroidozależnych (VENTURE) były zgodne z wynikami w badaniu QUEST, nie odnotowano też różnicy w skuteczności mepolizumabu między pacjentami, którzy stosowali i nie stosowali OCS w badaniach DREAM i MENSA. Z kolei w badaniach EXTRA i INNOVATE dot. omalizumabu zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako nasilenie objawów astmy wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, jednak nie podano szczegółów stosowania OCS.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie dupilumab vs komparatory

Populacja ITT z 3 zidentyfikowanych badań RCT dla dupilumabu jest znacznie szersza niż populacja zdefiniowana we wnioskowanym programie lekowym. Z tego względu na potrzeby AKL wnioskodawca uwzględnił wyniki opublikowane dla subpopulacji pacjentów najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego programu lekowego, co przyczyniło się do uzyskania *całkowitej/częściowej zgodności z populacją docelową*:

- pacjenci z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności (dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem jako komparatorem dodatkowym). Charakterystykę subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
QUEST	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1 (średnio 2,45 zaostrzeń/pacjenta)*	≥ 12
Wenzel 2016	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1 (średnio 0,97 zaostrzeń/pacjenta)**	≥ 18
Mepolizumab				
MENSA	≥ 880 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
MUSCA	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
Benralizumab				
CALIMA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SIROCCO	>500 mcg ≥ 18 lat i ≥ 500 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SOLANA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 18
Reslizumab				
Castro 2015	≥ 440 mcg flutykazonu	≥ 400	≥ 1 (średnio 1,98 zaostrzeń/pacjenta)***	≥ 12

* Dane z publikacji Bourdin 2020b, liczba zaostrzeń podana dla pacjentów stosujących wysokie dawki ICS oraz z liczbą eozynofili ≥ 300 ;

** Dane z głównej publikacji, nie zidentyfikowano specyficznych danych dla wyodrębnionej subpopulacji;

*** Dane z głównej publikacji Castro 2015.

ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*).

- pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością (dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem jako komparatorem dodatkowym). Charakterystykę subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
VENTURE	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	Brak ograniczeń (średnio 2,09 zaostrzeń/pacjenta)	≥ 12
Mepolizumab				
SIRIUS	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 150 lub ≥ 300 ; około 63% ≥ 300 *	Brak ograniczeń (średnio 3,1 zaostrzeń/pacjenta)	≥ 12
Benralizumab				
ZONDA	>500 mcg flutykazonu	≥ 150 ; około 85% ≥ 300	≥ 1 (średnio 2,8 zaostrzeń/pacjenta)	≥ 18

* Dane opracowane na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Yancey 2019.

ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*).

- pacjenci z astmą alergiczną (dupilumab porównano z omalizumabem). Charakterystykę subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma alergiczna

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l] /poziom IgE w przypadku astmy alergiczej [IU/ml]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
QUEST	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 150 /IgE ≥ 30	≥ 1 (średnio 1,97 zaostrzeń/pacjenta)*	≥ 12

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l] /poziom IgE w przypadku astmy alergicznej [IU/ml]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Omalizumab				
EXTRA	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 260 /IgE 30-700	≥ 1 (średnio 2,00 zaostrzeń/pacjenta)**	≥ 12
INNOVATE	> 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 300 /IgE 30-700	≥ 2	≥ 12

* Dane z publikacji Corren 2019b

** Dane z publikacji Hanania 2013.

ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids).

Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – porównanie pośrednie dupilumab + BSC vs komparator + BSC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 9 badań RCT: 2 badania dot. dupilumabu (QUEST, DRI12544 – Wenzel 2016), 2 dot. mepolizumabu (MENSA, MUSCA), 3 dla benralizumabu (SIROCCO, CALIMA, SOLANA) oraz 2 badania dla reslizumabu opisane w jednej publikacji Castro 2015.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności.

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Wyniki badań porównujących DUPI i jego komparatory z PLC*RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg	-	0,52 (0,29; 0,94)	0,59 (0,41; 0,86)	0,88 (0,44; 1,77)
	300 mg	-	0,35 (0,27; 0,46)		0,59 (0,38; 0,94)
	200 mg + 300 mg	-	0,40 (0,33; 0,48)		0,68 (0,45; 1,03)
Dupilumab vs mepolizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg	-	0,52 (0,29; 0,94)	0,36 (0,28; 0,48)	1,44 (0,76; 2,76)
	300 mg	-	0,35 (0,27; 0,46)		0,97 (0,67; 1,42)
	200 mg + 300 mg	-	0,40 (0,33; 0,48)		1,11 (0,80; 1,54)
Dupilumab vs reslizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg	-	0,52 (0,29; 0,94)	0,45 (0,35; 0,58)	1,16 (0,61; 2,19)
	300 mg	-	0,35 (0,27; 0,46)		0,78 (0,54; 1,12)
	200 mg + 300 mg	-	0,40 (0,33; 0,48)		0,89 (0,65; 1,22)
Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg	-	-0,72 (-1,14; -0,30)	-0,47 (-0,87; -0,07)	-0,25 (-0,83; 0,33)
	300 mg		-0,90 (-1,33; -0,47)		-0,43 (-1,02; 0,16)
	200 mg + 300 mg		-0,81 (-1,11; -0,51)		-0,34 (-0,84; 0,16)
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.**	200 mg	12	0,22 (0,12; 0,32)	0,08 (-0,01; 0,17)	0,14 (0,01; 0,27)
	300 mg		0,25 (0,15; 0,35)		0,17 (0,04; 0,30)
	200 mg + 300 mg		0,23 (0,17; 0,30)		0,15 (0,04; 0,26)
	200 mg	24	0,22 (0,12; 0,32)	0,12 (0,06; 0,18)	0,10 (-0,02; 0,22)
	300 mg		0,21 (0,12; 0,31)		0,09 (-0,02; 0,20)

	200 mg + 300 mg		0,22 (0,15; 0,29)		0,10 (0,01; 0,19)
	200 mg	52	0,30 (0,18; 0,41)	0,13 (0,07; 0,20)	0,17 (0,04; 0,30)
	300 mg		0,25 (0,14; 0,37)		0,12 (-0,01; 0,25)
	200 mg + 300 mg		0,28 (0,19; 0,36)		0,15 (0,04; 0,26)
Średnia zmiana wyniku ACQ względem wart. pocz. (ACQ-5 vs ACQ-6)	200 mg	12	-0,41 (-0,68; -0,13)	-0,49 (-0,78; -0,19)	0,08 (-0,32; 0,48)
	300 mg		-0,50 (-0,77; -0,23)		-0,01 (-0,41; 0,39)
	200 mg + 300 mg		-0,45 (-0,65; -0,26)		0,04 (-0,31; 0,39)
	200 mg	52	-0,49 (-0,81; -0,18)	-0,27 (-0,40; -0,14)	-0,26 (-0,55; 0,03)
	300 mg		-0,39 (-0,71; -0,07)		-0,12 (-0,47; 0,23)
	200 mg + 300 mg		-0,44 (-0,66; -0,22)		-0,17 (-0,43; 0,09)
Dupilumab vs mepolizumab					
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.**	200 mg	24	0,22 (0,12; 0,32)	0,15 (0,07; 0,22)	0,07 (-0,06; 0,20)
	300 mg		0,21 (0,12; 0,31)		0,06 (-0,06; 0,18)
	200 mg + 300 mg		0,22 (0,15; 0,29)		0,07 (-0,03; 0,17)
Średnia zmiana wyniku ACQ-5 względem wart. pocz.	200 mg	24	-0,53 (-0,79; -0,27)	-0,64 (-0,82; -0,45)	0,11 (-0,21; 0,43)
	300 mg		-0,58 (-1,00; -0,16)		0,06 (-0,40; 0,52)
	200 mg + 300 mg		-0,53 (-0,71; -0,34)		0,11 (-0,15; 0,37)
Dupilumab vs reslizumab*					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg	-	-0,72 (-1,14; -0,30)	-0,97 (-1,48; -0,47)	0,25 (-0,41; 0,91)
	300 mg		-0,90 (-1,33; -0,47)		0,07 (-0,59; 0,73)
	200 mg + 300 mg		-0,81 (-1,11; -0,51)		0,16 (-0,43; 0,75)
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.**	200 mg	12	0,22 (0,12; 0,32)	0,12 (0,07; 0,17)	0,10 (-0,01; 0,21)
	300 mg		0,25 (0,15; 0,35)		0,13 (0,02; 0,24)
	200 mg + 300 mg		0,23 (0,17; 0,30)		0,11 (0,03; 0,19)
	200 mg	52	0,30 (0,18; 0,41)	0,11 (0,06; 0,16)	0,19 (0,06; 0,32)
	300 mg		0,25 (0,14; 0,37)		0,14 (0,01; 0,27)
	200 mg + 300 mg		0,28 (0,19; 0,36)		0,17 (0,07; 0,27)
Średnia zmiana wyniku ACQ względem wart. pocz. (ACQ-5 vs ACQ-7)	200 mg	12*	-0,41 (-0,68; -0,13)	-0,23 (-0,33; -0,14)	-0,18 (-0,47; 0,11)
	300 mg		-0,50 (-0,77; -0,23)		-0,27 (-0,56; 0,02)
	200 mg + 300 mg		-0,45 (-0,65; -0,26)		-0,22 (-0,44; 0,00)
Średnia zmiana wyniku ACQ-5 względem wart. pocz.	200 mg	52*	-0,49 (-0,81; -0,18)	-0,25 (-0,36; -0,15)	-0,24 (-0,57; 0,09)
	300 mg		-0,39 (-0,71; -0,07)		-0,14 (-0,48; 0,20)
	200 mg + 300 mg		-0,44 (-0,66; -0,22)		-0,19 (-0,43; 0,05)

* Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów, którzy stosowali ICS + LABA jak i dla pacjentów którzy stosowali samo ICS. Nie dysponowano danymi odnośnie do liczby zaostrzeń / zmiany wyniku ACQ w poszczególnych ramionach leczenia, w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA, w związku z czym powyższy parametr przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych jak i nieleczonych dodatkowym lekiem kontrolującym astmę.

** w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference).

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała istotną statystycznie redukcję częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab jedynie w dawce 300 mg w porównaniu z benralizumabem.

W przypadku pozostałych porównań z mepolizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Z kolei przy ocenie średniej różnicy zmiany częstości występowania rocznych

zaostżeń astmy dla porównania dupilumabu z benralizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie.

Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 u pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku porównania:

- dupilumabu z benralizumabem: wszystkie analizowane dawki w 12. tygodniu, dawka 200 mg + 300 mg w 24. tygodniu oraz 200 mg i 200 mg + 300 mg w 52. tygodniu;
- dupilumabu z reslizumabem: 300 mg i 200 mg + 300 mg w 12. tygodniu oraz wszystkie analizowane dawki w 52. tygodniu.

W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Przy ocenie spadku średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami.

Astma eozynofilowa ze steroidozależnością – porównanie pośrednie dupilumab + BSC vs komparator + BSC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 3 badań RCT: 1 badanie dot. dupilumabu (VENTURE), 1 dot. mepolizumabu (SIRIUS), 1 dla benralizumabu (ZONDA).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy – astma eozynofilowa ze steroidozależnością.

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	300 mg		0,29 (0,14; 0,60)	0,30 (0,17; 0,53)	0,96 (0,38; 2,43)
Dupilumab vs mepolizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	300 mg		0,29 (0,14; 0,60)	0,68 (0,47; 0,99)	0,43 (0,19; 0,97)
Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	300 mg		-1,24 (-1,99; -0,49)	-1,29 (-1,93; -0,65)	0,05 (-0,94; 1,04)
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.*	300 mg	24	0,32 (0,07; 0,57)	0,16 (0,00; 0,32)	0,16 (-0,14; 0,46)
Dupilumab vs mepolizumab					
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.*	300 mg	24	0,32 (0,07; 0,57)	0,12 (-0,04; 0,27)	0,20 (-0,09; 0,49)
Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS vs dawka pocz.	300 mg		6,67 (2,33; 19,09)	3,22 (1,64; 6,32)	2,07 (0,59; 7,23)
Zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień	300 mg		7,81 (2,92; 20,92)	2,87 (1,47; 5,60)	2,72 (0,83; 8,95)
Bez OCS podczas utrzymywania kontroli astmy	300 mg		4,20 (1,68; 10,51)	4,68 (1,76; 12,45)	0,90 (0,23; 3,43)

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs mepolizumab					
Zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS vs dawka pocz.	300 mg		6,67 (2,33; 19,09)	2,31 (1,15; 4,64)	2,89 (0,82; 10,20)
Zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień	300 mg		7,81 (2,92; 20,92)	2,48 (1,23; 5,00)	3,15 (0,94; 10,55)
Bez OCS podczas utrzymywania kontroli astmy	300 mg		4,20 (1,68; 10,51)	2,07 (0,67; 6,41)	2,03 (0,47; 8,69)
			RD (95% CI): 33,33 (13,98; 52,69)	RD (95% CI): 6,92 (-3,56; 17,39)	RD (95% CI): 26,41 (4,40; 48,42)

* w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference).

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową ze steroidozależnością w ocenie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję odnotowano w grupie pacjentów stosujących dupilumab w dawce 300 mg w porównaniu do mepolizumabu. W przypadku porównań z benralizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W ocenie odsetka pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, różnicę znamiennej statystycznie odnotowano jedynie dla parametru względnego (RD) dla porównania z mepolizumabem, natomiast dla porównania dupilumabu z benralizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami w ocenie poprawy parametru FEV1, odsetka pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową / zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień.

