



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rinvoq (upadacytynib)

w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią
atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.2.2022

Data ukończenia: 29.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane przedsiębiorcy innego niż wnioskodawca

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	14
3.3.2. Liczebność populacji	14
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	20
3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	27
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	31
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39

4.2.1.1.	Badanie Ad Up.....	39
4.2.1.2.	Badanie Heads Up.....	46
4.2.1.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa – UPA versus DUPI.....	55
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	60
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	60
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	65
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	68
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	71
5.3.3.	Ocena walidacji.....	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	78
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	84
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.01.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2943.2021.17.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334,
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen am Rhein
Germany

Wnioskodawca:

AbbVie sp. z o.o.
Postępu 21b
02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.01.2022 r., znak PLR.4500.2943.2021.17.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.01.2022 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie:

- Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334.

Jednocześnie w piśmie zlecającym poinformowano, że 18 stycznia 2022 r. wnioskodawca przesłał aktualizację analiz farmakoeconomicznych dla produktu leczniczego Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu.

Zaktualizowane analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 3 marca 2022 r., znak OT.4231.2.2022.KD.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24 marca 2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] et al. Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Warszawa, 22.12.2021 r.
- [REDACTED] et al. Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza kliniczna, wersja 1.1, Warszawa, 22.12.2021 r.
- [REDACTED] et al. Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Warszawa, 22.12.2021 r.
- [REDACTED] et al. Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, Warszawa, 22.12.2021 r.
- [REDACTED] et al. Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, Warszawa, 22.12.2021 r.

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	Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334
Kod ATC	L04AA44 – leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	upadacytynib
Wnioskowane wskazanie	leczenie chorych na chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry
Dawkowanie	<p>Dorośli</p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla pacjentów z dużym obciążeniem chorobą. Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca. Należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)</p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę u młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.</p> <p>Równoczesne terapie miejscowe</p> <p>Upadacytynib może być stosowany z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Inhibitory kalcineuryny do podawania miejscowego mogą być stosowane na obszarach wrażliwych, takich jak twarz, szyja, okolice między palcami i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia upadacytynibem u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>Ostrzeżenia</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. absolute lymphocyte count, ALC) wynosi $<0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count, ANC) wynosi $<1 \times 10^9$ komórek/l lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi <8 g/dl.</p> <p>Produkt leczniczy RINVOQ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.</p> <p>W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Atopowe zapalenie skóry jest wywoływane przez cytokiny prozapalne (w tym IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN-γ), które przekazują sygnały poprzez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd</p>

Źródło: ChPL Rinvoq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, pierwsze 16.12.2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p> <p>Atopowe zapalenie skóry</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego RINVOQ do obrotu podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z Organem Kompetentnym Państwa Członkowskiego treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, kanały dystrybucji oraz wsze kie inne aspekty programu.</p> <p>Celem programu jest zwiększenie świadomości personelu medycznego i pacjentów dotyczącego ryzyka wystąpienia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym gruźlicy, półpaśca, wad wrodzonych u płodu (ryzyko podczas ciąży), poważnego niepożądanego incydentu sercowego (ang. major adverse cardiac event, MACE) i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) oraz sposobów zarządzania tym ryzykiem.</p> <p>MAH musi zagwarantować, że w każdym Państwie, w którym produkt RINVOQ znajduje się w obrocie, wszyscy przedstawiciele personelu medycznego oraz pacjenci lub ich opiekunowie, którzy zgodnie z przewidywaniami będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt leczniczy RINVOQ, będą mieli dostęp lub otrzymają następujące materiały edukacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego • Kartę ostrzeżeń dla pacjenta • Przewodnik dla lekarza, który powinien zawierać następujące kluczowe elementy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ryzyko wystąpienia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym gruźlica ○ Ryzyko wystąpienia półpaśca ○ Ryzyko wad wrodzonych u płodu ○ Ryzyko wystąpienia MACE ○ Ryzyko VTE <p>Dawka 30 mg upadacynybu w atopowym zapaleniu skóry:</p> <p>Zapisy dotyczące zależnego od dawki upadacynybu wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń i półpaśca, wzrostu stężenia lipidów w osoczu, konieczność poinformowania, że dawka 30 mg nie jest zalecana w niektórych populacjach (pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjenci przyjmujący silne inhibitory CYP3A4). Przypomnienie, że dawka 15 mg jest zalecaną dawką u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.</p> <p>Stosowanie upadacynybu u młodzieży w wieku 12 lat i starszej</p> <p>Przypomnienie, że u młodzieży można rozważyć stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek (tj. przeciw ospie wietrznej, MMR, BCG), w zależności od lokalnych wytycznych. Zapis, aby nie podawać tych szczepionek bezpośrednio przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia upadacynybem. Zapis przypominający o potencjalnym ryzyku zajścia w ciążę oraz o właściwym stosowaniu skutecznej antykoncepcji, a u nastoletnich pacjentek, które nie miały jeszcze pierwszej miesiączki, dotyczący konieczności poinformowania przez nie lub ich opiekunów lekarza, gdy pierwsza miesiączka wystąpi</p>

Źródło: ChPL Rinvoq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia rozumiana jako cząsteczko-wskazanie upadacytynib w umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji. Produkt leczniczy Rinvoq był oceniany w latach 2020-2021 w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 12 lat i powyżej; 2) umiarkowana i ciężka postać atopowego zapalenia skóry u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i spełniają poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> o dyskwalifikacja z lub niepowodzenie fototerapii o u chorych >18 lat <ul style="list-style-type: none"> ▪ niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, a bo ▪ przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo ▪ wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną, 3) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikiem EASI ≥ 16 <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie upadacytynibem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) przeciwwskazania do terapii upadacytynibem zgodne z charakterystyką produktu leczniczego; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża lub laktacja.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami określonymi [poniżej].
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tyg. leczenia rozumiane jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI) oraz 2) nadwrażliwość na lek 3) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 4) spełnienie któregośkolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu 5) ciąża lub laktacja.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Epidemiologia

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Etiologia i patogenez

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Rozpoznanie

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

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

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

Tabela 5. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

Skala	Opis
SCORAD	<p>SCORing Atopic Dermatitis</p> <p>Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów.</p> <p>Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany).</p> <p>Maksymalny wynik wyniósł 103, przy czym wyższe wyniki wskazywały większą ciężkość.</p> <p>Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> łagodne (< 25 punktów); umiarkowane (25–50 punktów); ciężkie (> 50 punktów). <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy.</p>
EASI	<p>Eczema Area and Severity Index</p> <p>Przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Jest zmodyfikowaną wersją wskaźnika PASI służącego do oceny nasilenia łuszczycy. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu.</p> <p>Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%).</p> <p>Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty.</p> <p>W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 - bez zmian, 0,1–1,0 - prawie bez zmian, 1,1–7,0 - łagodne nasilenie, 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie, 21,1–50,0 - duże nasilenie, 50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie
DLQI	<p>Dermatology Life Quality Index</p> <p>Kwestionariusz Dermatology Life Quality Index służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie.</p> <p>Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3-bardzo często).</p> <p>Wskaźnik DLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica dla DLQI wynosi 4.</p>

Rokowanie

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii atopowego zapalenia skóry, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano pacjentów z rozpoznaniem głównym L20 – atopowe zapalenie skóry.

Nie poszerzano wyszukiwania o podkody L20.0 – świerzbiczka skazowa Besniera, L20.8 – inne postaci atopowego zapalenia skóry oraz L20.9 – atopowe zapalenie skóry, nieokreślone z uwagi na fakt iż rozpoznania te nie są właściwe dla analizowanego problemu zdrowotnego.