Astma alergiczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 3 badań RCT: 1 badanie dot. dupilumabu (QUEST) i 2 dot. omalizumabu (EXTRA, INNOVATE).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy – astma alergiczna

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs omalizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg		0,58 (0,45; 0,75)	0,67 (0,55; 0,81)	0,87 (0,63; 1,19)
	300 mg		0,45 (0,35; 0,57)		0,67 (0,49; 0,92)
	200 mg + 300 mg		0,51 (0,43; 0,61)		0,76 (0,59; 0,99)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)

W populacji pacjentów z astmą alergiczną, istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla dawki 300 mg i 200 mg + 300 mg względem omalizumabu. W przypadku porównania dla dupilumabu w dawce 200 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Przegląd Bateman 2020 – porównanie pośrednie dupilumab + BSC vs komparator + BSC

Z uwagi na dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów (niska heterogeniczność porównywanych populacji), w AKL wnioskodawcy wyniki przeglądu Bateman 2020 przedstawiono w ramach analizy skuteczności jako podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności

dupilumabu w ramach wnioskowanego wskazania, obok porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

Przegląd Bateman 2020 miał na celu ocenę rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz zmian w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] dla porównania dupilumabu z benralizumabem, mepolizumabem, reslizumabem i omalizumabem. Przeszukano bazy Embase, MEDLINE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (zakres objęty wyszukiwaniem: 01.01.1980-25.03.2019) pod kątem pacjentów z astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu co najmniej średniej do wysokiej dawki wziewnego glikokortykosteroidu w skojarzeniu z LABA. Porównanie pośrednie wykonano z wykorzystaniem metody Buchera dla wybranych subpopulacji pacjentów. Badania RCT uwzględnione w przeglądzie Bateman 2020 wskazano w rozdz. 4.1.3. W Bateman 2020 nie przeprowadzono porównań dla populacji pacjentów w astmie steroidozależnej.

Astma eozynofilowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dupilumabu z benralizumabem / mepolizumabem / reslizumabem przez wspólną grupę referencyjną (BSC) na podstawie przeglądu Bateman 2020 w subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności na podstawie Bateman 2020 – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności.

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie* RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg		0,26 (0,19; 0,36)	0,57 (0,43; 0,74)	0,46 (0,32; 0,66)
	300 mg		0,26 (0,19; 0,35)		0,45 (0,30; 0,65)
	200 mg + 300 mg		0,26 (0,21; 0,33)		0,46 (0,32; 0,67)
Dupilumab vs mepolizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg		0,34 (0,26; 0,45)	0,50 (0,44; 0,56)	0,68 (0,50; 0,93)**
	300 mg		0,39 (0,29; 0,53)		0,79 (0,58; 1,09)
	200 mg + 300 mg		0,36 (0,29; 0,44)		0,72 (0,57; 0,92)**
Dupilumab vs reslizumab					
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń	200 mg		0,27 (0,20; 0,36)	0,46 (0,41; 0,52)	0,58 (0,43; 0,80)
	300 mg		0,21 (0,06; 0,73)		0,45 (0,13; 1,58)
	200 mg + 300 mg		0,29 (0,23; 0,36)		0,62 (0,48; 0,79)
Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab					
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz. [^]	200 mg	12	0,24 (0,13; 0,35)	0,11 (0,05; 0,18)	0,12 (-0,01; 0,25)
	300 mg		0,24 (0,14; 0,35)		0,13 (0,00; 0,26)
	200 mg + 300 mg		0,24 (0,16; 0,31)		0,12 (0,02; 0,22)
	200 mg	24	0,27 (0,16; 0,38)	0,12 (0,06; 0,17)	0,15 (0,03; 0,27)
	300 mg		0,20 (0,06; 0,34)		0,08 (-0,07; 0,24)
	200 mg + 300 mg		0,22 (0,14; 0,31)		0,11 (0,01; 0,21)
Dupilumab vs mepolizumab					
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz. [^]	200 mg	12	0,13 (0,01; 0,25)	0,07 (-0,04; 0,18)	0,06 (-0,10; 0,22)
	300 mg		0,17 (0,06; 0,28)		0,10 (-0,05; 0,26)
	200 mg + 300 mg		0,15 (0,04; 0,27)		0,08 (-0,08; 0,24)

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie* RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
	200 mg	24	0,17 (0,07; 0,28)	0,08 (0,02; 0,14)	0,09 (-0,03; 0,21)
	300 mg		0,18 (0,02; 0,34)		0,10 (-0,07; 0,27)
	200 mg + 300 mg		0,18 (0,04; 0,31)		0,09 (-0,05; 0,24)
Dupilumab vs reslizumab					
Średnia zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz. [^]	200 mg	12	0,23 (0,14; 0,32)	0,16 (0,09; 0,24)	0,07 (-0,05; 0,18)
	300 mg		0,26 (0,17; 0,35)		0,10 (-0,02; 0,21)
	200 mg + 300 mg		0,25 (0,18; 0,31)		0,08 (-0,02; 0,18)
	200 mg	24	0,26 (0,17; 0,35)	0,11 (0,03; 0,18)	0,15 (0,04; 0,27)
	300 mg		0,24 (0,15; 0,33)		0,14 (0,02; 0,25)
	200 mg + 300 mg		0,25 (0,18; 0,31)		0,14 (0,04; 0,24)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

* w przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych;

** Wyniki zakwestionowane w komentarzu do publikacji Bateman 2020, tj. w komentarzu podano następujące wyniki dla porównania dupilumabu względem mepolizumabu w zakresie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy: DUPI 200 mg vs MEP: 0,96 (0,64; 1,45) oraz DUPI 200 mg + 300 mg vs MEP: 1,01 (0,71; 1,44), przy czym należy podkreślić, że autorzy opracowania Bateman 2020, odnieśli się do tych alternatywnych wyników i wyjaśnili zastosowaną przez nich metodykę w celu porównania dupilumabu względem mepolizumabu

[^] w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności, dla większości wykonanych porównań pośrednich (z wyjątkiem porównania dupilumabu w dawce 300 mg vs mepolizumab i vs reslizumab), odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab.

Z kolei przy ocenie poprawy parametru FEV1 istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu, odnotowano w przypadku porównania z:

- benralizumabem w 12 tygodniu obserwacji (dupilumab w dawkach 300 mg i 200 mg + 300 mg) oraz w 24 tygodniu obserwacji (dupilumab w dawkach 200 mg i 200 mg + 300 mg)
- z reslizumabem w 24 tygodniu obserwacji (wszystkie dawki dupilumabu). Po 12 tyg. obserwacji nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Natomiast dla porównania dupilumabu z mepolizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie poprawy FEV1, zarówno po 12 jak i 24 tyg. obserwacji.

Astma alergiczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pośredniego dupilumabu z omalizumabem przez wspólną grupę referencyjną (BSC) na podstawie przeglądu Bateman 2020 w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną z brakiem steroidozależności.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności na podstawie Bateman 2020 – astma alergiczna

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie* RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs omalizumab					
Roczna częstość występowania zaostrzeń	200 mg		0,57 (0,34; 0,95)	0,66 (0,52; 0,84)	0,86 (0,49; 1,51)
	300 mg		0,41 (0,24; 0,69)		0,61 (0,35; 1,09)
	200 mg + 300 mg		0,49 (0,36; 0,68)		0,74 (0,50; 1,10)
Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji / tyg.	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie* RR (95% CI)
			Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Zmiana wartości [FEV1] (L) względem wart. pocz.**	200 mg	24	4,60 (0,95; 8,25)	2,97 (0,52; 5,42)	1,63 (-2,76; 6,03)
	300 mg		7,29 (3,56; 11,02)		4,32 (-0,14; 8,79)
	200 mg + 300 mg		5,88 (3,16; 8,60)		2,91 (-0,83; 6,64)
	200 mg	52	6,31 (1,92; 10,70)	0,80 (-1,54; 3,14)	5,51 (0,53; 10,49)
	300 mg		9,21 (4,54; 13,88)		8,41 (3,18; 13,64)
	200 mg + 300 mg		7,63 (4,43; 10,83)		6,83 (2,86; 10,81)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference).

* W przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych

** oceniane jako % przewidywanej wartości normy

W populacji pacjentów z astmą alergiczną, w ocenie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla porównania dupilumabu z omalizumabem.

Z kolei w ocenie poprawy parametru FEV1, odnotowano różnicę znamieną statystycznie na korzyść dupilumabu względem grupy pacjentów stosujących omalizumab po 52 tyg. obserwacji. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie tego parametru dla porównania dupilumabu z omalizumabem po krótszym 24 tyg. okresie obserwacji.

Wyniki pozostałych przeglądów systematycznych

Ando 2020

Celem przeglądu było pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu i benralizumabu z uwzględnieniem różnych grup pacjentów w zależności od poziomu eozynofili. Populacja uwzględniona w przeglądzie obejmowała pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej, w wieku powyżej 12 lat, stosujących ICS w dawce ≥ 200 mg flutykazonu (lub ekwiwalent), z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy. Dupilumab podawany był początkowo w dawce 600 mg a następnie 300 mg co 2 tygodnie, a benralizumab w dawce 30 mg co 4 tygodnie dla 3 pierwszych podań, a następnie co 8 tygodni. Badania włączono do przeglądu podano w rozdz. 4.1.3. Ze względu na brak badań typu head to head, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej.

Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z EOS ≥ 300 dla porównania dupilumabu z benralizumabem wskazują poprawę na korzyść dupilumabu w ocenie:

- rocznej częstości ciężkich zaostrzeń: RR=0,58 (0,39; 0,84) , różnica znamieną statystycznie;
- FEV1: MD=0,106 (-0,007; 0,218);
- zmiany wyniku AQLQ: MD=0,042 (-0,220; 0,304).

Edris 2019

Celem przeglądu była ocena wpływu przeciwciał monoklonalnych na wskaźnik zaostrzeń astmy. Przegląd uwzględniał populację dorosłych pacjentów z zapaleniem eozynofilowym w astmie typu 2, stosujących dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, placebo oraz nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy (brak rejestracji w Europie) lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab. Ze względu na brak badań typu head to head, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej (z wykorzystaniem pakietu R). Do przeglądu włączono 30 badań, podanych w rozdz. 4.1.3.

Metaanalizę sieciową wykonano tylko dla jednego punktu końcowego – rocznej częstości ciężkich zaostrzeń. Wyniki raportowano w postaci różnicy efektu (95% CI). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami w ocenie tego punktu końcowego: MD (95% CI) wyniosła odpowiednio dla porównania: dupilumabu z benralizumabem: -0,439 (- 2,070; 1,120); z mepolizumabem: - 0,472 (- 2,330; 1,530); z reslizumabem: -0,347 (- 2,430; 1,740).

Ramonell 2020

Celem przeglądu było porównanie skuteczności terapii przeciwciałami monoklonalnymi zatwierdzonymi przez FDA oraz stosowanymi w celu zapobiegania zaostrzeniom u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Populacja

obejmowała pacjentów z astmą eozynofilową (liczba eozynofili ≥ 250 komórek/ μl), w wieku powyżej 12 lat, stosujących ICS w dawce umiarkowanej do wysokiej, z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy, stosujących dupilumab, benralizumab, mepolizumab i reslizumab. Do przeglądu włączono 9 badań, podanych w rozdz. 4.1.3. Ze względu na brak badań typu head to head, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej. W przeglądzie wyniki przedstawiono również w formie rankingu (substancje posegregowano od najlepszej do najgorszej, na podstawie wyników wartości p).

Metaanalizę sieciową wykonano tylko dla jednego punktu końcowego – rocznej częstości ciężkich zaostrzeń. Wyniki raportowano w postaci logarytmu z RR (95% CI) dla podgrup pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 250 komórek/ μl (najczęściej dysponowano wynikami dla podgrupy ≥ 300 komórek/ μl). Nie odnotowano różnic statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami w ocenie częstości występowania powyższego punktu końcowego (uzyskane wartości log RR (95% CI) dla porównań dupilumabu z komparatorami wyniosły odpowiednio: vs BEN: $-0,45$ ($-1,06$; $0,15$); MEP: $-0,16$ ($-0,76$; $0,44$); RES: $-0,19$ ($-0,91$; $0,53$). Stwierdzono ponadto, że dupilumab ma największy wpływ na zmniejszenie współczynnika częstości zaostrzeń astmy. (wartość p):

1. DUPI (0,83)
2. MEP (0,66)
3. RES (0,62)
4. BEN (0,36)
5. Placebo (0,00)

Długofalowa ocena skuteczności LIBERTY ASTHMA TRAVERSE

W badaniu oceniano długofalowe efekty leczenia dupilumabem (108 tygodni obserwacji dla dawki 300 mg), i uwzględniono pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu (QUEST, VENTURE, DRI12544). Pacjenci, którzy w fazie zaślepionej analizowanych badań otrzymywali placebo/dupilumab, w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymali dupilumab. W LIBERTY ASTHMA TRAVERSE analizowano tylko jedną dawkę dupilumabu, tj. 300 mg co 2 tygodnie. *Wyniki przedstawiono dla ogólnych populacji włączonych do poszczególnych badań,*

W populacji ITT wykazano, że w przypadku dawki 300 mg skuteczność dupilumabu utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym (skuteczność oceniano w horyzoncie 96 tygodni), tj. w fazie przedłużonej utrzymano niski odsetek rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy (roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy wynosiła od 0,30 do 0,39) oraz utrzymano poprawkę wyniku FEV1 (poprawa wyniku FEV1 w 96. tygodniu od 0,22 do 0,36 ml).

Analiza efektywności praktycznej

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 3 wieloośrodkowe, retrospektywne badania kohortowe dot. efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji z ciężką astmą: Dupin 2020, Quint 2020 i Mummler 2020 (nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych). Stwierdzono *iż dupilumab wykazuje skuteczność w praktyce klinicznej w warunkach rzeczywistych wśród pacjentów z astmą, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Szczegóły przedstawiono poniżej.*

- Dupin 2020

Badanie obejmowało populację 64 pacjentów z ciężką astmą, okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Przy ocenie występowania rocznej częstości zaostrzeń odnotowano spadek z wartości wynoszącej 4 (zakres: 2-7) do 1 (zakres: 0-2), $p < 0,001$. W przypadku wyników testu kontroli astmy (ACT) po 12 miesiącach odnotowano wzrost z wartości wynoszącej 14 (mediana, zakres: 7-16) do 22 (mediana, zakres: 17-24), $p < 0,001$.