Kolejnym etapem było dopasowanie danych z bazy refundacji aptecznej LEK, w której zidentyfikowano wszystkie produkty sfinansowane przez NFZ u pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry. Dane zostały również dopasowane do populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (pacjenci >12 roku życia, stosujący wybrane technologie, którzy zostali zdiagnozowani co najmniej dwa razy).

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach.

- Podejściem najmniej wiarygodnym (aczkolwiek wskazanym przez wnioskodawcę) było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L20. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako Metoda I)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atopowym zapaleniem skóry jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ, z rozpoznaniem głównym L20. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (Metoda II)
- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry w stadium umiarkowanym lub ciężkim. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie LEK zadano kryteria dla kodów EAN wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2019). Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji. (Metoda III)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20 w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
styczeń	58 865	59 073	53 381	49 333	46 993	44 389	40 936	34 644	345 330
luty	55 464	58 422	50 732	47 400	43 386	39 929	38 109	38 437	333 777
marzec	58 530	66 658	56 845	55 450	50 641	45 194	35 366	42 173	367 216
kwiecień	61 158	66 385	60 085	49 935	49 823	51 869	34 232	40 016	369 589
maj	60 825	57 900	55 939	53 808	45 765	43 152	29 205	37 100	343 820
czerwiec	55 206	59 878	56 041	46 841	41 587	41 245	32 561	36 503	330 647
lipiec	55 811	55 831	43 772	42 143	38 515	38 324	32 146	-	277 004
sierpień	44 644	49 725	43 922	40 914	37 285	32 280	25 728	-	248 218
wrzesień	44 685	41 389	42 192	34 390	30 969	30 531	26 075	-	224 943
październik	47 527	43 624	39 248	39 609	36 708	33 452	25 946	-	238 390
listopad	43 147	43 804	44 382	43 316	37 276	33 031	28 728	-	246 246
grudzień	49 625	45 671	42 957	38 262	32 586	33 394	33 099	-	249 573
suma	436 157	457 380	415 146	382 419	352 209	335 307	270 794	176 193	2 066 785
dynamika		+4,87%	-9,23%	-7,88%	-7,90%	-4,80%	-19,24%	+10,13%**	
wsp.epi.	1 133,51	1 189,94	1 080,18	995,01	916,94	873,59	707,68	-	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2021 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS¹

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 2 066 785 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry (kod główny L50). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna rozpoznawalność atopowego zapalenia skóry wykazuje ogólny trend spadkowy (436 tys. pacjentów rozpoznanych w 2014 roku w porównaniu z 271 tys. pacjentów rozpoznanych w roku 2020). Wzrost liczebności został odnotowany dla porównania 2015/2014 r/r oraz dla porównania pierwszej połowy 2021/2020 r/r. Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, u których zrealizowano świadczenie związane z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu obserwowano konsekwentny spadek chorobowości z powodu atopowego zapalenia skóry. W 2014 roku odnotowano 1 133,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2020 roku współczynnik był najniższy i wyniósł 707,9 przypadku / 100 000 mieszkańców. U uwagi na połowiczne dane za rok 2021, nie szacowano współczynnika chorobowości.

¹ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem, w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
styczeń	27 351	27 164	24 533	23 007	21 501	20 433	18 022	15 465	150 224
luty	27 550	28 384	25 747	23 789	21 248	19 843	17 952	18 193	157 120
marzec	29 503	32 828	28 622	28 005	24 336	22 397	16 569	20 091	173 485
kwiecień	30 420	33 179	30 216	25 575	24 448	24 064	15 868	18 805	173 602
maj	30 306	30 043	27 551	26 610	22 588	22 212	15 669	17 597	165 337
czerwiec	28 050	30 009	27 792	23 606	20 832	19 066	17 388	15 548	155 300
lipiec	27 070	27 238	22 001	21 376	19 207	19 281	17 263		132 142
sierpień	22 627	23 739	22 332	20 345	17 884	16 234	14 080		117 764
wrzesień	23 986	22 603	22 508	18 843	16 521	16 336	15 057		116 073
październik	25 277	23 663	21 836	20 995	19 465	17 747	14 938		122 351
listopad	22 122	22 853	23 094	22 017	18 510	16 759	15 640		120 663
grudzień	22 436	21 752	20 391	18 162	15 547	15 394	16 281		111 562
suma	117 368	132 475	122 273	113 348	102 762	98 283	83 390	53 019	606 111
dynamika		+12,87%	-7,70%	-7,30%	-9,34%	-4,36%	-15,15%	+4,77%	
wsp.epi.	305,02	344,65	318,15	294,92	267,53	256,06	217,93	-	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2021 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS²

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie 606 111 pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry (kod główny L50), u których takie rozpoznanie postawiono co najmniej dwukrotnie. Wykazano, że łącznie 70,67% pacjentów diagnozowanych z L20, zostało sprawozdanych wyłącznie jeden raz z takim rozpoznaniem. Rozmiar zidentyfikowanej populacji pacjentów diagnozowanych wyłącznie raz, wzbudził wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacunków populacji docelowych przeprowadzonych przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu oraz w sprawach procedowanych uprzednio. Prawdopodobnie taki stan rzeczy może być związany z niską jakością sprawozdawczości w Polsce oraz specyfiką problemu zdrowotnego jakim jest atopowe zapalenie skóry, mogące być mylnie diagnozowane u pacjentów z innymi problemami związanymi z patogenezą alergii.

Analiza danych dla pacjentów diagnozowanych co najmniej dwukrotnie wskazuje na podobny trend zmian, jak w przypadku populacji ogólnej:

- zauważalny jest systematyczny spadek liczby pacjentów diagnozowanych (zmiana ze 117 tys. diagnozowanych w roku 2014 na 83 tys. w roku 2020);
- w roku 2020 również zanotowano istotne uszczuplenie populacji diagnozowanej (-15,15% w porównaniu do roku poprzedniego);

Oszacowano również tak jak dla danych raportowanych zgodnie z metodą pierwszego podejścia współczynnik chorobowości. Po zawężeniu populacji pacjentów współczynnik zmniejszył się do poziomu maksymalnie 344,7 przypadków na 100 000 mieszkańców w roku 2015 oraz 217,9 przypadków odnotowanych dla roku 2020.

² Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
styczeń	2 505	2 814	2 412	2 902	2 845	2 752	2 595	17 596
luty	2 622	3 067	2 701	2 879	2 833	2 738	2 871	18 515
marzec	2 939	3 059	2 856	2 793	3 247	3 017	2 801	19 424
kwiecień	2 881	3 085	2 910	2 827	3 102	3 123	2 358	18 958
maj	2 753	2 877	2 701	2 795	2 913	3 018	2 282	18 149
czerwiec	2 596	3 017	2 806	2 845	2 948	3 039	2 454	18 467
lipiec	2 797	3 050	2 539	2 780	2 843	2 935	2 788	18 425
sierpień	2 425	2 675	2 578	2 829	2 789	2 702	2 450	17 187
wrzesień	2 633	2 731	2 814	2 964	2 714	2 746	2 488	17 799
październik	2 939	2 920	2 926	3 239	3 061	3 203	2 683	19 537
listopad	2 695	2 761	3 022	3 133	2 962	2 941	2 593	18 768
grudzień	2 994	2 987	3 236	3 146	2 921	3 053	2 895	19 779
suma	19 499	20 644	19 948	21 080	21 191	21 534	18 373	125 503
dynamika		+5,87%	-3,37%	+5,67%	+0,53%	+1,62%	-14,68%	
wsp.epi.	50,67	53,71	51,90	54,85	55,17	56,10	48,02	-

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS³

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego określono, że u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią atopowego zapalenia skóry zalecane jest wykorzystanie cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Dane pacjentów z rozpoznaniem L20 z bazy SWIAD, którzy korzystali z refundacji aptecznej zostały przeszukane po kodach EAN produktów refundowanych w danym okresie czasu lub sprawozdanych i sfinansowanych spoza obwieszczenia. Na przestrzeni lat 2014-2020 (baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2020 roku) zidentyfikowano łącznie 125 503 pacjentów, którzy spełniali zadane kryteria.

Analiza dynamiki zmian populacji wykazała odmienny trend w porównaniu do populacji oszacowanej zgodnie z podejściem zaproponowanym jako Metoda I oraz Metoda II. W przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS liczebność populacji od 2014 roku pozostała na podobnym poziomie. Porównania rok do roku wskazują na umiarkowany wzrost do roku 2020, w którym podobnie jak w przypadku populacji oszacowanej z wykorzystaniem innych metod, odnotowano znaczne zmniejszenie liczebności populacji. Największy wzrost odnotowano dla porównania 2015/2014 r/r, kiedy populacja wzrosła o blisko 6%. Drugim pod względem wzrostu populacji było porównanie dla lat 2017/2016 r/r, odnotowano również zbliżony odsetek wzrostu. Dla pozostałych porównań odnotowano niewielkie przyrosty poza porównaniem 2016/2015 oraz 2020/2019, kiedy odnotowano spadki liczebności populacji. Mimo okresu pandemii, liczebność leczonej populacji z umiarkowanym do ciężkiego AZS pozostawała na względnie podobnym poziomie patrząc na poszczególne miesiące sprawozdawcze. Podobnie jak w przypadku poprzednich oszacowań maj 2020 roku był miesiącem z najmniej liczną populacją.

Oszacowano również współczynniki epidemiologiczne chorobowości, które w porównaniu do populacji oszacowanej Metodą I są zdecydowanie niższe. W 2014 odnotowano 51 przypadków/100 000 mieszkańców, z kolei w 2020 roku odnotowano współczynnik na poziomie 48 przypadków.

³ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

Tabela 9. Struktura demograficzna oraz przeżycie w populacji pacjentów oszacowanej według przyjętej Metody III

	żyjący	zmarli	odsetek zgonów	średni wiek*	SD*
2014					
K	10 895	909	7,70%	41,40	23,15
M	6 977	718	9,33%	33,22	23,17
2015					
K	11 708	803	6,42%	41,68	22,73
M	7 386	747	9,19%	35,59	23,94
2016					
K	11 482	670	5,51%	41,74	22,75
M	7 251	545	6,99%	34,33	22,93
2017					
K	12 164	534	4,20%	41,49	22,55
M	7 888	495	5,90%	36,04	22,56
2018					
K	12 303	360	2,84%	41,13	22,99
M	8 142	385	4,52%	35,54	23,33
2019					
K	12 702	241	1,86%	40,77	23,37
M	8 380	211	2,46%	35,72	23,54
2020					
K	10 743	93	0,85%	39,67	23,27
M	7 457	80	1,06%	34,54	23,14

* średni wiek pacjentów wraz z odchyleniem standardowym zostały określone dla wszystkich pacjentów leczonych w danym roku, nie jest to wiek pacjentów, u których odnotowano zgon

Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry sprawozdawani między 2014-2020 rokiem byli w średnim wieku około 40 lat. Zaobserwowano, że średnio o około 5 lat kobiety były starsze od mężczyzn. Pacjenci leczeni w 2014 roku charakteryzowali się średnią wieku 41 lat w przypadku kobiet oraz 33 lat w przypadku mężczyzn. Dla porównania w 2020 roku kobiety średnio miały 40 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 35 lat. W związku z czym można uznać że struktura wiekowa leczonych pacjentów pozostawała podobna, co wzmacnia wnioskowanie o najwyższym stopniu wiarygodności przeprowadzonych oszacowań. Uwagę zwraca fakt, że oszacowane odchylenie standardowe pozostawało na bardzo zbliżonym poziomie zarówno w przypadku wieku kobiet jak i mężczyzn przez wszystkie lata sprawozdawcze w okolicach wartości 23.

Udział płci był wyrównany przez wszystkie lata sprawozdawcze. W 2014 roku udział kobiet wyniósł 60,54%, zbliżony odsetek odnotowano w każdym kolejnym roku. Maksymalny udział kobiet w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS wyniósł 60,92%. Najmniejszy udział odnotowano dla 2020 roku, 58,98%.

Pacjentów zmarłych w danym roku zliczano w następujący sposób → byli to pacjenci, których leczono w 2014 roku, oraz odnotowano zgon w latach następnym, z możliwie najdłuższym okresem obserwacji do końca 2020 roku. W związku z czym przeżycie nie oznacza, że pacjenci zmarli w danym roku, w którym zostali sprawozdani. Odsetek przeżycia pacjentów był zależny od roku sprawozdawczego, dla pacjentów leczonych od 2014 roku odnotowano 92% przeżycia w przypadku kobiet oraz 91% dla mężczyzn. Dla roku 2020 odnotowano roczny odsetek zgonów na porównywalnym poziomie około 1% dla obu płci.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów z populacji oszacowanej Metodą III, u których odnotowano zgon

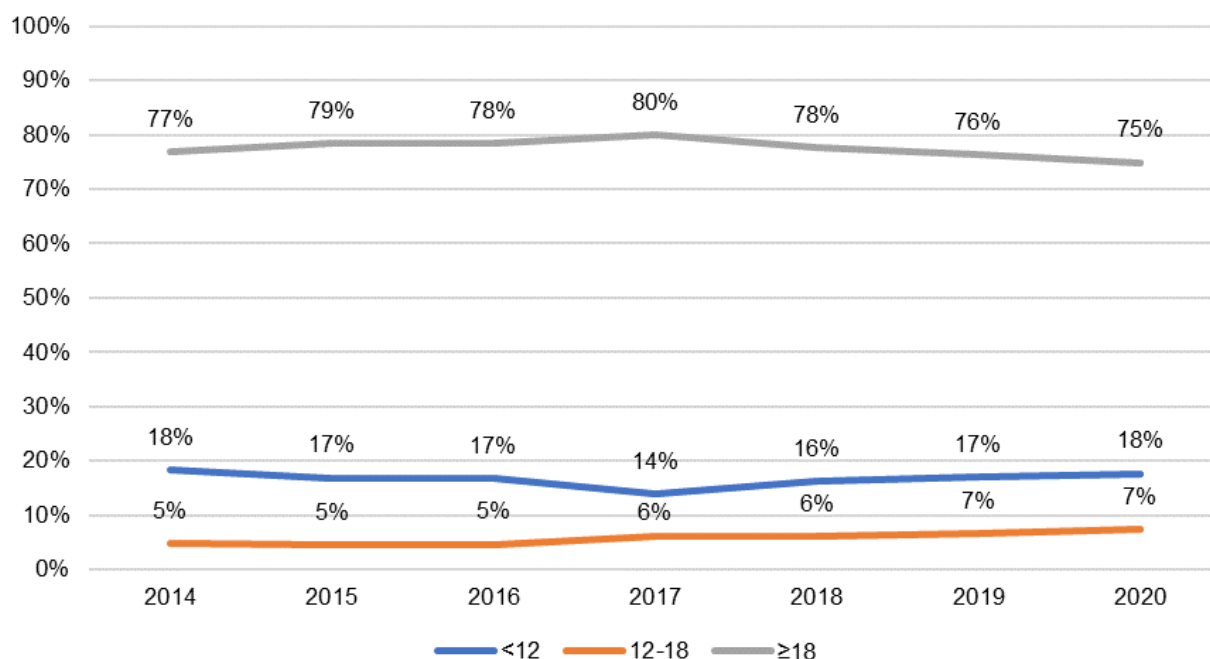
Lata	Liczba pacjentów	Średni wiek	Średni okres obserwacji		Średnia liczba świadczeń
			w dniach	w latach	
2014	1 627	71,17	1 178,01	3,23	4,25
2015	1 550	70,97	1 018,23	2,79	3,59
2016	1 215	73,02	940,16	2,57	2,51
2017	1 028	72,07	851,22	2,33	3,00
2018	746	73,63	754,08	2,06	3,45
2019	452	71,68	704,10	1,93	2,39
2020	172	72,90	541,93	1,48	1,80
Suma	6 790	71,94	950,28	2,60	3,32

Średni wiek pacjenta, który zmarł w trakcie prowadzonej obserwacji po leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS wynosił około 72 lat, przez co nie można jednoznacznie powiązać AZS jako przyczyny zgonu. Od rozpoznania pacjenta do zgonu średnio upływało około 2,5 roku, a diagnoza L20 została postawiona pacjentowi średnio więcej niż trzykrotnie.