Także przy ocenie zmiany FEV1 odnotowano wzrost z wartości wynoszącej 58% (mediana, zakres: 47-75) do 68% (mediana, zakres: 58-88), $p < 0,001$. W ocenie dziennej dawki prednizonu również odnotowano spadek dawki z wartości wynoszącej 20 (zakres: 10-30) do 5 (zakres: 0-7) mg/d, $p < 0,001$. Hipereozynofilię $\geq 1500/\text{mm}^3$ obserwowano co najmniej raz w trakcie obserwacji u 16 chorych (25%), utrzymywała się po 6 miesiącach u 8 (14%) z nich. Wzrost liczby eozynofili we krwi nie zmieniał odpowiedzi klinicznej w okresie badania.

- Quint 2020

W badaniu uwzględniono 94 pacjentów w większości z atopowym zapaleniem skóry i wyodrębniono subpopulację 26 pacjentów (27,4%) z niekontrolowaną astmą alergiczną jako chorobą współistniejącą. Wyniki z zakresu analizy skuteczności przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z astmą, zaś wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla populacji całkowitej włączanej do badania. Po 24 tygodniach obserwacji w ocenie zmiany wyniku testu kontroli astmy (ACT) odnotowano wzrost z wartości wynoszącej 18,4±4,9 do 22±3,8, p <0,05.

- Mummler 2020

W badaniu uczestniczyło 38 pacjentów z ciężką astmą, uprzednio leczonych za pomocą terapii anty-IgE lub anty-IL5/anty-IL5R α przez okres co najmniej trzech miesięcy, którzy zmienili leczenie na dupilumab w mniej niż sześć miesięcy po przerwaniu terapii anty-IgE/anty-IL5/anty-IL5R α . Okres obserwacji wyniósł 3-6 miesięcy.

W ocenie zmiany średniego wyniku testu kontroli astmy (ACT) odnotowano wzrost o 2,9 (SD 4,6; p <0,0001) względem wartości początkowej. Dla rocznej częstości zaostrzeń odnotowano spadek o medianę wynoszącą 0,81/rok (p <0,0001). Liczba pacjentów zależnych od OCS zmniejszyła się z 15 do 12. Średnia wartość FEV1 wzrosła o 305 ml (SD 426ml, p <0,0001). W ocenie zawartości FeNO odnotowano spadek o -25 ppb (p <0,0001). Liczba eozynofili po 3 6 miesiącach wzrosła medianę wynoszącą 0,17G/l (p <0,01).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z uwagi na różnice w okresach obserwacji, nie przeprowadzono porównania pośredniego, wyniki w tabeli poniżej przedstawiono dla populacji ITT (szerszej niż wnioskowana, jej charakterystykę przedstawiono w rozdz. 4.1.3), w oparciu o wyniki raportowane w następujących badaniach:

- dupilumab – badanie QUEST (52 tygodnie);
- mepolizumab – badanie MENSA (32 tygodnie);
- benralizumabu – badanie CALIMA (56 tygodni);
- reslizumabu – 2 badania Castro 2015 (52 tygodnie);
- omalizumab – badanie EXTRA (48 tygodni).

W przypadku wszystkich uwzględnionych badań, odsetek chorych, którzy przegrali leczenie był porównywalny w grupie interwencji + BSC i w grupie placebo + BSC (jedynie w przypadku badania MUSCA, istotnie statystycznie więcej pacjentów przerwało leczenie z ramienia placebo niż z ramienia mepolizumabu, wynik istotny statystycznie zarówno w przypadku OR jak i RD). Pozostałe informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji ITT – zestawienie wyników badań.

Działanie niepożądane	DUPI			MEP 100 mg s.c. N=194 n (%)	BEN 30 mg N=428 n (%)	RES N=477, łącznie badanie 1. i 2. n (%)	OMA N=428 n (%)
	200 mg ^{^^} N=631 n (%)	300 mg ^{^^} N=632 n (%)	200 mg + 300 mg ^{^^} N=1263 n (%)				
AEs łącznie	508 (80,5)	515 (81,5)	1023 (81,0)	152 (78,4)	320 (74,8)	374 (78,4)	344 (80,4)
Poważne AEs	49 (7,8)	55 (8,7)	104 (8,2)	16 (8,2)	40 (9,3)	42 (8,8)	40 (9,3)
AEs prowadzące do śmierci	1 (0,2)*	4 (0,6)*	5 (0,4)*	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0,0)^
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	19 (3,0)	44 (7,0)	63 (5,0)	1 (0,5)	10 (2,3)	12 (2,5)	16 (3,7)^
AEs występujące u \geq 5% pacjentów w dowolnej grupie							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych/ zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	119 (18,9)	111 (17,6)	230 (18,2)	33 (17,0)	79 (18,5)	47 (9,9)	36 (8,4)

Działanie niepożądane	DUPI			MEP 100 mg s.c. N=194 n (%)	BEN 30 mg N=428 n (%)	RES N=477, łącznie badanie 1. i 2. n (%)	OMA N=428 n (%)
	200 mg ^{^^} N=631 n (%)	300 mg ^{^^} N=632 n (%)	200 mg + 300 mg ^{^^} N=1263 n (%)				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	69 (10,9)	77 (12,2)	146 (11,6)	24 (12,4)	36 (8,4)	15 (3,1)	96 (22,4)
Zapalenie oskrzeli	73 (11,6)	71 (11,2)	144 (11,4)	9 (4,6)	44 (10,3)	15 (3,1)	66 (15,4)
Grypa	36 (5,7)	38 (6,0)	74 (5,9)	4 (2,1)	14 (3,3)	24 (5,0)	22 (5,1)
Zapalenie zatok	36 (5,7)	26 (4,1)	62 (4,9)	18 (9,3)	20 (4,7)	30 (6,3)	81 (18,9)
Ból głowy	46 (7,3)	40 (6,3)	86 (6,8)	39 (20,1)	34 (7,9)	52 (10,9)	41 (9,6)
Ból pleców	30 (4,8)	25 (4,0)	55 (4,4)	14 (7,2)	11 (2,6)	25 (5,2)	15 (3,5)
Przypadkowe przedawkowanie**	33 (5,2)	33 (5,2)	66 (5,2)	-	-	-	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	96 (15,2)	116 (18,4)	212 (16,8)	17 (8,8)	9 (2,1)	-	5 (1,2)
Ból stawów	-	-	-	11 (5,7)	14 (3,3)	-	-

* przyczyną zgonu w grupach dupilumabu była zatorowość płucna, zatrzymanie krążenia u chorego z paraplegią spowodowaną urazem rdzenia kręgowego i złamaniami kręgow na skutek osteoporozy, depresja oddechowa z zatrzymaniem krążenia i oddechu oraz encefalopatią niedokrwienną, śmierć przypisana zawałowi mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca z częstoskurczem komorowym u utęłego pacjenta z historią obturacyjnego bezdechu sennego; zator po alloplastyce stawu kolanowego i samobójstwo.

** przedawkowanie wynikające z błędu w leczeniu (np. niewłaściwa dawka lub nieprawidłowy odstęp między dawkami) i nie wiążące się z objawami klinicznymi.

[^] zgon uznane jako związane z leczeniem oraz przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
^{^^} co 2 tygodnie

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab; RES – reslizumab; s.c. – podanie podskórne.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u pacjentów stosujących dupilumab wyniosła od 80,5% do 81,5%, a poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8-9% pacjentów. W grupie dupilumabu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych/zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, występujące u około 18-19% pacjentów (w zależności od dawki leku) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia występująca u około 15-19% pacjentów. W badaniach dot. dupilumabu odnotowano łącznie 10 przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów pacjentów / 2 526 pacjentów, według informacji z badania byli to pacjenci z chorobami współistniejącymi.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dupilumabu z placebo.

- Badanie QUEST

Stosowanie dupilumabu wiązało się z częściej występującą reakcją w miejscu wstrzyknięcia (wyniki istotne statystycznie dla porównania wszystkich analizowanych dawek dupilumabu względem placebo). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie lub odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść dupilumabu (wyjątek stanowią zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania i zapalenia zatok, w przypadku których dla dawki 300 mg występowały one częściej w grupie dupilumabu — wynik istotny statystycznie). Pozostałe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dupilumabu z placebo

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Dupilumab 200 mg vs placebo							
AEs łącznie	508/631 (80,5%)	257/313 (82,1%)	0,90 (0,63; 1,28)	0,5547	-1,60 (-6,85; 3,65)	0,5501	-
Poważne AEs	49/631 (7,8%)	26/313 (8,3%)	0,93 (0,57; 1,53)	0,7722	-0,54 (-4,24; 3,16)	0,7745	-
AEs prowadzące do śmierci	1/631 (0,2%)	3/313 (1,0%)	0,16 (0,02; 1,58)	0,1181	-0,80 (-1,92; 0,32)	0,1627	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	19/631 (3,0%)	19/313 (6,1%)	0,48 (0,25; 0,92)	0,0273	-3,06 (-6,02; -0,10)	0,0430	32 (16; 1033)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	96/631 (15,2%)	17/313 (5,4%)	3,12 (1,83; 5,33)	<0,0001	9,78 (6,02; 13,55)	<0,0001	10 (7; 16)
Dupilumab 300 mg vs placebo							
AEs łącznie	515/632 (81,5%)	270/321 (84,1%)	0,83 (0,58; 1,19)	0,3153	-2,62 (-7,64; 2,39)	0,3051	-
Poważne AEs	55/632 (8,7%)	27/321 (8,4%)	1,04 (0,64; 1,68)	0,8795	0,29 (-3,46; 4,04)	0,8789	-
AEs prowadzące do śmierci	4/632 (0,6%)	0/321 (0,0%)	4,60 (0,25; 85,78)	0,3062	0,63 (-0,15; 1,42)	0,1132	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	44/632 (7,0%)	10/321 (3,1%)	2,33 (1,16; 4,69)	0,0181	3,85 (1,10; 6,59)	0,0061	26 (15; 90)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	116/632 (18,4%)	33/321 (10,3%)	1,96 (1,30; 2,96)	0,0014	8,07 (3,59; 12,56)	0,0004	12 (7; 27)
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo							
AEs łącznie	1023/1263 (81,0%)	527/634 (83,1%)	0,87 (0,67; 1,11)	0,2589	-2,13 (-5,76; 1,51)	0,2512	-
Poważne AEs	104/1263 (8,2%)	53/634 (8,4%)	0,98 (0,70; 1,39)	0,9256	-0,13 (-2,76; 2,51)	0,9258	-
AEs prowadzące do śmierci	5/1263 (0,4%)	3/634 (0,5%)	0,84 (0,20; 3,51)	0,8066	-0,08 (-0,71; 0,56)	0,8119	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	63/1263 (5,0%)	29/634 (4,6%)	1,10 (0,70; 1,72)	0,6922	0,41 (-1,61; 2,44)	0,6881	-
Zapalenie zatok	62/1263 (4,9%)	56/634 (8,8%)	0,53 (0,37; 0,78)	0,0010	-3,92 (-6,43; -1,41)	0,0022	25 (15; 70)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	212/1263 (16,8%)	50/634 (7,9%)	2,36 (1,70; 3,26)	<0,0001	8,90 (5,96; 11,84)	<0,0001	11 (8; 16)

AEs — zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); DUPI — dupilumab; NNTH — liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome); OR — iloraz szans (ang. odds ratio); PLA — placebo; RD — różnica ryzyka (ang. risk difference).

- Wenzel 2016 (DRI12544)

Stosowanie dupilumabu, wiązało się z częściej występującą reakcją w miejscu wstrzyknięcia/rumieniem w miejscu wstrzyknięcia (wyniki istotne statystycznie dla porównania dawki 300 mg oraz dawki 200 mg + 300 mg z placebo, dla dawki 200 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych (zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie zatok, infekcje bakteryjne, zakażenia wywołane wirusami opryszczki) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu z placebo. Pozostałe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dupilumabu z placebo

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Dupilumab 200 mg vs placebo							
TEAE łącznie	119/148 (80,4%)	118/158 (74,7%)	1,39 (0,81; 2,39)	0,2324	5,72 (-3,60; 15,04)	0,2289	-
Poważne TEAE	10/148 (6,8%)	9/158 (5,7%)	1,20 (0,47; 3,04)	0,7012	1,06 (-4,36; 6,48)	0,7015	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	6/148 (4,1%)	5/158 (3,2%)	1,29 (0,39; 4,33)	0,6769	0,89 (-3,30; 5,08)	0,6773	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/148 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,27; 1,27)	1,0000	-
Dupilumab 300 mg vs placebo							
TEAE łącznie	121/156 (77,6%)	118/158 (74,7%)	1,17 (0,70; 1,97)	0,5497	2,88 (-6,54; 12,31)	0,5491	-
Poważne TEAE	13/156 (8,3%)	9/158 (5,7%)	1,51 (0,62; 3,63)	0,3627	2,64 (-3,01; 8,28)	0,3599	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	4/156 (2,6%)	5/158 (3,2%)	0,81 (0,21; 3,06)	0,7503	-0,60 (-4,29; 3,09)	0,7497	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/156 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,24; 1,24)	1,0000	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	33/156 (21,2%)	12/158 (7,6%)	3,26 (1,62; 6,59)	0,0010	13,56 (5,93; 21,18)	0,0005	7 (4; 16)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	41/156 (26,3%)	21/158 (13,3%)	2,33 (1,30; 4,16)	0,0044	12,99 (4,29; 21,69)	0,0034	7 (4; 23)
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo							
TEAE łącznie	240/304 (78,9%)	118/158 (74,7%)	1,27 (0,81; 2,00)	0,2985	4,26 (-3,92; 12,45)	0,3072	-
Poważne TEAE	23/304 (7,6%)	9/158 (5,7%)	1,36 (0,61; 3,00)	0,4542	1,87 (-2,81; 6,55)	0,4336	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	10/304 (3,3%)	5/158 (3,2%)	1,04 (0,35; 3,10)	0,9427	0,12 (-3,26; 3,51)	0,9424	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/304 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,98; 0,98)	1,0000	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	54/304 (17,8%)	12/158 (7,6%)	2,63 (1,36; 5,07)	0,0040	10,17 (4,21; 16,13)	0,0008	9 (6; 23)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	70/304 (23,0%)	21/158 (13,3%)	1,95 (1,15; 3,32)	0,0136	9,74 (2,63; 16,84)	0,0072	10 (5; 37)

BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); DUPI — dupilumab; MedDRA — Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology; NNTH — liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome); OR — iloraz szans (ang. odds ratio); PBO — placebo; TEAE — zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event); RD — różnica ryzyka (ang. risk difference)

- VENTURE

W badaniu VENTURE oceniano dawkowanie dupilumabu na poziomie 300 mg. Stosowanie dupilumabu, wiązało się z częściej występującą eozynofilią, a tym samym również z częściej występującym pomiarem liczby eozynofili we krwi wynoszący >3000 komórek/mm³ (wyniki istotne statystycznie dla porównania dawki 300 mg względem placebo). W przypadku pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu z placebo. Pozostałe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania dupilumabu 300 mg z placebo

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
AEs łącznie	64/103 (62,1%)	69/107 (64,5%)	0,90 (0,52; 1,58)	0,7239	-2,35 (-15,39; 10,69)	0,7239	-
Poważne AEs	9/103 (8,7%)	6/107 (5,6%)	1,61 (0,55; 4,70)	0,3822	3,13 (-3,85; 10,11)	0,3795	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PLA + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
AEs prowadzące do śmierci	0/103 (0,0%)	0/107 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,85; 1,85)	1,0000	-
AEs powodujące trwale przerwanie badania	1/103 (1,0%)	4/107 (3,7%)	0,25 (0,03; 2,30)	0,2218	-2,77 (-6,83; 1,30)	0,1818	
Eozynofilia*	14/103 (13,6%)	1/107 (0,9%)	16,67 (2,15; 129,30)	0,0071	12,66 (5,79; 19,52)	0,0003	7 (5; 17)
≥1 pomiar liczby eozynofili we krwi wynoszący >3000 komórek/mm ³	13/103 (12,6%)	1/107 (0,9%)	15,31 (1,96; 119,33)	0,0092	11,69 (5,02; 18,35)	0,0006	8 (5; 19)

AEs — zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); DUPI – dupilumab; MedDRA — Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology; NNTH — liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome); OR — iloraz szans (ang. odds ratio); PBO — placebo; RD — różnica ryzyka (ang. risk difference).