Tabela 11. Odsetek pacjentów w grupach wiekowych, w populacji pacjentów wyselekcjonowanych Metodą III

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<12	18,31%	16,91%	16,81%	13,97%	16,26%	17,11%	17,72%
12-18	4,88%	4,56%	4,72%	6,12%	6,12%	6,57%	7,37%
≥18	76,82%	78,53%	78,47%	79,90%	77,62%	76,31%	74,91%

Udział grup wiekowych pozostawał na względnie podobnym poziomie z jedną zauważalną zmianą. Grupa między 12 a 18 rokiem życia zwiększyła swój udział z 4,88% do 7,37%. Grupa młodszych dzieci poniżej 12 roku życia między 2014 a 2017 rokiem zmniejszała swój udział, a następnie od 2018 roku obserwowany jest rokroczny wzrost udziału tej grupy wiekowej wśród pacjentów. Zmiana udziału grupy młodszych dzieci przełożyła się na zmianę udziałów populacji dorosłych, którzy zwiększali swoje udziały do 2017 roku, następnie obserwowany jest spadek udziału tej subpopulacji. W 2020 roku 18% pacjentów było poniżej 12 roku życia, 7% w przedziale 12-18, 75% stanowili pacjenci dorośli. Zmiany udziałów przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 1. Zmiany udziału grup wiekowych pacjentów w populacji z umiarkowanym do ciężkiego AZS**

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Wykorzystanie konkretnych technologii medycznych było punktem wyjścia do oszacowania populacji zgodnie z proponowaną Metodą III. W następnym rozdziale zostaną również przedstawione opcje terapeutyczne refundowane w ramach katalogu świadczeń gwarantowanych, które były wykorzystywane w populacji pacjentów z AZS, jak również innych produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z wytycznymi oraz w oparciu o klasyfikację farmakologiczną, podstawę do kalkulacji stanowili pacjenci, u których po rozpoznaniu atopowego zapalenia skóry finansowano następujące substancje czynne:

- cyklosporynę,
- metotreksat,
- mykofenolan mofetylu,
- azatioprynę,
- doustne glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon),
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus),
- miejscowe glikokortykosteroidy (mometazon).

Produkty lecznicze zawierające cyklosporynę zarejestrowane zostały w leczeniu pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. Ponadto wskazania obejmują profilaktykę oraz leczenie odrzucenia przeszczepu narządów mięsnych lub szpiku, endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy. Dodatkowo wskazania refundacyjne obejmują również wskazania pozarejestrowane takie jak choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem, anemia aplastyczna, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, białaczka z dużych granularnych limfocytów T, wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego, zespół aktywacji makrofagów, zespół hemofagocytowy, małopłytkowość oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny – paliatywnie, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Mając na uwadze powyższe produkty lecznicze zawierające cyklosporynę, stosowane u pacjentów z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry mogły być stosowane w potencjalnie szerszej populacji.

Metotreksat wskazany jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów dorosłych, wielostawowych postaci ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi okazało się nieskuteczne, ciężkiej, odpornej na leczenie, prowadzącej do niesprawności łuszczycy, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy oraz ciężkiej łuszczycy stawowej. Warunki refundacyjne obejmują również choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry nie została do końca wyjaśniona, pojawiają się doniesienia wskazujące, że może być to choroba związana z autoimmunizacją, w związku z czym zostały spełnione przesłanki refundacji we wskazaniu cięższej postaci AZS, jednak podobnie jak w przypadku cyklosporyny nie jest to produkt specyficzny w leczeniu AZS.

Rejestracja mykofenolanu mofetylu obejmuje stosowanie w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby. Objęte refundacją są również steroidozależny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, steroidooporny zespół nerczycowy, nefropatia IgA, choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności, cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego. Pomimo licznych, wysokiej jakości dowodów na skuteczność mykofenolanu mofetylu w leczeniu atopowego zapalenia skóry, żaden z produktów nie poszerzył wskazań rejestracyjnych w tym zakresie. W polskim systemie refundacyjnym również nie ma objętego refundacją żadnego pokrewnego do AZS wskazania, mimo to pacjenci z analizowanej populacji korzystali z tych produktów.

Wskazania dla azatiopryny obejmują wydłużanie czasu przeżycia przeszczepionych narządów, leczenie umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit, w skojarzeniu z kortykosteroidami w ciężkim reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu, zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym, autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, guzikowym zapaleniu tętnic, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej oraz przewlekłej odpornej samoistnej plamicy małopłytkowej. W ramach wskazań off-label finansowane jest również nieswoiste zapalenie jelit, nefropatia IgA, zapalenie naczyń u dzieci, choroby autoimmunizacyjne, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, sarkoidoza, zapalenie płuc w innych przypadkach, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc, ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL. Azatiopryna również nie jest substancją specyficzną dla leczenia AZS.

Glikokortykosteroidy doustne zarejestrowane zostały w wielu wskazaniach. Wskazania obejmujące choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia obejmują: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, chorobę posurowiczą, reakcje nadwrażliwości na leki oraz całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. W związku z czym są to produkty wysoce niespecyficzne w identyfikacji pacjentów.

Takrolimus w postaci maści do stosowania miejscowego wskazany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz w celu zapobiegania nawrotom i przedłużeniu okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). Maści zawierające takrolimus nie znajdują się na obwieszczeniu jednak mogą być finansowane jako leki recepturowe. Takrolimus w maściach jest jedyną specyficzną technologią medyczną do stosowania wyłącznie w stanach związanych z atopowym zapaleniem skóry.

Furoinian mometazonu do stosowania zewnętrznego w postaci maści jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. W związku z czym nie jest specyficzny wyłącznie dla AZS.

Tabela 12. Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w Polsce

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	suma
CYK	766	828	834	828	861	750	726	3 891
	3,93%	4,01%	4,18%	3,93%	4,06%	3,48%	3,95%	3,10%
MMF	75	103	91	101	85	87	80	527
	0,38%	0,50%	0,46%	0,48%	0,40%	0,40%	0,44%	0,42%
MTX	433	677	761	729	708	755	540	4 137
	2,22%	3,28%	3,81%	3,46%	3,34%	3,51%	2,94%	3,30%
AZA	200	218	194	176	197	152	113	1 097
	1,03%	1,06%	0,97%	0,83%	0,93%	0,71%	0,62%	0,87%
TKR	62	87	79	78	75	78	49	411
	0,32%	0,42%	0,40%	0,37%	0,35%	0,36%	0,27%	0,33%
MOM	155	159	10 102	21 080	21 191	21 534	18 373	109 861
	0,79%	0,77%	50,64%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	87,54%
GKS	18 616	19 585	17 961	16 318	15 892	14 681	10 770	102 779
	95,47%	94,87%	90,04%	77,41%	74,99%	68,18%	58,62%	81,89%
PRZON*	11 611	11 754	10 915	8 994	8 754	8 435	5 980	61 107
	62,37%	60,02%	60,77%	55,12%	55,08%	57,46%	55,52%	59,45%
PRZOLON*	217	211	205	242	222	220	220	1 479
	1,17%	1,08%	1,14%	1,48%	1,40%	1,50%	2,04%	1,44%
MPRZOLON*	7 475	8 339	7 551	7 742	7 550	6 609	5 052	45 729
	40,15%	42,58%	42,04%	47,44%	47,51%	45,02%	46,91%	44,49%
suma	19 499	20 644	19 948	21 080	21 191	21 534	18 373	125 503

* odsetki udziału PRZON, PRZOLON oraz MPRZOLON odnoszą się do populacji pacjentów korzystających z refundacji GKS

CYK – cyklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; MTX – metotreksat; AZA – azatiopryna; TKR – takrolimus; MOM – furoinian mometazonu; GKS – doustne glikokortykosteroidy; PRZON – prednizon; PRZOLON – prednizolon; MPRZOLON – metyloprednizolon

Analiza danych wykazała, że leczenie pacjentów z stopowym zapaleniem skóry w umiarkowanym do ciężkiego stadium zaawansowania, w przypadku zidentyfikowanych przez analityków Agencji pacjentów w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej, odbywa się w większości przypadków zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi oraz dokumentami z wytycznymi.

Zauważalne były dwa główne kierunki zmian:

- mniejsze odsetki odnotowywane dla stosowania glikokortykosteroidów,
- udział mometazonu wzrósł z niespełna 1% w 2014 roku do 100% od 2017 roku.

Patrząc na kolumnę populacji sumowanej w ciągu 7 lat obserwacji najwięcej pacjentów skorzystało z refundacji mometazonu – 88%, w dalszej kolejności plasowały się glikokortykosteroidy – 82%, metotreksat i cyklosporyna po około 3% nieznaczne udziały nieprzekraczające jednego procenta odnotowano dla azatiopryny, mykofenolanu oraz takrolimusu. W grupie glikokortykosteroidów największy udział osiągnął prednizon stosowany przez 59% pacjentów. Metylprednizolon wykorzystywano u 44% pacjentów z kolei prednizolon klasyczny był wykorzystywany w leczeniu blisko 1,5% pacjentów.

Fototerapia w słowniku świadczeń NFZ określana jest jako naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym i/lub ultrafioletowym – miejscowe. Nie było to często finansowane świadczenie w analizowanej populacji pacjentów, mimo że jest to opcja powszechnie zalecana u pacjentów z AZS. Łącznie przez wszystkie lata sprawozdawcze zidentyfikowano 54 pacjentów korzystających z fototerapii. Najwięcej pacjentów zostało rozliczonych w 2015 oraz 2017 roku, kiedy z refundacji korzystało 14 pacjentów. W latach 2014, 2016 i 2019 zidentyfikowano po 8 pacjentów, w 2018 roku 5 pacjentów, 1 w 2020 r. oraz 2 w 2021.

3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Raportowane wartości w refundacji aptecznej są zbliżone do cen z obwieszczenia MZ, jednak z uwagi na refundację produktów spoza obwieszczenia, w przypadku takrolimusu w maści jest to kwota sprawozdana przez aptekę. Analiza obciążenia została przeprowadzona w perspektywie płatnika publicznego, poprzez określenie łącznej kwoty refundacji u pacjentów (bez uwzględnienia dopłaty pacjentów).

Tabela 13. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS

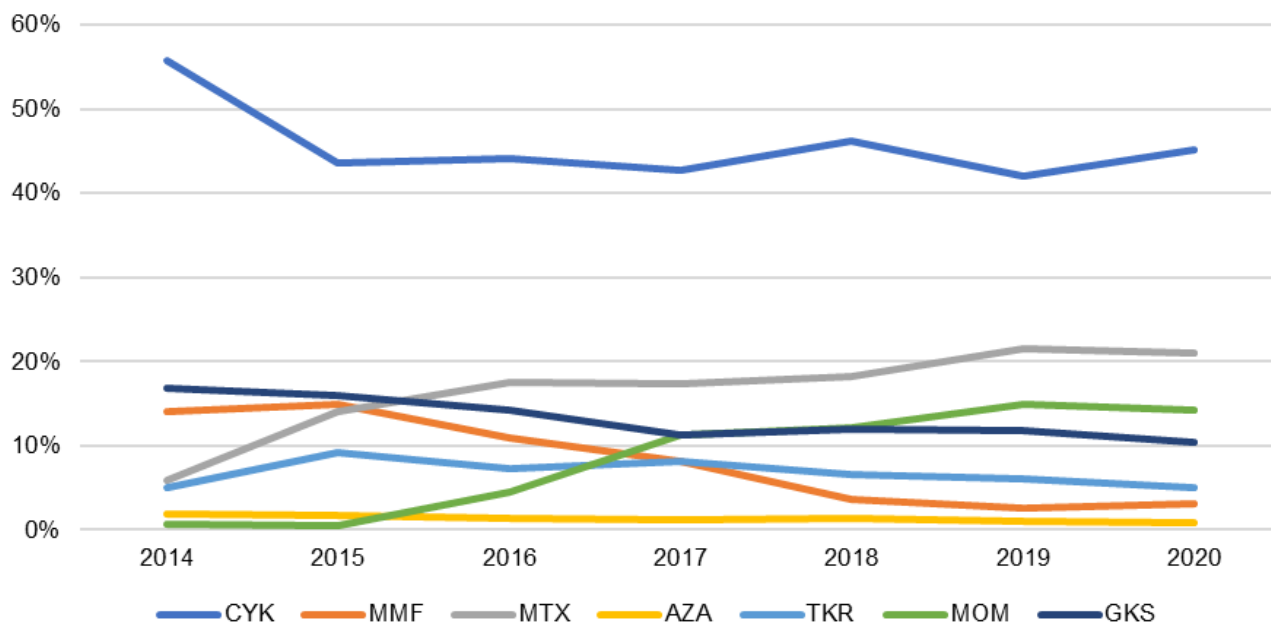
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	suma
CYK	1 130 467,96	1 106 457,38	1 185 153,56	1 286 358,72	1 307 911,76	1 125 603,68	1 120 956,94	8 262 910,00
	55,68%	43,55%	44,16%	42,77%	46,16%	42,07%	45,23%	45,28%
MMF	285 058,20	380 863,35	292 611,13	244 513,68	100 967,95	70 165,64	75 684,65	1 449 864,60
	14,04%	14,99%	10,90%	8,13%	3,56%	2,62%	3,05%	7,94%
MTX	121 199,25	356 407,39	471 252,37	521 603,37	517 857,80	578 143,25	521 805,05	3 088 268,48
	5,97%	14,03%	17,56%	17,34%	18,28%	21,61%	21,06%	16,92%
AZA	39 138,36	45 763,23	37 613,58	35 561,36	39 544,12	25 378,15	22 780,04	245 778,84
	1,93%	1,80%	1,40%	1,18%	1,40%	0,95%	0,92%	1,35%
TKR	100 564,66	235 346,77	193 366,47	242 568,34	186 143,19	161 637,59	125 084,36	1 244 711,38
	4,95%	9,26%	7,20%	8,07%	6,57%	6,04%	5,05%	6,82%
MOM	13 596,20	11 751,34	121 521,74	337 188,93	343 557,13	399 704,45	353 891,67	1 581 211,46
	0,67%	0,46%	4,53%	11,21%	12,12%	14,94%	14,28%	8,66%
GKS	340 093,91	404 084,97	382 367,16	339 589,95	337 668,69	315 090,15	257 890,50	2 376 785,33
	16,75%	15,90%	14,25%	11,29%	11,92%	11,78%	10,41%	13,02%
PRN	171 772,48	210 167,39	211 728,11	164 846,13	169 356,41	172 347,34	138 909,26	1 239 127,12
PRLN	5 275,89	6 668,37	6 636,07	7 551,61	5 082,87	3 571,45	3 111,50	37 897,76
MPR	163 045,54	187 249,21	164 002,98	167 192,21	163 229,41	139 171,36	115 869,74	1 099 760,45
suma	2 030 118,54	2 540 674,43	2 683 886,01	3 007 384,35	2 833 650,64	2 675 722,91	2 478 093,21	18 249 530,09
l.pts.	19 499	20 644	19 948	21 080	21 191	21 534	18 373	125 503
śr./pts.	104,11 zł	123,07 zł	134,54 zł	142,67 zł	133,72 zł	124,26 zł	134,88 zł	145,41 zł