* Zdarzenie niepożądane eozynofilii jest połączeniem preferowanych terminów MedDRA dotyczących zwiększania liczby eozynofili we krwi (7% pacjentów w grupie dupilumabu vs 0% pacjentów w grupie placebo) oraz eozynofilii (7% vs 1%).

Wyniki przeglądów systematycznych

Ando 2020

Metaanalizę sieciową dla oceny bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie dla populacji ITT. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami stosującymi dupilumab lub benralizumab w ocenie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych: OR=1,023 (0,688; 1526) czy poważnych zdarzeń niepożądanych: OR=1,319 (0,768; 2,265)

Edris 2019

Autorzy przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników z zakresu bezpieczeństwa. W przypadku dupilumabu jedynie opisali wyniki dla porównania względem placebo. W badaniu zgłaszano podobne odsetki zdarzeń niepożądanych w grupach dupilumabu i placebo (75%-83% dla dupilumabu w porównaniu z 75%-83% dla placebo), zwykle raportowano niespecyficzne AEs, o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Ramonell 2020

W przeglądzie nie analizowano wyników z zakresu bezpieczeństwa.

Analiza efektywności praktycznej

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa obejmujące 3 wieloośrodkowe, retrospektywne badania kohortowe dot. efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji z ciężką astmą: Dupin 2020, Quint 2020 i Mummler 2020 wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Szczegóły przedstawiono poniżej.

- Dupin 2020

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia: n=9 (14,1%); astenia: n=4 (6,3%), zapalenie spojówek: n=3 (4,7%), infekcja: n=2 (3,1%), ból głowy: n=3 (4,7%), pozostałe występowały u <2% pacjentów (szum w uszach, samoistne zasinienie skóry, nudności, świąd, cukrzyca, ostry zespół wieńcowy)

- Quint 2020

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla populacji całkowitej włączonej do badania (94 pacjentów w większości z atopowym zapaleniem skóry i wyodrębnioną subpopulacją 26 pacjentów z niekontrolowaną astmą alergiczną jako chorobą współistniejącą). Po 24 tygodniach obserwacji najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: niezakaźne zapalenie spojówek lub zapalenie powiek: n=38 (40,4%), zakażenie opryszczką pospolitą: n=14 (14,8%), Względna eozynofilia (> 4% liczby eozynofili): n=62 (66,0%).

- Mummler 2020

Po 3-6 miesięcy odnotowano wystąpienie zapalenia spojówek: n=3 (7,9%) (w tym prowadzące do przerwania leczenia: n=1; 2,6%), bóle głowy: n=1 (2,6%) i wypadanie włosów: n=1 (2,6%).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa według AKL wnioskodawcy

- Akinlade 2019

W publikacji analizowano częstość występowania zapalenia spojówek w badaniach klinicznych dot. astmy dla dupilumabu, (QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE). Wyniki przedstawiono dla ogólnych populacji włączonych do poszczególnych badań,

W populacji ITT częstość występowania zapalenia spojówek była niska, nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą stosującą dupilumab i placebo. Wszystkie przypadki zapalenia spojówek miały charakter łagodny lub umiarkowany i prawie wszyscy pacjenci wyzdrowieli do końca okresu leczenia w poszczególnych badaniach.

- LIBERTY ASTHMA TRAVERSE

W badaniu oceniano długofalowe efekty leczenia dupilumabem (108 tygodni obserwacji dla dawki 300 mg), i uwzględniono pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu (QUEST, VENTURE, DRI12544). Pacjenci, którzy w fazie zaślepionej analizowanych badań otrzymywali placebo/dupilumab, w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymali dupilumab. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events). Jako drugorzędowe punkty z zakresu bezpieczeństwa uwzględniono liczbę pacjentów z potencjalnie istotnymi klinicznie nieprawidłowościami w zakresie objawów życiowych oraz liczbę pacjentów z potencjalnie istotnymi klinicznie nieprawidłowościami laboratoryjnymi: parametry hematologiczne (krwinki czerwone [erytrocyty], płytki krwi i koagulacja). W populacji ITT wykazano, że wyniki z obserwacji długoterminowej, wskazują na profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa analizowanym na podstawie badań RCT. TEAE ogółem występowały u około 78%-88% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 1%-13% pacjentów. W badaniu odnotowano jedno TEAE prowadzące do zgonu i od 3%-6% TEAE prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

PBAC 2020

W rekomendacji przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera dla:

- dupilumabu w dawce 200 mg (badania QUEST i DRI 12544) z benralizumabem (badania SIROCCO i CALIMA) i mepolizumabem (badania MUSCA, MENSA i DREAM) w populacji pacjentów z astmą eozynofilową typu 2 (brak steroidozależności);
- dupilumabu w dawce 200 mg (badania QUEST i DRI 12544) z omalizumabem (badania EXTRA i INNOVATE) w populacji pacjentów z astmą alergiczną typu 2 (brak steroidozależności);
- dupilumabu w dawce 300 mg (badanie VENTURE) z benralizumabem (badanie ZONDA) i mepolizumabem (badanie SIRIUS) w populacji pacjentów z astmą eozynofilową typu 2 steroidozależną;
- dupilumabu w dawce 300 mg (badanie VENTURE) z omalizumabem (badanie EXTRA) w populacji pacjentów z astmą alergiczną typu 2 steroidozależną.

Wyznaczonym marginesem non-inferiority dla rocznego wskaźnika zaostrzeń astmy była górna granica przedziału ufności wynosząca 1,28 (niemniejszą skuteczność stwierdzano, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla RR była <1,28).

Dane z podgrup z badań dotyczących dupilumabu zostały dopasowane do danych z podgrup z badań porównawczych (komparatorów), i celem zmniejszenia obserwowanej heterogeniczności przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Według autorów rekomendacji wyjściowe nasilenie astmy było znacznie wyższe w badaniach z benralizumabem i mepolizumabem niż w badaniach z dupilumabem, w związku z tym otrzymane wyniki porównania pośredniego prawdopodobnie nie pozwolą dokładnie oszacować prawdziwego

efektu bezpośredniego porównania dupilumabu z jego lekami porównawczymi – korzyści ze stosowania dupilumabu będą prawdopodobnie przeszacowane.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki porównani pośredniego przedstawionego w PBAC 2020

Analiza	Porównanie pośrednie	RR (95% CI)
Astma niesteroidozależna		
1	DUPI 200 mg vs. BENRA co 8 tyg.	0.46 (0.32, 0.66)
2*	DUPI 200 mg vs. MEPO 75 mg-100 mg	0.68 (0.50, 0.93)
3	DUPI 200 mg vs. OMA IgE 30-700	0.76 (0.35, 1.68)
Astma steroidozależna		
4	DUPI 300 mg vs. BENRA co 8 tyg.	0.86 (0.35, 2.13)
5	DUPI 300 mg vs. MEPO 100 mg	0.67 (0.36, 1.28)
6	DUPI 300 mg vs. OMA	0.29 (0.13, 0.68)

* po wykluczeniu pacjentów leczonych dożylnie omalizumabem, RR: 0,75 (95% CI 0,53, 1,05)

- Ograniczenia przeprowadzonych porównań:

Nasilenie astmy było znacznie wyższe w badaniach z benralizumabem i mepolizumabem niż w badaniach z dupilumabem. Z tego względu nie oszacowano prawdziwego efektu stosowania dupilumabu w porównaniu do komparatorów – skuteczność stosowania dupilumabu jest prawdopodobnie przeszacowana. Przykładowo: pacjenci z umiarkowaną astmą w badaniach QUEST i DRI12544 mogli przejściowo zwiększyć dawkę ICS w celu opanowania zaostrzeń, stąd uznano, że wpływ ICS na skuteczność obserwowaną w badaniach QUEST i DRI12544 jest nieznana i istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że będzie faworyzować dupilumab. Także grupa dupilumabu w badaniu QUEST miała niższą średnią wyjściową dawkę ICS (719 µg/dobę) niż grupy omalizumabu w badaniach INNOVATE i EXTRA (2000 µg /dzień i odpowiednio 1169 µg/dzień). Nie podano początkowych dawek ICS dla pacjentów z dupilumabem w badaniu DRI12544 (48% populacji ITT otrzymywało średnie dawki ICS w momencie rekrutacji, zdefiniowane jako minimum 500 µg/dobę). Ponadto pacjenci w badaniu QUEST mieli niższy wyjściowy średni wskaźnik zaostrzeń w porównaniu z pacjentami w badaniu INNOVATE (odpowiednio 2,0 vs 2,5). Te różnice sugerują, że pacjenci z dupilumabem mogli mieć mniej nasiloną postać choroby niż pacjenci z omalizumabem na początku badania.

Różnice w populacji pacjentów występują także w badaniach VENTURE (dupilumab, n=57) i ZONDA (benralizumab, n=148). W kohorcie pacjentów otrzymujących dupilumab wystąpiło wyjściowo mniej zaostrzeń w porównaniu z grupą benralizumabu (2,53 vs 3,1), co sugeruje, że pacjenci otrzymujący benralizumab także mieli cięższą postać choroby na początku badania. Także niska liczba pacjentów i krótki okres obserwacji (odpowiednio 24 i 28 tyg.) utrudniają interpretację otrzymanych wyników.

Pacjenci w ramieniu z dupilumabem w badaniu VENTURE także mieli niższy średni wyjściowy wskaźnik zaostrzeń w porównaniu z pacjentami w ramieniu mepolizumabu w badaniu SIRIUS (odpowiednio 1,97 w porównaniu z 3,3), a w ramieniu placebo badania VENTURE mieli zarówno niższą początkową dobową dawkę OCS w porównaniu z ramieniem placebo SIRIUS (odpowiednio 11,48 vs 15) i mniej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku (2,08 vs 2,9). Te różnice sugerują, że pacjenci z SIRIUS cierpieli na cięższą postać astmy w porównaniu z VENTURE, co zwiększa niepewność w stwierdzeniu granicznej równorzędności obu leków.

Porównanie z omalizumabem w astmie steroidozależnej z uwagi na brak dedykowanego badania fazy 3 u pacjentów zależnych od OCS przyjmujących omalizumab przeprowadzono uwzględniając dane dotyczące dupilumabu z VENTURE (dupilumab) i dane dotyczące omalizumabu z kohort badania EXTRA. Według autorów rekomendacji to porównanie opiera się na niekompletnych i niezrównoważonych danych. Kohorta pacjentów z badania EXTRA (n=144) składała się z 60 pacjentów, którzy otrzymywali OCS codziennie lub co drugi dzień na początku badania oraz 84 pacjentów, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły ≥ 4 zaostrzenia astmy wymagające leczenia OCS. W związku z tym większość tej grupy miała dużą liczbę wcześniejszych zaostrzeń.; W badaniach tych stosowano różne kryteria włączenia, a wiele wyjściowych cech tych podgrup było nieznanym.

Wyjściowy poziom EOS był wyższy u pacjentów stosujących dupilumab, a ze względu na to, że dupilumab i mepolizumab wydają się bardziej skuteczne u pacjentów z wyższymi poziomami EOS, stąd różnica w poziomie EOS może nadmiernie odzwierciedlać pozorną skuteczność dupilumabu. Ponadto dane z badania MENSA

sugerują, że dawka dożylna mepolizumabu jest mniej skuteczna niż dawka s.c. w zmniejszaniu poważnych zaostrzeń, co sprawia, że jej uwzględnienie jest niewłaściwe.

Autorzy zwrócili także uwagę na różnice dot. populacji australijskiej (względem populacji z badań), która stosuje tylko wysokie dawki ICS oraz obejmuje pacjentów z ≥ 1 ciężkimi zaostrzeniami.

- Ocena skuteczności

Według autorów rekomendacji dowody na non-inferiority w astmie niesteroidozależnej nie były solidne; margines non-inferiority nie został osiągnięty dla porównania dupilumabu z omalizumabem. Chociaż margines non-inferiority został osiągnięty dla dupilumabu w porównaniu z benralizumabem i z mepolizumabem, te populacje nie były reprezentatywne dla populacji docelowej (różnice w charakterystyce pacjentów leczonych dupilumabem – mniej ciężka postać choroby).