CYK – cyklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; MTX – metotreksat; AZA – azatiopryna; TKR – takrolimus; MOM – furoinian mometazonu; GKS – doustne glikokortykosteroidy; PRN – prednizon; PRLN – prednizolon; MPR – metyloprednizolon

l.pts. – liczba pacjentów leczonych z powodu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry

śr./pts. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

Pomimo zastosowania średnio u około 3% pacjentów cyklosporyny, była to opcja terapeutyczna generująca największe obciążenie dla budżetu płatnika publicznego. W 2014 roku z udziałem na poziomie 56%, który następnie zmniejszył się i pozostał na zbliżonym poziomie około 45%. Znacznie zmniejszył się udział kosztu mykofenolanu mofetylu w refundacji, pomimo utrzymywania się dość stabilnego udziału w leczeniu pacjentów. Z kolei w przypadku metotreksat odnotowano znaczne zwiększenie udziałów w refundacji z niespełna 6% w 2014 r. do prawie 22% w roku 2019. Zmiana udziału poszczególnych technologii w refundacji została przedstawiona na poniższym wykresie.



Rysunek 2. Zmiany udziału technologii lekowych w refundacji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS

Najczęściej realizowanymi świadczeniami, które zostały rozliczone u pacjentów były porada lekarska udzielona w miejscu udzielania świadczeń (wymagane rozpoznanie wg kodu klasyfikacji ICD-10, porada finansowana w ramach kapitacji) oraz porada lekarska diagn-terap., w miejscu udzielania świadczeń, z innych przyczyn niż cukrzyca i/lub choroba układu krążenia, które rozliczono u niemal w wszystkich pacjentów, a z uwagi na sposób finansowania jakim jest stawka kapitacyjna, dla NFZ były to pozycje bez kosztowe.

Tabela 14. Refundacja świadczeń nielekowych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS

Rok sprawozdawczy	Liczba pacjentów	Wartość refundacji udzielonych świadczeń	Średnia wartość/pacjenta
2014	19 499	355 209,28 zł	18,22 zł
2015	20 644	362 524,60 zł	17,56 zł
2016	19 948	414 929,05 zł	20,80 zł
2017	21 080	515 510,40 zł	24,45 zł
2018	21 191	562 601,29 zł	26,55 zł
2019	21 534	568 775,10 zł	26,41 zł
2020	18 373	602 813,40 zł	32,81 zł
Suma	125 503	3 411 746,05 zł	27,18 zł

Średnia wartość refundacji świadczeń nielekowych wzrasta z roku na rok, jednak jest to kwota niska w porównaniu do kosztów generowanych przez refundację produktów leczniczych. Średnio z tytułu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej na pacjenta przypadają 27,18 zł, zawężając oszacowania wyłącznie na rok 2020, kwota ta była większa i wyniosła 32,81 zł. Ogółem u 125,5 tys. pacjentów w ciągu 7 lat z budżetu NFZ na finansowanie świadczeń przeznaczono łącznie 3,4 mln zł.

Wśród świadczeń nielekowych realizowanych u pacjentów z analizowanej grupy, które generowały największe obciążenie w danym okresie czasu (2014-2020) były:

- W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu → 1 425 237,99 zł
- W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu → 627 173,96 zł
- W40 świadczenie pierwszorazowe 1-go typu → 463 936,51 zł
- W41 świadczenie pierwszorazowe 2-go typu → 223 858,25 zł
- W14 świadczenie specjalistyczne 4-go typu → 171 659,21 zł
- W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu → 118 904,34 zł
- W42 świadczenie pierwszorazowe 3-go typu → 100 755,59 zł

Poza analizą wyselekcjonowanych pacjentów z prawdopodobnie umiarkowaną oraz ciężką postacią atopowego zapalenia skóry analitycy Agencji uznali za zasadne przeprowadzenie analiz wykorzystania zasobów w populacji najszerszej (identyfikowanej Metodą I). Poniższe zestawienia obejmują przede wszystkim analizę refundacji aptecznej, z uwagi na fakt, że u pacjentów z rozpoznaniem L20 nie realizowano wysokospecjalistycznych procedur, nie sprawozdano udziału pacjentów w ramach jakiegokolwiek z programów lekowych, nie zidentyfikowano również substancji rozliczonych u tych pacjentów z katalogu chemioterapii.

Tabela 15. Refundacja leków recepturowych u pacjentów z rozpoznaniem głównym L20 w podziale na lata

Lata	Liczba pacjentów	Suma ilość	śr. Rx/pts.	Suma refundacja	śr./pts.
2014	135 127	422 806	3,13	19 497 163,85 zł	144,29 zł
2015	140 131	450 627	3,22	23 091 490,61 zł	164,79 zł
2016	126 055	419 353	3,33	26 390 721,55 zł	209,36 zł
2017	115 119	389 426	3,38	29 563 596,61 zł	256,81 zł
2018	102 419	348 992	3,41	30 234 858,87 zł	295,21 zł
2019	95 134	311 800	3,28	32 427 901,57 zł	340,87 zł
2020	66 976	235 916	3,52	28 979 058,58 zł	432,68 zł
Suma końcowa	605 802	2 578 919	4,26	190 184 791,64 zł	313,94 zł

śr. Rx/pts. – średnia ilość zrealizowanych recept na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

śr./pts. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

Łącznie w ciągu 7 lat zrealizowano 2,6 mln receptur u 606 tys. pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Największa liczba pacjentów korzystających z Uwagę zwraca wielkość refundacji poniesiona przez płatnika publicznego z tytułu finansowania leków recepturowych w aptekach. Mając na uwadze, że leczenie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS średnio kosztowało 134,88 zł, finansowanie świadczeń wyniosło 27,18 zł, średnia wielkość refundacji z tytułu receptur w populacji ogólnej jest znacznie wyższa i wyniosła 313,94 zł. Ponadto średnia wartość refundacji wykazuje trend wzrostowy.

Analiza wykazała że zmniejsza się liczba pacjentów korzystających z receptur przy zachowaniu średniej rocznej na względnie stałym poziomie powyżej trzech recept na pacjenta rocznie. Z uwagi na wielkość próbki danych oraz niejednorodność sprawozdawczą składu receptur odstąpiono od szczegółowej analizy, jednak z uwagi na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, prawdopodobnie receptury dotyczyły sporządzenia maści do stosowania zewnętrznego.

Tabela 16. Refundacja mieszanek hipoalergicznycch u pacjentów z rozpoznaniem głównym L20 w podziale na lata

Lata	Liczba pacjentów	Suma ilość	śr. Rx/pts.	Suma refundacja	śr./pts.
2014	38 169	1 434 687	37,59	43 661 756,19 zł	1 143,91 zł
2015	36 864	1 374 822	37,29	47 788 623,72 zł	1 296,35 zł
2016	35 065	1 410 804	40,23	52 530 272,02 zł	1 498,08 zł
2017	34 604	1 457 581	42,12	56 726 646,35 zł	1 639,31 zł
2018	31 717	1 389 118	43,80	57 936 817,52 zł	1 826,68 zł
2019	28 124	1 269 829	45,15	55 746 854,93 zł	1 982,18 zł
2020	22 065	1 021 543	46,30	42 073 052,84 zł	1 906,78 zł
Suma końcowa	171 885	9 358 384	54,45	356 464 023,57 zł	2 073,85 zł

śr. Rx/pts. – średnia ilość zrealizowanych recept na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

śr./pts. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

Mając na uwadze, że atopowemu zapaleniu skóry często towarzyszy alergia pokarmowa, przeprowadzono analizę kodów EAN wskazujących na produkty lecznicze stosowane w diecie eliminacyjnej. Wybrano kody, z których korzystała największa liczba pacjentów, przez co łączna suma refundacji była najbardziej znacząca. Analiza wykazała, że refundacja mieszanek hipoalergicznycch generowała największe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku wykorzystania zasobów aptecznych na rzecz pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, niezależnie od stadium zaawansowania.

Łącznie przez 7 lat obserwacji (2014-2020) rozliczono 9,4 mln opakowań u 172 tys. pacjentów. Całkowita kwota refundacji rocznie przekracza 40 mln zł, w analizowanym okresie poniesiono wydatek 356 mln zł. Rocznie na pacjenta przypadało około 40 opakowań. Średnia kwota refundacji w populacji ogólnej wyniosła 2 073,85 zł.

Tabela 17. Refundacja produktów leczniczych do stosowania we współistniejącej z AZS astmie oskrzelowej u pacjentów z rozpoznaniem głównym L20 w podziale na lata

Lata	Liczba pacjentów	Suma ilość	śr. Rx/pts.	Suma refundacja	śr./pts.
2014	71 620	173 998	2,43	9 457 268,13 zł	132,05 zł
2015	71 500	169 301	2,37	8 719 739,49 zł	121,95 zł
2016	69 234	165 482	2,39	8 420 486,14 zł	121,62 zł
2017	66 416	157 922	2,38	7 915 628,30 zł	119,18 zł
2018	57 734	132 103	2,29	6 659 958,21 zł	115,36 zł
2019	59 173	135 951	2,30	6 654 662,32 zł	112,46 zł
2020	40 819	93 540	2,29	4 408 149,89 zł	107,99 zł
Suma końcowa	349 944	1 028 295	2,94	52 235 892,48 zł	149,27 zł

śr. Rx/pts. – średnia ilość zrealizowanych recept na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

śr./pts. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

Stan atopii związany jest również ze współistnieniem astmy oskrzelowej, w związku z czym przeprowadzono selekcję kodów EAN wskazujących na produkty lecznicze wskazane w leczeniu astmy oskrzelowej. Wśród kodów generujących największe obciążenie zidentyfikowano łącznie 9 produktów. Były to:

- wziewne kortykosteroidy – produkty jednoskładnikowe – postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach, do stosowania we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli oraz
- wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach do stosowania w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego.

Łącznie przez 7 lat obserwacji (2014-2020) rozliczono ponad milion opakowań u 350 tys. pacjentów. Całkowita kwota refundacji średnio rocznie przekraczała 7 mln zł, w analizowanym okresie poniesiono wydatek 52 mln zł. Rocznie na pacjenta przypadało około 2 opakowań, z tym że liczba DDD w analizowanych produktach była znacznie zróżnicowana. Średnia kwota refundacji w populacji ogólnej wyniosła 149,27 zł.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Tabela 18. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. Irena Walecka-Herniczek			
40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS 3 tys. chorych z ciężkim zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat 10 tys. chorych z umiarkowanym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat	brak danych	1-2% (250-450) chorych dorosłych z ciężkim AZS do 1% (500-750) chorych dorosłych z umiarkowanym AZS 1% chorych z umiarkowanym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat 3% chorych z ciężkim zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat	brak rejestru danych dane szacunkowe na podstawie epidemiologii
dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek			
ok. 800 tys. (500 tys. dzieci i 300 tys. dorosłych)	brak danych	200-300	dane Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Komentarz:

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, że z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry może być obecnie w Polsce od 140 tys. do 800 tys. chorych. Jeden z ekspertów wskazał ponadto że około 10% chorych może być w kategorii wiekowej między 12. a 17. rokiem życia.

Należy wskazać że zgodnie z wynikami przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, z rozpoznaniem atopowe zapalenie skóry może żyć między 600 tys. (oszacowanie Metodą II) a nawet 2 mln (oszacowanie Metodą I) pacjentów. Zawężając oszacowania na pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką zgodnie z Metodą III w Polsce może żyć około 120 tys. pacjentów odpowiadających zadanym kryteriom. W badaniu wykazano również, że pacjenci między 12-17 rokiem życia stanowili ogółem około 7% populacji.

Mając na uwadze powyższe należy uznać, szacunki ekspertów za wiarygodne, przy czym liczba wskazana przez dr hab. Owczarczyk-Saczonek jest bliższa ogólnej liczbie pacjentów z AZS. Szacunki dr hab. Waleckiej-Herniczek są zbieżne z analizami analityków Agencji w zakresie analizowanego wskazania.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