Również w ciężkiej odpornej na leczenie astmie steroidozależnej dla porównania z benralizumabem nie osiągnięto marginesu non-inferiority, a porównanie z mepolizumabem było na granicy równoważności z nierównowagą w charakterystyce wyjściowej, co sprawiło, że wynik ten jest niepewny.

Z uwagi na powyższe ograniczenia autorzy rekomendacji uznali, że twierdzenie o porównywalnej skuteczności porównywalnej jest niepewne, ale uzasadnione.

- Ocena bezpieczeństwa

Dupilumab był dobrze tolerowany, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, rumień w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu była bardzo niska we wszystkich trzech badaniach dotyczących dupilumabu, bez zgonów uznanych za związane z badanym lekiem.

Przeprowadzone porównanie pośrednie bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z komparatorami (dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia) wykazało, że nie ma statystycznie istotnych różnic między dupilumabem i komparatorami.

Autorzy rekomendacji zwracają jednak uwagę na to, że prawdopodobnie dupilumab był gorszy od komparatorów pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i gorszy od mepolizumabu w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ale porównanie pośrednie nie było w stanie znacząco nakreślić tych różnic. Ponadto uwzględniona populacja 3300 pacjentów otrzymujących dupilumab, nie posiada wystarczającej mocy statystycznej, aby wykryć rzadkie, ale poważne zdarzenia niepożądane (ryzyko wystąpienia anafilaksji u 0,2% pacjentów leczonych omalizumabem oceniono po analizie danych około 57 300 pacjentów). Z drugiej strony włączone do porównania badania różniły się okresem obserwacji, co również utrudnia ocenę. Ostatecznie uznano, że dupilumab posiada profil bezpieczeństwa nie gorszy niż komparatory.

Sher 2021 (abstrakt konferencyjny)

W abstrakcie przedstawiono wyniki badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE dla pacjentów z badania QUEST z/bez fenotypu alergicznego (całkowite IgE w surowicy ≥ 30 IU/ml i ≥ 1 całoroczne IgE swoiste dla alergenów $\geq 0,35$ kU/L na początku badania QUEST). W badaniu oceniano częstość występowania rocznego odsetka ciężkich zaostrzeń astmy i zmianę FEV1 u 868/662 alergicznych/bez alergii uczestników badania QUEST z astmą przewlekłą, otrzymujących dodatkowo podskórnie dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez okres do 96 tygodni.

89,7% pacjentów QUEST ukończyło badanie LIBERTY. Leczenie dupilumabem w badaniu QUEST skutkowało niższym nieskorygowanym odsetkiem ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo u pacjentów niealergicznych (0,520 vs 0,964) i niealergicznych (0,521 vs 1,134). Natomiast po zakończeniu badania TRAVERSE roczny odsetek ciężkich zaostrzeń astmy uległ dalszemu zmniejszeniu, niezależnie od statusu alergicznego pacjenta lub schematu leczenia w badaniu QUEST (dupilumab-dupilumab/placebo-dupilumab, alergiczny: 0,332/0,375; niealergiczny: 0,330/0,321). Średnia poprawa FEV1 uzyskana podczas badania QUEST (dupilumab vs placebo) o 0,36L vs 0,19L i 0,35L vs 0,19L odpowiednio dla pacjentów alergicznych i niealergicznych utrzymywała się podczas TRAVERSE ze średnimi zmianami w 96 tygodniu tygodniu dla pacjentów stosujących w QUEST dupilumab-dupilumab/placebo-dupilumab: 0,39L/0,33L i 0,35L/0,39L odpowiednio u pacjentów alergicznych i niealergicznych.

Podsumowując, u pacjentów z astmą z fenotypem alergicznym / bez fenotypu obserwowano długotrwałą skuteczność dupilumabu. U pacjentów, którzy w badaniu QUEST otrzymywali placebo, a w TRAVERSE

dupilumab, wykazano podobne korzyści dla poprawy czynności płuc i zmniejszenia liczby zaostrzeń jak u tych, którzy pierwotnie przyjmowali dupilumab, potwierdzając wczesne wyniki badania dupilumabu z QUEST.

Edris 2021

Aktualizacja przeglądu przeprowadzonego w 2019 r. (uwzględnionego w AKL wnioskodawcy)

Autorzy przeprowadzili metaanalizę sieciową, uwzględniając łącznie 19 badań RCT, aby porównać wpływ mepolizumabu, benralizumabu, reslizumabu i dupilumabu na częstość występowania zaostrzeń w ciężkiej astmie eozynofilowej.

Stwierdzono, że benralizumab istotnie zmniejszał ryzyko występowania zaostrzeń w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej (mediana różnicy efektów: -0,520, 95% CI (-1,010- -0,048)). Żaden lek biologiczny nie wykazał wyższości nad innymi w porównaniach pośrednich. Zaobserwowano duże zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń w porównaniu z placebo dla wszystkich leków, ale tylko populacja uwzględniona dla benralizumabu miała wystarczającą moc (n=2564), aby wykazać znacząco zmniejszoną częstość zaostrzeń zarówno w całej populacji, jak i w analizie podgrup leków działających na IL-5 w porównaniu z placebo. Podsumowując, w opublikowanych badaniach wykazano, że przeciwciała monoklonalne zmniejszają częstość zaostrzeń w ciężkiej, przewlekłej astmie eozynofilowej. Żaden biologiczny nie wykazał wyższości nad innymi, stąd należy podkreślić potrzebę jasno określonych endotypów, które pozwolą na wskazanie tych pacjentów, którzy optymalnie skorzystają z określonego leczenia.

Newsheen 2021

W publikacji przedstawiono dane pacjentów z rejestrów medycznych (rzeczywistej praktyki klinicznej), z rozpoznaniem niekontrolowanej astmy, leczonej dupilumabem. Odpowiedź istotna klinicznie została zdefiniowana jako jedno z następujących:

- poprawa wyniku testu kontroli astmy z niekontrolowanego (<20) do kontrolowanego (≥20);
- spadek poziomu FeNO z poziomu podwyższonego (≥25 ppb) do normalnego (<25 ppb);
- poprawa o 120 ml lub więcej FEV1 w ciągu 1 sekundy.

Uwzględniono łącznie dane dla 72 pacjentów w wieku 49 lat (mediana, zakres 12–78 lat). Pacjenci otrzymywali dupilumab przez 12 miesięcy (mediana, zakres 1–36 miesięcy), a mediana czasu obserwacji wyniosła 13 miesięcy (zakres 2–36 miesięcy). Dawka dupilumabu wynosiła 300 mg co 2 tygodnie (mediana, zakres 200 – 300 mg).

Wnioski: 68 pacjentów (94,4%) doświadczyło subiektywnej poprawy astmy. Po leczeniu dupilumabem zaobserwowano około 6-punktowy wzrost wyniku ACT, wzrost FEV1 o 181 ml (6%) i 24-punktowy spadek FeNO. Liczba eozynofili zmniejszyła się o $0,39 \times 10^3$ EOS na μl (zakres referencyjny $0-0,5 \times 10^3$ eozynofili/ μl). 20 pacjentów (27,8%), u których nie powiodło się leczenie innymi lekami biologicznymi, odpowiedziało na leczenie dupilumabem. Spośród 9 pacjentów leczonych steroidami, 6 pacjentów (66,7%) było w stanie przerwać codzienne leczenie OCS, podczas gdy 2 pacjentów (22,2%) było w stanie zmniejszyć ich dawkę dobową. Łącznie 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, ale skutki uboczne terapii dupilumabem były rzadkie. W badaniu odnotowano też zmniejszenie liczby granulocytów eozynochłonnych. 2 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie, według autorów przyczyna braku odpowiedzi jest niejasna, ale może być spowodowana odmiennym fenotypem choroby.

W ocenie autorów badania, około 2 na 3 pacjentów dostrzegło istotną korzyść z leczenia dupilumabem przy minimalnych działaniach niepożądanych. Wartość ta jest prawdopodobnie niedoszacowana, ponieważ zastosowano surowe kryteria włączenia. Wielu pacjentów miało na początku badania wartości FeNO, ACT lub FEV1 powyżej wartości odcięcia, dlatego uznano, że nie mają klinicznie znaczącej odpowiedzi na dupilumab.

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

- **ChPL Dupixent**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

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.

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i podjąć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu.

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającego EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone ogólnoustrojową terapią kortykosteroidową. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem doustnej terapii kortykosteroidami.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem nie zareaguje na leczenie przeciwwrobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia.

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki. Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne.

Działania niepożądane

Astma – podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym był rumień w miejscu wstrzyknięcia. W programie rozwoju astmy bardzo rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących astmy i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie:

- bardzo często ($\geq 1/10$): rumień w miejscu wstrzyknięcia;
- często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia.
- rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zapalenie rogówki;
- bardzo rzadko ($< 1/10000$): reakcja anafilaktyczna;
- nieznaną: obrzęk naczynioruchowy, ból stawów (z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu).

- **URLP, FDA**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Dupixent) na stronie URPL. Nie odnaleziono też żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Dupixent na stronie FDA.

- **EMA (EPAR Dupixent)**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Dupixent w leczeniu atopowego zapalenia skóry to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zaczerwienienie, opuchlizna i swędzenie) mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów oraz zapalenie spojówek (zaczerwienienie oka i dyskomfort w oku), zapalenie powiek i opryszczka mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów. Bardzo rzadko wystąpiły przypadki choroby posurowiczej (alergia na obce białka) oraz reakcje podobne do choroby posurowiczej. Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku Dupixent w leczeniu astmy to zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Bardzo rzadko odnotowywano reakcję anafilaktyczną (gwałtowna, poważna reakcja alergiczna).

- **Informacje z AKL wnioskodawcy**

W AKL wnioskodawcy przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA. Najczęściej zgłaszanymi były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami i zaburzenia oka. Z kolei według bazy VigiAcces prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania, zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami, zaburzenia oka i zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

4.3. Komentarz Agencji

Odnalezione badania RCT dotyczące ocenianej interwencji obejmują porównanie dupilumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC): badanie QUEST, DRI12544 oraz VENTURE. Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących dupilumab z aktywnymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Porównanie skuteczności przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera), przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC w populacjach pacjentów z:

- z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC / reslizumab + BSC.

- z astmą eozynofilową ze steroidozależnością – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC

- z astmą alergiczną – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs omalizumab + BSC

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany dla analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dupilumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa, przedstawiono zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla porównań dupilumabu i aktywnych komparatorów z placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie / poważnych zdarzeń niepożądanych, czy powodujących trwałe przerwanie badania była porównywalna w badaniach z dupilumabem (vs placebo) i komparatorami (vs placebo). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u pacjentów stosujących dupilumab wyniosła od 80,5% do 81,5%, a poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8-9% pacjentów. W grupie dupilumabu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych / zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, występujące u około 18-19% pacjentów (w zależności od dawki leku) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia występująca u około 15-19% pacjentów. W badaniach dot. dupilumabu odnotowano łącznie 10 przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów pacjentów / 2 526 pacjentów, według informacji z badania byli to pacjenci z chorobami współistniejącymi.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki porównania pośredniego przedstawionego w przeglądzie Bateman 2020 przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC, w populacjach pacjentów z:

- z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC / reslizumab + BSC

- z astmą alergiczną – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs omalizumab + BSC.

Otrzymane wyniki (zarówno porównania pośredniego wnioskodawcy jak przeglądu Bateman 2000) wskazują na nie gorsze, bądź (dla pojedynczych porównań) zamiennie korzystniejsze działanie dupilumabu w porównaniu do komparatorów w ocenie wpływu leku na redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy, poprawy parametru FEV1, czy zmiany wyniku kwestionariusza ACQ. Podobne wnioski wyciągnęli także autorzy

pozostałych przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL (Edris 2019, Ramonell 2020, Ando 2020). Badania dotyczące długofalowej oceny skuteczności (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE) i efektywności praktycznej (Dupin 2020, Quint 2020 i Mummler 2020), wskazują, że skuteczność dupilumabu utrzymuje się w dłuższym czasie a także w warunkach rzeczywistych.

Należy jednak zauważyć, że populacja w badaniach dla dupilumabu względem komparatorów w przeprowadzonych porównaniach pośrednich (zarówno w porównaniu pośrednim wnioskodawcy jak i w przeglądzie Bateman 2000) cechuje się pewną heterogenicznością.

losowego przydzielania dawek dupilumabu w badaniach, odstępstw w zakresie stosowanych dawek ICS czy liczby wcześniejszych zaostrzeń. Należy zwrócić uwagę, że mniejsza liczba zaostrzeń w badaniach z dupilumabem wskazuje na mniejsze nasilenie astmy w porównaniu do populacji z badań dla komparatorów, co może skutkować przeszacowaniem skuteczności dupilumabu. Na podobne ograniczenie zwrócono także uwagę w rekomendacji PBAC 2020, wskazując, że otrzymane wyniki porównania pośredniego prawdopodobnie nie pozwolą dokładnie oszacować prawdziwego efektu bezpośredniego porównania dupilumabu z komparatorami.

Dodatkowo należy podkreślić, że w badaniach dla dupilumabu nie wykonywano testów skórnych. Całkowite IgE i specyficzne IgE zastosowano jako wskaźnik zastępczy dla astmy alergicznej w przypadku przeprowadzonego porównania pośredniego z omalizumabem.

W publikacji Bateman 2020 wskazano też, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się pewną heterogenicznością populacji odnośnie pacjentów steroidozależnych (w przeglądzie przeprowadzono porównanie w populacji pacjentów bez steroidozależności). Przykładowo, w populacjach z badań QUEST i DRI nie było dozwolone leczenie podtrzymujące OCS, podczas gdy badania pozostałych leków zezwalały na stosowanie podtrzymującego OCS na początku badania.

Ponadto należy zwrócić uwagę na różnice dotyczące populacji pacjentów w przeprowadzonych porównaniach pośrednich wnioskodawcy i w przeglądzie Bateman 2020, wynikające głównie z tego, że uwzględniono w nich (bądź pominięto) tylko niektóre z badań, z uwagi na wyjściowe kryteria włączenia. W przeglądzie Bateman pominięto badanie VENTURE (DUPI vs PLA), z uwagi na to, że populacja pacjentów w badaniu stosowała jako leczenie podtrzymujące doustne kortykosteroidy. Nie uwzględniono także wyników badań ZONDA i SOLANA (benralizumab vs PLA), w przeglądzie Bateman nie odnaleziono powodu ich wykluczenia. Z drugiej strony uwzględniono badanie DREAM (mepolizumab vs PLA) oraz BREATH (reslizumab vs PLA), których nie ma w porównaniu pośrednim wnioskodawcy (badania wykluczone z AKL wnioskodawcy z uwagi na niewłaściwą populację).

Zgodnie z AKL wnioskodawcy w przeglądzie Bateman 2020 *wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów*, z kolei (...) *wyniki własnego porównania, opracowane na podstawie dostępnych badań, przedstawiają porównanie skuteczności leczenia ocenianych leków w*

Z tego względu,

Z uwagi na powyższe, wyniki obydwu porównań należy interpretować z ostrożnością.

Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych klinicznych EAACI 2021, zgodnie z którymi nie można dokonać porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych (mocna rekomendacja, poparta opiniami ekspertów). Wyjściowa ciężkość astmy, definicja stanu atopowego, funkcja płuca, poziom eozynofilii lub historia zaostrzeń oraz historia choroby i czas trwania astmy są ważnymi modulatorami skuteczności leczenia. Według EAACI 2021 parametry te różnią się pomiędzy badaniami ze względu na różne kryteria włączenia lub wykluczenia, w związku z tym pośrednie porównania leczenia mogą być błędne lub stronicze.

Również w przypadku analizy efektywności praktycznej, ze względu na brak badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych, włączone badania przeprowadzone były w szerszej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z ciężką astmą.

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 była *ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z omalizumabem (OMA), mepolizumabem (MEP) oraz benralizumabem (BEN).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie założono

Dyskontowanie

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

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdz. 7.2 AE wnioskodawcy.



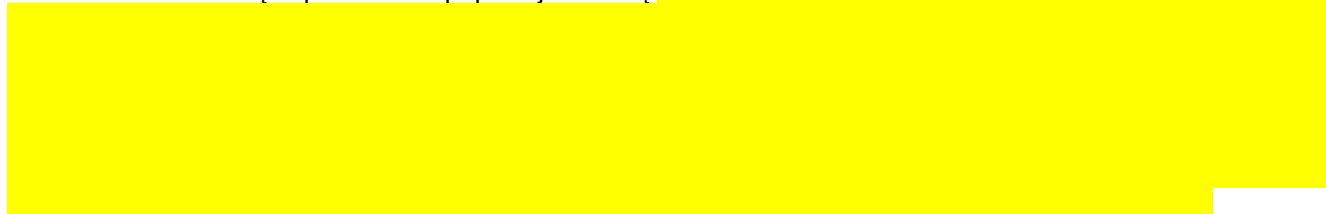
Rycina 2. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 7.4-7.6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną dupilumabu w populacji z astmą



Skuteczność względną leczenia innymi lekami biologicznymi



Tabela 31.

Populacja	Komparator	RR (95%CI)			Źródło

* [Redacted text block]

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy, rozdz. 7.6):

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

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Dupixent będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Koszty preparatu Dupixent

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp.- strzyk. 1,14 ml, kod EAN: 05909991404741	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 33. Koszty leków biologicznych przypadające na jednego pacjenta uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 7.6.1.3)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]	Źródło
Koszty leków biologicznych w przeliczeniu na pierwszy cykl (4 tygodnie)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Koszty leków biologicznych w przeliczeniu na kolejne cykle (4 tygodnie)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

* Koszt pierwszych trzech cykli

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wartości bazowe użyteczności oparto na [redacted]

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

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) (AE wnioskodawcy, rozdz. 7.5)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

* [REDACTED]

(AE wnioskodawcy, s. 32).

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi 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

CUA

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr				
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
DUPI vs OMA				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
DUPI vs MEP				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
DUPI vs BEN				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Dupixent w miejsce mepolizumabu oraz benralizumabu jest

Poniżej przedstawiono wyznaczony ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania DUPI vs komparatory.

Tabela 36.

Substancja czynna		
OMA		
MEP		
BEN		
DUPI 200/300 mg		

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania,

Progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy płatnika publicznego została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej –

Komparator	Progowa cena zbytu netto DUPI 200 mg [zł]	Progowa cena zbytu netto DUPI 300 mg [zł]	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej [%]
OMA			
MEP			
BEN			

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7.9). Zestawienia parametrów analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 7.9.1 oraz 7.9.2.

⁷ 155 514 zł/QALY

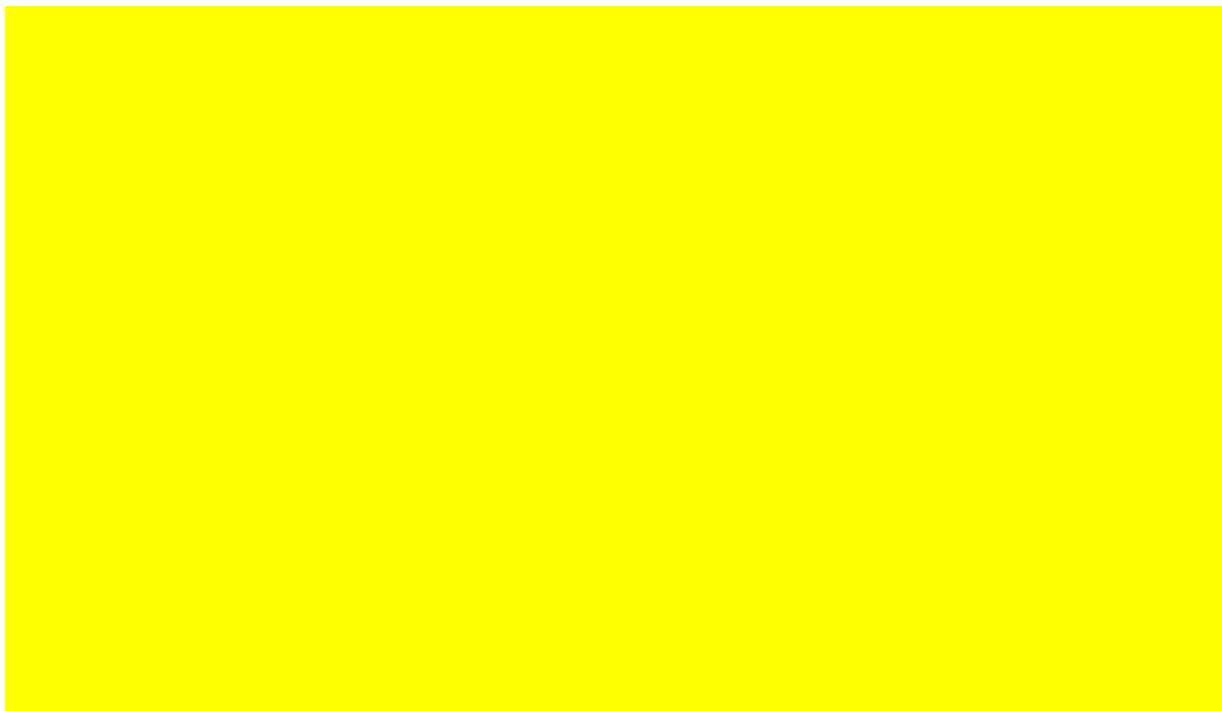
Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł:

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną,



Wykres 1.



Wykres 2.



Wykres 3.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. 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	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
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	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 11)

Komentarz Analityka Agencji

Dodatkowe ograniczenia

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 7.4.5 oraz 11)

Komentarz Analityka Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowe ograniczenia

1. [Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

3. [Redacted]

Z uwagi na powyższe, pismem z dnia 17.06.2021 r. (znak OT.4231.29.2021.AKP.11) wystąpiono do NFZ o udostępnienie danych w zakresie efektywnych cen dla produktów leczniczych refundowanych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Pismem z dnia 7.07.2021 r. (znak DGL.036.19.2021 2021.198911.PD) przekazano wnioskowane dane.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ceny leków dostępnych w ramach PL B.44

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	Cena za 1 mg [zł]		
			Obwieszczenie MZ*	Przetargi**	Dane NFZ [^]
Omalizumab	Xolair	5909990708376	9,83	9,58	■
		5909990708406			■
Mepolizumab	Nucala	5909991246617	44,23	44,23	■
		5909991407018			■
		5909991407148			■
Benralizumab	Fasenra	5000456031516	343,98	292,38	■

* Źródło: Obwieszczenie 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.

** Źródło: Pod red. Kariny Jahnz-Różyk. Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.44 – leczenie astmy ciężkiej. Wpływ zniesienia ograniczeń możliwości leczenia w programie lekowym na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / towarzystwo, Kraków, 2021. https://www.ceestahc.org/pl/ki/nasze_publicacje/raporty/astma_bia_2021.pdf (data dostępu: 9.07.2021 r.).

[^] Źródło: Dane przekazane przez NFZ w załączeniu do pisma znak DGL.036.19.2021 2021.198911.PD z dnia 7 lipca 2021 r. Dane za okres styczeń 2020 r. – maj 2021 r.

Wartość średnia

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu stosowanego w populacji pacjentów z ciężką astmą.

Do 15 grudnia 2020 r. w bazach danych zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (ICER 2018). Dodatkowo, na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zidentyfikowano 1 publikację oceniającą raport HTA, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (publikacja NICE 2020).

W ramach oceny dupilumabu w leczeniu ciężkiej astmy przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) przedstawiono założenia i wyniki złożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz ocenę tej analizy (NICE 2020).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w scenariuszu podstawowym porównującą dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u chorych w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą typu 2. Ponadto w ramach dodatkowych scenariuszy porównano dupilumab z lekami biologicznymi: mepolizumabem, benralizumabem oraz reslizumabem, a także z najlepszym leczeniem wspomagającym w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. (...) Wyniki porównania dupilumabu z innymi lekami biologicznymi nie zostały ujawnione (...).

Głównym celem analizy ICER 2018 było oszacowanie kosztowej efektywności pięciu leków biologicznych (omalizumabu, mepolizumabu, reslizumabu, benralizumabu i dupilumabu) stosowanych z leczeniem standardowym w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej niekontrolowanej astmy z objawami zapalenia typu 2 u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. (...) Każda z analizowanych terapii porównywano z leczeniem standardowym. Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównujących analizowane terapie, nie dokonano porównań kosztowej efektywności tych terapii. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy. Zgodnie z nimi, pomimo wyższego rocznego kosztu terapii, dupilumab wykazuje niższy współczynnik ICER w porównaniu do benralizumabu czy reslizumabu. (AE wnioskodawcy, rozdz. 7.1).

Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną przeprowadzono analogicznie do walidacji konwergencji tj. w oparciu o wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych: W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dupilumabu w porównaniu z innymi komparatorami, w populacji chorych z ciężką astmą (AE wnioskodawcy, rozdz. 14.1).

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznych AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model

powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp).⁸

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji konwergencji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

W analizie wnioskodawcy nie wskazano czy przeprowadzono walidację wewnętrzną, należy jednak zaznaczyć, że w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy nie zidentyfikowali błędów w parametrach oraz w formułach użytych w modelu.

W przypadku walidacji zewnętrznej nie dokonano porównania wyników modelu z dowodami empirycznymi, zatem adekwatna ocena nie została przeprowadzona.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, stwierdzono natomiast, że

zatem zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu danych kosztowych dot. efektywnych cen komparatorów tj. z uwzględnieniem umów podziału ryzyka.

Uwzględnienie danych NFZ dot. rzeczywistych kosztów komparatorów wiązało się

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40. Wyniki CUA po uwzględnieniu efektywnych cen komparatorów.

Perspektywa	Porównanie DUPI vs	ICUR [zł/QALY]	Zmiana (%) ICUR względem analizy podstawowej	Źródło
+	OMA			Dane za okres styczeń 2020 r. – maj 2021 r. przekazane przez NFZ w załączeniu do pisma znak DGL.036.19.2021.2021.198911.PD z dnia 7 lipca 2021 r. Szczegóły: Tabela 39
	MEP			
	BEN			

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów –

Substancja czynna	I rok [zł]	II rok [zł]	Źródło
OMA			Dane za okres styczeń 2020 r. – maj 2021 r. przekazane przez NFZ w załączeniu do pisma znak DGL.036.19.2021.2021.198911.PD z dnia 7 lipca 2021 r. Szczegóły: Tabela 39
MEP			
BEN			
DUPI 200/300 mg			

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

⁸ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. AOTMiT 2016, s. 38, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu: 19.07.2021 r.)

CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz analiza progowa

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, [REDACTED], wynosi [REDACTED]

Wyznaczona CZN jest o [REDACTED]

Progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy płatnika publicznego została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej [REDACTED]

Komparator	Progowa cena zbytu netto DUPI 200 mg [zł]	Progowa cena zbytu netto DUPI 300 mg [zł]	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej [%]
OMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MEP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Dupixent (terapia add-on) z omalizumabem (OMA), mepolizumabem (MEP) oraz benralizumabem (BEN).

Poniżej przedstawiono wyznaczony ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania DUPI vs komparatory:

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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 według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent® (dupilumab) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej – w ramach analizy wrażliwości

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2023).

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

[Spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawione w rozdz. 3.1.2.2]

[Spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawione w rozdz. 3.1.2.2]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Dupixent (leczenia ciężkiej astmy obejmuje stosowanie omalizumabu, mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Dupixent w leczeniu ciężkiej astmy zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (ponadto leczenia ciężkiej astmy obejmuje stosowanie omalizumabu, mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w tym analizę scenariuszy skrajnych dla parametru liczebność populacji docelowej w oparciu o liczbę nowych pacjentów włączanych do programu lekowego

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted]

(BIA, rozdz. 4.1)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 43. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 4.2.5, Tab. 13)

Dawkowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (patrz rozdz. 5.1.2 AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 44. 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 (wariant min – max)		

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	14 690 343	37 143 158	14 690 342	37 143 158
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	-4 250 325	-16 739 862	-4 250 325	-16 739 862
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
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?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.1.6

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.1.6
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	[Redacted]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowe ograniczenia**6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Nie analizowano wpływu zmiany pozostałych parametrów uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości przedstawionej w AE, co wnioskodawca uzasadnił *niewielkim wpływem pozostałych przyjętych założeń dotyczących modelowania na wyniki analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym (BIA, rozdz. 4.9)*

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonych dla parametru liczebność populacji docelowej (patrz Tabela 44) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				
Perspektywa wspólna				
Analiza podstawowa				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu danych kosztowych dot. efektywnych cen komparatorów tj. z uwzględnieniem umów podziału ryzyka.

Uwzględnienie aktualnych danych NFZ dot. rzeczywistych kosztów komparatorów

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu efektywnych cen komparatorów.

Wariant	Koszty inkrementalne		Zmiana względem analizy podstawowej Wnioskodawcy		Źródło
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok	II rok	
Analiza podstawowa – ceny komparatorów zgodne z Obwieszczeniem MZ			-	-	Obwieszczenie 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.
Ceny komparatorów zgodne z danymi NFZ					Dane za okres styczeń 2020 r. – maj 2021 r. przekazane przez NFZ w załączeniu do pisma znak DGL.036.19.2021.2021.198911.PD z dnia 7 lipca 2021 r. Szczegóły: Tabela 39

6.4. Komentarz Agencji

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Z uwagi na wykazane oszczędności w analizie wpływu na budżet [REDACTED], wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii, Prof. Karina Jahnz-Różyk, nie zgłosiła uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Należy zaznaczyć, że populacja objęta wnioskiem tj

Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach DRI12544, QUEST odnotowano, że w przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofilów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (ChPL Dupixent, s. 65). Nie wskazano jednak czy odnotowane różnice były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <p>1</p>	<p>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 eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), (...) która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. (...) Wytyczne leczenia astmy definiują zapalenie typu 2 jako eozynofilia ≥ 150 komórek/mikrolitr i (lub) FeNO ≥ 20 ppb. W badaniach DRI12544 i QUEST, wcześniej określone analizy podgrup obejmowały liczbę eozynofilów we krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr, FeNO ≥ 25 i ≥ 50 ppb.</p>	<p>Zgodnie z AKL Wnioskodawcy</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach DRI12544, QUEST odnotowano, że w przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofilów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (ChPL Dupixent, s. 65). Nie wskazano jednak czy odnotowane różnice były istotne statystycznie.</p>
		<p>Zgodnie z AKL Wnioskodawcy: (...) zarówno w przypadku astmy eozynofilowej, jak i astmy alergicznej nie zidentyfikowano badań dla dupilumabu, w których uwzględniono pacjentów z liczbą wcześniejszych zaostrzeń ≥ 2, przy czym należy podkreślić, że w przypadku większości analizowanych subpopulacji średnia liczba zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta była zbliżona do 2 (wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności z badania Wenzel 2016, w przypadku której średnia liczba zaostrzeń/pacjenta wynosiła około 1 zaostrzenia) (Rozdz. 9.2.2 AKL).</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania dupilumabu we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 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 13.07.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych Dupixent oraz dupilumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne – francuską HAS 2019, australijską PBAC 2020, kanadyjską CADTH 2021 oraz szkocką SMC 2021, a także niemiecką rekomendację G-BA 2020, według której dodatkowa korzyść dla dupilumabu względem aktywnych komparatorów nie została udowodniona. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak adekwatnych danych pozwalających na wykazanie dodatkowej korzyści DUPI względem innych leków biologicznych. W rekomendacji PBAC 2020 wskazano, że koszt dupilumabu należy obniżyć do poziomu kosztu najtańszego leku biologicznego na astmę. Natomiast, w rekomendacjach CADTH 2021 oraz SMC 2021 jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku z uwagi na brak jego opłacalności. Dodatkowo, odnaleziono informacje o toczącym się aktualnie procesie oceny leku Dupixent w Wielkiej Brytanii (NICE 2021).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Dupixent

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2020	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.	Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów Dodatkowa korzyść nie została udowodniona <u>Uzasadnienie</u> Nie przedstawiono adekwatnych danych potrzebnych do oceny korzyści. Brak dostępnych danych dla punktów końcowych: umieralność, chorobowość, jakość życia, zdarzenia niepożądane.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	Leczenie podtrzymujące u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą z fenotypem typu 2/astmą eozynofilową lub astmą zależną od doustnych kortykosteroidów	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Warunek</u> Dupixent powinien zostać objęty refundacją tylko w przypadku obniżenia jego kosztów.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dowody z 3 badań klinicznych wykazały, że Dupixent jako terapia dodana do standardowej opieki zmniejsza częstotliwość zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. W jednym badaniu klinicznym wykazano, że Dupixent w porównaniu z placebo, zmniejsza również potrzebę stosowania OCS u pacjentów z astmą steroido-zależną. Dupixent nie jest efektywny kosztowo dla progę opłacalności (ang. willingness to pay threshold) wynoszącego 50 000 USD za rok życia skorygowany o jakość dla wskazanej populacji w stosunku do samego leczenia standardowego. W związku z powyższym redukcja ceny jest wymagana.</p> <p><u>Punkt dyskusji – porównanie pośrednie</u> Nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównujących dupilumab z innymi lekami biologicznymi w populacji pacjentów z astmą typu 2 lub eozynofilową. Dwa pośrednie porównania leczenia (ITC) zostały zgłoszone przez sponsora, jedno dla pacjentów z astmą typu 2 lub eozynofilową oraz drugie dla pacjentów stosujących OCS. Ograniczenia związane z analizami, w szczególności z związane z ograniczoną liczbą dowodów i niejednorodnością włączonych badań, uniemożliwiło wyciągnięcie konkretnych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi.</p>
HAS 2019	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofili w krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Według Komisji dupilumab przynosi znaczącą korzyść kliniczną (fr. <i>Sevice Medical Rendu</i>) w ocenianym wskazaniu. Uwzględniając:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wykazanie zmniejszenia występowania zaostrzeń astmy względem placebo w populacji (ITT): niesteroidozależnej, stosującej doustne kortykosteroidy oraz u pacjentów steroidozależnych w trzech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, – wyniki dostępne dla populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym uzyskane z analiz post-hoc są podobne do wyników uzyskanych w szerszej populacji ITT, – brak wykazania wyższości dupilumabu nad placebo pod względem jakości życia oraz kontroli astmy – częściowo zaspokojona potrzeba medyczna u pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą i zagrożeniami związanymi z zaostrzeniami <p>Dupixent zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (fr. <i>Amélioration du service médical rendu</i>, ASMR), jak Cinquaero, Fasenna, Nucala i Xolair, w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których astma jest niewystarczająco przy stosowaniu dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego.</p>
PBAC 2020	Leczenie niekontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej lub alergicznej.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W opinii zaznaczono, że efektywność kosztowa dupilumabu uznana byłaby za akceptowalną, gdyby koszt leku zostałby obniżony do poziomu kosztu najtańszego leku biologicznego na astmę. Zalecono przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w 1 rocznym horyzoncie czasowym. Stwierdzono, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności dupilumabu względem komparatorów: omalizumabu, mepolizumabu oraz benralizumabu jest niepewne, ale uzasadnione. Natomiast twierdzenie nie gorszym bezpieczeństwie jest uzasadnione. PBAC nie oczekuje, że dupilumab zapewni znaczącą i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenia toksyczności leczenia w porównaniu z benralizumabem, mepolizumabem lub omalizumabem, ani nie jest oczekiwane, że DUPI zaspokoi dużą i pilną niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnych terapii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofili w krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ograniczenie SMC: w leczeniu pacjentów z poziomem eozynofili w krwi ≥ 150 komórek/μl i FeNO ≥ 25 ppb oraz u których wystąpiły ≥ 4 zaostrzenia w poprzednim roku, którzy wcześniej otrzymywali leczenie biologiczne terapią anty-IgE lub anty-IL-5.</p> <p>W badaniu III fazy dupilumab w porównaniu z placebo zmniejszył częstość zaostrzeń astmy i był związany z większą poprawą czynności płuc u pacjentów z astmą niekontrolowaną stosujących średnią lub wysoką dawkę ICS plus jeden lub dwa leki kontrolujące.</p> <p>Zalecenie ma zastosowanie tylko w kontekście zatwierdzonego porozumienia (Patient Access Scheme, PAS) zapewniającego efektywność kosztową dupilumabu lub PAS/ceny, która stanowi jego ekwiwalent lub zapewnia niższy koszt.</p>

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (Dupixent 300 mg, EAN: 05909991341435)

Państwo	Wzrost	Waga	Wzrost
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.05.2021 r., znak PLR.4500.1724.2020.19.RBO i PLR.4500.1725.2020.19.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 produktów leczniczych:

- 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 ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, ICD-10 J82)”.

Dupixent jest wskazany od 12 r.ż. 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, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Oceniane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego i zostało ograniczone kryteriami kwalifikacji do nowoutworzonego programu lekowego. Brzmienie istniejącego programu B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” zgodnie z przedłożonymi analizami nie ulega zmianie.

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Astmę dzieli się ze względu na etiologię na alergiczną (zwykle dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej) i niealergiczną. Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Astma ciężka to postać, która pozostaje niekontrolowana pomimo zoptymalizowanego leczenia o maksymalnej intensywności oraz opanowywania czynników współistniejących mogących zaostrzać chorobę, bądź astma nasilająca się po zmniejszeniu dużych dawek leków.

Alternatywne technologie medyczne

Za komparatory dla dupilumabu przyjęto wszystkie leki biologiczne objęte programem lekowym B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”, tj. benralizumab, mepolizumab i omalizumab. Dodatkowym komparatorem został reslizumab, który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. Populacja docelowa dla dupilumabu zawiera się w populacji określonej treścią programu B.44. Wybór technologii alternatywnych uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dupilumabu (DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. pacjenci z:



Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 14 badań RCT. Zidentyfikowano trzy badania RCT, porównujące dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC): badanie QUEST, DRI12544 oraz VENTURE. Pozostałe 11 badań RCT porównywało technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC). Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących dupilumab z aktywnymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Porównanie skuteczności przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera), przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC w populacjach pacjentów z:

- z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC / reslizumab + BSC;
- z astmą eozynofilową ze steroidozależnością – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC;
- z astmą alergiczną – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs omalizumab + BSC.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki porównania pośredniego przedstawionego w przeglądzie Bateman 2020 przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC, w populacjach pacjentów z:

- z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs mepolizumab + BSC / benralizumab + BSC / reslizumab + BSC;

- z astmą alergiczną – porównanie pośrednie dupilumabu + BSC vs omalizumab + BSC.

Do analizy włączono także badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy bezpieczeństwa (badanie Akinlade 2019 i badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE), 3 prace opisujące badania efektywności praktycznej (Dupin 2020, Quint 2020, Mümmeler 2020) oraz 3 opracowania wtórne (Ando 2020, Edris 2019, Ramonell 2020).

W populacji **pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności**, przeprowadzona analiza pośrednia wnioskodawcy wykazała istotną statystycznie redukcję częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab jedynie w dawce 300 mg w porównaniu z benralizumabem. W przypadku dawek 200 mg i 200 mg + 300 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla tego punktu końcowego. W przypadku pozostałych porównań z mepolizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami (dla żadnej z dawek dupilumabu) w ocenie redukcji częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy.

Z kolei przy ocenie średniej różnicy zmiany częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy dla porównania dupilumabu z benralizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie. Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 u pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku porównania:

- dupilumabu z benralizumabem: wszystkie analizowane dawki w 12. tygodniu, dawka 200 mg + 300 mg w 24. tygodniu oraz 200 mg i 200 mg + 300 mg w 52. tygodniu;
- dupilumabu z reslizumabem: 300 mg i 200 mg + 300 mg w 12. tygodniu oraz wszystkie analizowane dawki w 52. tygodniu.

W populacji **pacjentów z astmą eozynofilową ze steroidozależnością** w ocenie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję odnotowano w grupie pacjentów stosujących dupilumab w dawce 300 mg w porównaniu do mepolizumabu (nie przeprowadzono porównań dla innych dawek dupilumabu). W przypadku porównań dupilumabu z benralizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W ocenie odsetka pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, różnicę znamieną statystycznie odnotowano jedynie dla parametru względnego (RD) dla porównania z mepolizumabem, natomiast dla porównania dupilumabu z benralizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami w ocenie poprawy parametru FEV1, odsetka pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową / zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień.

W populacji **pacjentów z astmą alergiczną**, istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla dawki 300 mg i 200 mg + 300 mg względem omalizumabu. W przypadku porównania dla dawki 200 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Wyniki porównania pośredniego w przeglądzie Bateman 2000 również wskazują na niegorsze, bądź (dla pojedynczych porównań) znamienne korzystniejsze działanie dupilumabu w porównaniu do komparatorów w ocenie wpływu leku na redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy, poprawę parametru FEV1, czy zmianę wyniku kwestionariusza ACQ. Podobne wnioski wyciągnęli także autorzy pozostałych przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL (Edris 2019, Ramonell 2020, Ando 2020). Badania dotyczące długofalowej oceny skuteczności (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE) i efektywności praktycznej (Dupin 2020, Quint 2020 i Mümmeler 2020), wskazują, że skuteczność dupilumabu utrzymuje się w dłuższym czasie a także w warunkach rzeczywistych.

Należy jednak zauważyć, że populacja w badaniach dla dupilumabu względem komparatorów w przeprowadzonych porównaniach pośrednich (zarówno w porównaniu pośrednim wnioskodawcy jak i w przeglądzie Bateman 2000) cechuje się pewną heterogenicznością.

losowego przydzielania dawek dupilumabu w badaniach, odstępstw w zakresie stosowanych dawek ICS czy liczby wcześniejszych zaostrzeń oraz uwzględnieniem testów skórnych. Zgodnie z AKL wnioskodawcy w przeglądzie Bateman 2020 *wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów*, z kolei (...) *wyniki własnego porównania, opracowane na podstawie dostępnych badań, przedstawiają porównanie skuteczności leczenia ocenianych leków w*

W publikacji Bateman 2020 wskazano też, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się pewną heterogenicznością populacji odnośnie pacjentów steroidozależnych (w przeglądzie przeprowadzono porównanie w populacji pacjentów bez steroidozależności). Przykładowo, w populacjach z badań QUEST i DRI nie było dozwolone leczenie podtrzymujące OCS, podczas gdy badania pozostałych leków zezwalały na stosowanie podtrzymującego OCS na początku badania. Również w przypadku analizy efektywności praktycznej, ze względu na brak badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych, włączone badania przeprowadzone były w szerszej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z ciężką astmą. Z uwagi na powyższe, wyniki AKL należy interpretować z ostrożnością.

Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych klinicznych EAACI 2021, zgodnie z którymi nie można dokonać porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych (mocna rekomendacja, poparta opiniami ekspertów). Wyjściowa ciężkość astmy, definicja stanu atopowego, funkcja płuca, poziom eozynofili lub historia zaostrzeń oraz historia choroby i czas trwania astmy są ważnymi modyfikatorami skuteczności leczenia. Według EAACI 2021 parametry te różnią się pomiędzy badaniami ze względu na różne kryteria włączenia lub wykluczenia, w związku z tym porównania pośrednie leczenia mogą być błędne lub stronicze.

Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany dla analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od porównania dupilumabu z uwzględnionymi komparatorami.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie / poważnych zdarzeń niepożądanych, czy powodujących trwałe przerwanie badania była porównywalna w badaniach z dupilumabem (vs placebo) i komparatorami (vs placebo). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u pacjentów stosujących dupilumab wyniosła od 80,5% do 81,5%, a poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8-9% pacjentów. W grupie dupilumabu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych / zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, występujące u około 18-19% pacjentów (w zależności od dawki leku) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia występująca u około 15-19% pacjentów. W badaniach dot. dupilumabu odnotowano łącznie 10 przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów pacjentów / 2 526 pacjentów, według informacji z badania byli to pacjenci z chorobami współistniejącymi. W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE w populacji ITT wykazano, że wyniki z obserwacji długoterminowej wskazują na profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa analizowanym na podstawie badań RCT. W rekomendacji PBAC 2020 uznano, że dupilumab posiada profil bezpieczeństwa nie gorszy niż komparatory.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Dupixent (terapia add-on) z omalizumabem (OMA), mepolizumabem (MEP) oraz benralizumabem (BEN).

Poniżej przedstawiono wyznaczony ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania DUPI vs komparatory:

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną:

Ponadto, dane kliniczne pozwoliły na ocenę skuteczności DUPI względem komparatorów dla parametru

zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu danych kosztowych dot. efektywnych cen komparatorów tj. z uwzględnieniem umów podziału ryzyka. Uwzględnienie danych NFZ dot. rzeczywistych kosztów komparatorów wiązało się

CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz analiza progowa

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi

Wyznaczona CZN jest o

Progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy płatnika publicznego została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki analizy progowej –

Komparator	Progowa cena zbytu netto DUPI 200 mg [zł]	Progowa cena zbytu netto DUPI 300 mg [zł]	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej [%]
OMA			
MEP			
BEN			

BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab.

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii, Prof. Karina Jahnz-Różyk, nie zgłosiła uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne – francuską HAS 2019, australijską PBAC 2020, kanadyjską CADTH 2021 oraz szkocką SMC 2021, a także niemiecką rekomendację G-BA 2020, według której dodatkowa korzyść dla dupilumabu względem aktywnych komparatorów nie została udowodniona. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak adekwatnych danych pozwalających na wykazanie dodatkowej korzyści DUPI względem innych leków biologicznych. W rekomendacji PBAC 2020 wskazano, że koszt dupilumabu należy obniżyć do poziomu kosztu najtańszego leku biologicznego na astmę. Natomiast, w rekomendacjach CADTH 2021 oraz SMC 2021 jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku z uwagi na brak jego opłacalności. Dodatkowo, odnaleziono informacje o toczącym się aktualnie procesie oceny leku Dupixent w Wielkiej Brytanii (NICE 2021).

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 54. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]	TAK	-
[Redacted]	TAK	-
[Redacted]	TAK	-
[Redacted]	TAK/NIE	[Redacted]

[Redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	TAK	[Redacted]
[Redacted]	TAK	[Redacted]

[Redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>TAK</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>TAK</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		
	TAK	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[Redacted]</p>	TAK	-
<p>[Redacted]</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające (patrz. rozdz. 6.3 AWA)
<p>[Redacted]</p>	TAK	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest wystarczające.
<p>[Redacted]</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające (patrz. rozdz. 6.3 AWA)
<p>[Redacted]</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające (patrz. rozdz. 6.3 AWA)

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego: brak niezgodności.

Analiza kliniczna: populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada całkowicie populacji docelowej z wniosku. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 oraz w rozdz. 4.1.4.

Analiza ekonomiczna:

– [redacted]

- nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu,
- nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet:

– Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/pacjenta – [redacted]

- Nie wykonano analizy wrażliwości dla cen komparatorów – [redacted]

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Akinlade 2019	Akinlade B, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):459-473. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850316/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Ando 2020	Ando K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2020 Jan 30;21(3):889. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019141/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Bateman 2020	Bateman E.D, et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. Respiratory Medicine, Available online 29 April 2020 — badanie omówione w rozdziale z głównymi wynikami https://www.researchgate.net/publication/340612322_Pairwise_indirect_treatment_comparison_of_dupilumab_versus_other_biologics_in_patients_with_uncontrolled_persistent_asthma (dostęp: 20.07.2021 r.)
Castro 2015	Castro M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015 May;3(5):355-66. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736990/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
CALIMA	FitzGerald JM, et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609406/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
DR112544	Wenzel 2016 Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130691/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Corren 2019 Corren J. et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2019 Jan;122(1):41-49.e2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138668/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Dupin 2020	Dupin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. Clin Exp Allergy. 2020 Jul;50(7):789-798. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469092/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Edris 2019	Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. Respir Res. 2019 Aug 8;20(1):179 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395084/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Edris 2021	Edris A. et al., Monoclonal antibodies in type 2 asthma: an updated network meta-analysis; Minerva Medica 2021 May 14. https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-medica/article.php?cod=R10Y9999N00A21051404 (dostęp 20.07.2021 r.)
EXTRA	Hanania 2011 Hanania NA, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536936/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Hanania 2013 Hanania NA, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 15;187(8):804-11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471469/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
INNOVATE	Humbert 2005 Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005 Mar;60(3):309-16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15679715/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Manga 2016 Manga V, et al. Blood eosinophils and serum IgE predict response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: Innovate trial post-hoc analysis. J Allergy Clin Immunol. 2016;137 Suppl:AB16. https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)01793-5/fulltext (dostęp: 20.07.2021 r.)
LIBERTY ASTHMA TRAVERSE	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003856-19/PL (dostęp: 20.07.2021 r.)

MENSA	Ortega 2014	Ortega HG, et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199059/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Albers 2019b	Albers FC, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. Respir Med. 2019 Nov;159:105806 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751853/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
MUSCA	Chupp 2017	Chupp GL, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2017 May;5(5):390-400 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395936/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
Mummler 2020	Mümmler C, et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep 24:S2213-2198(20)30962-4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980583/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
Nowsheen 2021	S. Nowsheen et al., Real-world efficacy and safety of dupilumab use in the treatment of asthma, Letters Volume 127, ISSUE 1, P147-149, July 01, 2021, https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S108112062100274X/first-page-pdf (dostęp 21.07.2021 r.)	
QUEST	Busse 2018	Busse WW, et al. L berty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. Adv Ther. 2018 May;35(5):737-748. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725983/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Busse 2020b	Busse WW, et al. Dupilumab improves clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 May 28:S1081-1206(20)30389-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474156/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Castro 2018	Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1804092 (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Castro 2020	Castro M, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. ERJ Open Res. 2020 Jan 27;6(1):00204-2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010719/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Corren 2019b	Corren J, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):516-526 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521831/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Bourdin 2020	Bourdin A, et al. Dupilumab Efficacy in Patients With Type 2 Inflammatory Asthma and High-Dose Inhaled Corticosteroid Use: Phase 2b DRI and Phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Studies. Annual Congress of the Western Society of Allergy, Asthma & Immunology (WSAAI); Kauai, HI, USA; February 2–6, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010038/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Bourdin 2020b	Bourdin A, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. Allergy. 2020 Oct 3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010038/ (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Pavord 2018	Pavord I, et al., Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 in patients on both high-and medium dose ICS with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Study. Allergy: european journal of allergy and clinical immunology (2018), 73, Suppl 105: 463-464. https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:595ce41f-d52f-4eb1-b2ef-ad8917902cea (dostęp: 20.07.2021 r.)
Quint 2020	Quint T, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in an austrian cohort-real-life data shows rosacea-like folliculitis. Journal of Clinical Medicine (2020). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344789/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
Ramonell 2020	Ramonell RP, et al. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. Lung. 2020 Feb;198(1):95-103. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894410/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
Sher 2021	L. Sher et al., Long-Term Efficacy of Dupilumab in Patients With Asthma With an Allergic Phenotype Rolled Over From LIBERTY ASTHMA QUEST: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE Study, J ALLERGY CLIN IMMUNOL, Volume 147, ISSUE 2, SUPPLEMENT , AB60, February 01, 2021 (abstract kongerencyjny) https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)32001-7/fulltext (dostęp 20.07.2021 r.)	
SIRIUS	Bel EH, et al.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199060/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	

SIROCCO	Bleecker ER, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609408/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
SOLANA	Panettieri RA Jr, et al. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). 195. J Asthma Allergy. 2020 Feb 17;13:115-126. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110060/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
VENTURE	Rabe 2019	Rabe KF, et al. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. Respir Med. 2019 Nov 21 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590143519300107 (dostęp: 20.07.2021 r.)
	Rabe 2018	Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1804093 (dostęp: 20.07.2021 r.)
ZONDA	Nair P, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530840/ (dostęp: 20.07.2021 r.)	
Rekomendacje kliniczne i finansowe		
EAACI 2021	I. Agache et al., EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma, Allergy. 2021;76:14–44, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14425 (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
ERS ATS 2020	F. Holgiun et al., Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline, Eur Respir J 2020; 55: 1900588 https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/1/1900588.full.pdf (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
ERS 2019	EAACI	Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, et al. ERS/EAACI Statement on severe exacerbations in asthma in adult: facts, priorities and key research questions. Eur Respir J 2019 https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/3/1900900.full.pdf (data dostępu: 22.07.2021 r.)
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation Dupilumab (Dupixent) June 2021 https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_dupilumab_%28dupixent%29_1.pdf (data dostępu: 20.07.2021 r.)	
GBA 2020	GBA. Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale). Beschlussdatum: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/beschluesse/4175/ (data dostępu: 13.07.2021 r.)	
GINA 2021	Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
HAS 2019	Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence avis 11 decembre 2019, dupilumab Nouvelle indication https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent (data dostępu: 13.07.2021 r.)	
NICE 2021	NICE. Dupilumab for treating severe asthma [ID1213] In development [GID-TA10276] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10276/documents (data dostępu: 13.07.2021 r.)	
NICE 2021a	Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. (NG90) NICE guideline Last updated 22 March 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621 (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
PBAC 2020	November 2020 PBAC meeting – positive recommendations Dupilumab https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-11/positive-recommendations-11-2020.pdf (data dostępu: 13.07.2021 r.);	
	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting. Dupilumab. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/dupilumab-asthma-injection-200-mg-in-1-14-ml-single (data dostępu: 13.07.2021 r.)	
Polska 2021	Sprawozdanie ze spotkania Grupy Ekspertów powołanych przez Konsultanta Krajowego ds. Alergologii Prof. Karinę Jahnz Różyk w dniu 28.01.2021 roku, „ Leczenie astmy ciężkiej w programie lekowym w 2021 – czy potrzebne są zmiany ?” https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/Raport-Leczenie-astmy-ci%C4%99%C5%BCkiej-w-programie-lekowym-w-2021-czy-potrzebne-sa-zmiany.pdf (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
PTA 2020	M. L. Kowalski et al., Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2 (Aktualizacja 01.06.2020) Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (2): 36-47 http://alergia-astma-immunologia.pl/2020_25_1/AAI_01_2020_1374_kowalski.pdf (data dostępu: 22.07.2021 r.)	
PTA 2020	PTChP	B. Rogala et al., Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTC hP), Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2020; 7, 2: 64–80 https://www.termia.pl/terapia-biologiczna-astmy-stanowisko-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-PTA-i-Polskiego-Towarzystwa-Chorob-Płuc-PTChP-,123,41078,0,0.html (data dostępu: 22.07.2021 r.)

SMC 2021	Dupilumab (Dupixent), SMC2317. Date advice published: 12 April 2021 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2317/ (data dostępu: 20.07.2021 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA Fasenra 2021 (OT.4231.2.2021)	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna dla leku Fasenra; opracowanie OT.4231.2.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/026/AWA/26_AWA_OT.4231.2.2021_Fasenra_2021.04.02_BIP.pdf (dostęp: 20.07.2021 r.)
Bloechliger 2018	Bloechliger M, Reinau D, Spoenlin J, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. Respiratory research. 2018;19(1):75.
ChPL Dupixent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent; aktualizacja 22.01.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.07.2021 r.)
ICER 2018	Tice J.A, Campbell J.D, Synnott,P.G, et al. Institute for Clinical and Economic Review, Biologic Therapies for Treatment of Asthma Associated with Type 2 Inflammation: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks, 2018;
Interna 2020	Medycyna Praktyczna – Interna, Astma, 10.08.2020 r. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7 (dostęp: 20.07.2021 r.)
NICE 2020	Single Technology Appraisal: Dupilumab for treating severe asthma [ID1213]; Committee Papers; https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10276/documents/129-2 (dostęp: 21.07.2021 r.)
Program lekowy B.44	Ministerstwo Zdrowia, Programy lekowe, choroby nieonkologiczne https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne (dostęp: 20.07.2021 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, [REDACTED], Warszawa 2021
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, [REDACTED], Warszawa 2021
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, [REDACTED], Warszawa 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet, Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, [REDACTED], Warszawa 2021
- Zał. 5. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań – Dupilumab (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, [REDACTED], Warszawa 2021