oraz strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) — <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) — <https://www.ptderm.pl/>;
- European Dermatology Forum (EDF) — <https://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) — <https://www.eadv.org/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) — <https://www.bad.org.uk/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) — <https://www.aad.org/>;
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) — <https://www.aaaai.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.03.2022 r. W jego wyniku odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia AZS (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020, AWMF 2021, NICE 2020, ETFAD/EADV 2020, SIDeMaST 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020 (Polska)	<p>Zalecana terapia AZS zależy od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie AZS [SCORAD > 50] <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; cyklosporyna A (CyA); dupilumab; metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF); azatiopryna (AZA); doustne glikokortykosteroidy (maksymalnie przez 7 dni); • Umiarkowane AZS [SCORAD 25–50] <ul style="list-style-type: none"> ○ mokre opatrunki; klimatoterapia; interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli); terapia proaktywna; • Łagodne AZS [SCORAD < 25] <ul style="list-style-type: none"> ○ antyseptyki; miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - takrolimus i pimekrolimus; miejscowe GKS; <p>Terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa; • unikanie klinicznie istotnych alergenów; • edukacja <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CyA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i ty ko w ciężkich przypadkach. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Stosowanie dupilumabu zaleca się pacjentom od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Doustne glikokortykosteroidy dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. Metotreksat jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Azatiopryna jest stosowana <i>off-label</i> w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (<i>off-label</i>) u dzieci. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. Mykofenolan mofetylu może być stosowany (<i>off-label</i>) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. <p>Aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak: lebr kizumab, tralokinumab, nemolizumab, fezakinumab, etokimab, tezepelumab oraz agonistów i antagonistów małych cząsteczek, w tym abrocytyn b, baricytyn b, upadacytynib, tofacytynib, ruksolitynib, delgocytynib, cerdulatynib i gusacytynib.</p> <p>Przedstawione wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów.</p>
AWMF 2021 (Niemcy)	<p>w terapii AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub AZS, które nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową AWMF rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem <i>off-label</i>, w tym metotreksatem, alitretynoiną, azatiopryną i mykofenolanem mofetylu); terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. <p>umiarkowane AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy (TCS) o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwświądowych i antyseptycznych. <p>łagodne AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy o mniejszej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwświądowych i antyseptycznych. <p>sucha skóra:</p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowe leczenie podstawowe; unikanie lub redukcja czynników wyzwalających.
NICE 2020/2021 Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> miejscowe kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu w przypadku nawrotów AZS. Schematy leczenia steroidami do stosowania miejscowego różnią się w zależności od ciężkości choroby, przy czym zaleca się stosowanie produktów o najłagodniejszej mocy, w celu zminimalizowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych; emolienty stosuje się razem z miejscowymi kortykosteroidami; miejscowy takrolimus jest zalecany jako opcja leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy, gdy istnieje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnej atrofii skóry; pimekrolimus jest zalecany jako opcja drugiego rzutu w leczeniu umiarkowanego AZS na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy i istnieje poważne ryzyko istotnych zdarzeń niepożądanych wynikających z dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry; baricytyn b jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, tylko jeśli: choroba nie zareagowała na ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie, a producent dostarczy go zgodnie z umową handlową;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> dupilumab jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych tylko wtedy, gdy: choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane; alitretynoina jest zalecana, jako opcja leczenia u dorosłych z przewlekłym AZS rąk o ciężkim stopniu nasilenia, które nie zareagowało na silne miejscowe kortykosteroidy, jeśli występuje: choroba o ciężkim nasileniu, zgodnie z definicją PGA i wyn kiem DLQI ≥ 15; leczenie systemowe umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu.
ETFAD/EADV 2020 (Europa)	<p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja; krótkie leczenie cyklosporyną A; dupilumab; krótkie leczenie doustnymi GKS; dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; PUVA; Dzieci <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja; dupilumab; ogólnoustrojowa immunosupresja: cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu. <p>umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli <ul style="list-style-type: none"> terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia. dzieci <ul style="list-style-type: none"> terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi, glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia <p>łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, powlekanie srebrem tekstyli, miejscowy krzaborol <p>terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Ich wybór zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta; miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. bezpieczne w użyciu dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS do długotrwałego leczenia. Zalecane jest stosowanie u dzieci poniżej 2 lat; fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia; ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS; ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu u chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie GKS, TCI i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa; leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CyA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CyA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego; CyA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CyA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i, w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX; • istnieją dowody na to, że Azatiopryna (AZA) jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci; • ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego; • wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne
SIDeMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020 (Włochy)	<p>Rekomendacja dotyczy rozpoznawania i leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u młodzieży.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór terapeutyczny należy zawsze omówić z pacjentem i jego opiekunami; • emolienty należy stosować w odpowiednich ilościach, aby przeciwdziałać uszkodzeniu bariery skórnej; • miejscowe kortykosteroidy (TCS) są podstawą leczenia AZS, zwłaszcza ostrych i zlokalizowanych postaci. Pacjenci pediatryczni są bardziej narażeni na brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza gdy stają się autonomiczni w prowadzeniu terapii. Długotrwałe stosowanie TCS o dużej mocy musi być dokładnie ocenione i monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, narosty poprzeczne i bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry. Z drugiej strony należy zwalczać narastające zjawisko kortykofobii poprzez edukację pacjentów i opiekunów w zakresie prawidłowego stosowania TCS; • miejscowa i ogólnoustrojowa terapia lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczna w niektórych postaciach choroby, w których czynnikiem powodującym chorobę są grzyby, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności terapii TCS i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (TCI); • Stosowanie TCI, najlepiej rozpocząć po przejściu z TCS stosowanego w ostrej fazie. U młodzieży można stosować pimekrolimus 1% lub takrolimus 0,03%; ten ostatni, w stężeniu 0,1%, może być stosowany tylko u osób w wieku ≥ 16 lat. TCI można stosować jako terapię reaktywną lub proaktywną nawet w perspektywie długoterminowej, biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa. Terapia profilaktyczna z zastosowaniem TCI (2 razy w tygodniu) może być przydatna w zwalczaniu nawrotów. • Fototerapia wąskopasmowym UVB lub UVA1 może być stosowana u młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS; jednakże należy unikać długotrwałego leczenia (> 4 miesiące na cykl) ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko rakotwórczości skóry, chociaż obecnie nie jest to poparte dowodami z literatury. Należy zawsze unikać terapii PUVA u nastolatków. • U pacjentów w wieku młodzieńczym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą TCS / TCI, wskazana jest fototerapia w zalecanych granicach czasu lub leczenie systemowe. • Ogólnoustrojowe kortykosteroidy można rozważyć w przypadku krótkotrwałego stosowania oraz w wybranych przypadkach ciężkich zaostrzeń. Nie należy ich stosować w dłuższej perspektywie ze względu na ich skutki uboczne. • Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS w wieku <16 lat. Ponadto, ze względu na potencjalne skutki uboczne, leczenie cyklosporyną wymaga starannego monitorowania kliniczno-laboratoryjnego. • Dupilumab został zarejestrowany dla młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS, kwalifikującej się do leczenia systemowego. Na podstawie doświadczeń zdobytych u dorosłych pacjentów oraz biorąc pod uwagę jego udowodnioną skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, dupilumab można obecnie rozważać u młodzieży jako lek systemowy pierwszego wyboru.

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne / Polskie Towarzystwo Alergologiczne / Polskie Towarzystwo Pediatryczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, CyA – cyklosporyna A, MTX – metotreksat, MMF - mykofenolan mofetylu, AZA – azatiopryna, TCS (ang. topical corticosteroids) – miejscowe kortykosteroidy, TCI (ang. topical calcineurin inhibitors) - miejscowe inhibitory kalcyneuryny, AWMF – (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) - stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech, NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, ETFAD (ang. European Task Force on Atopic Dermatitis) – europejska grupa ekspertów ds. atopowego zapalenia skóry, EADV (ang. European Academy of Dermatology and Venereology) – europejska akademie dermatologii i wenerologii, SIDeMaST- Society of Dermatology and Venereology, ADOI - the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health, AAIITO- the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists, SIAAIC- the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, SIAIP -the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology, SIDAPA - the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology, SIDerP - the Italian Society of Pediatric Dermatology

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom z AZS jako leczenie pierwszego rzutu rekomenduje się zastosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia systemowego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry); glikokortykosteroidy doustne; fototerapię; cyklosporynę A, inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i dupilumab.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano dwie odpowiedzi.

Tabela 20. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii	dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek KW w dz. dermatologii i wenerologii
Leki możliwe do zastosowania	<p>Dorośli</p> <p>Emolienty, mGKS, takrolimus, pimekrolimus, fototerapia, PUVA, CsA, MTX, AZA, MMF, sGKS, dupilimumab</p> <p>Dzieci</p> <p>Emolienty, mGKS, takrolimus, pimekrolimus, fototerapia, CsA, MTX-off-label, dupilimumab</p>	<p>Ciężkie AZS [SCORAD > 50]</p> <p>hospitalizacja; cyklosporyna A (CyA); dupilumab; metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF); azatiopryna (AZA); doustne glikokortykosteroidy (maksymalnie przez 7 dni);</p> <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25–50]</p> <p>mokre opatrunki; klimatoterapia; interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli); terapia proaktywna;</p> <p>Łagodne AZS [SCORAD < 25]</p> <p>antyseptyki; miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - takrolimus i pimekrolimus; miejscowe GKS;</p> <p>Terapia podstawowa</p> <p>terapia emolientowa; unikanie klinicznie istotnych alergenów; edukacja</p> <p>Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the PTD, PTA, PTP, and PTMR. Part I. Prophylaxis, topical treatment, and phototherapy. <i>Lekarz POZ.</i> 2019;5(5):335-348</p>
Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	Emolienty, mGKS, takrolimus, pimekrolimus, fototerapia, PUVA, CsA, dupilimumab	j.w.
Leki stosowane aktualnie w Polsce	wszystkie j.w.	j.w.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Leczenie miejscowe (emolienty i mGKS) charakteryzuje się stosunkowo niską skutecznością i w przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS są terapią wspomagającą.</p> <p>Doustne GKS są stosowane krótkookresowo, głównie u chorych dorosłych w przypadku ciężkich, ostrych zaostrzeń AZS.</p> <p>CsA może być stosowana krótkotrwale oraz może powodować poważne działania niepożądane.</p> <p>Kryteria programu lekowego dotyczące osób dorosłych poprzez wymóg stosowania CsA w sposób zbyt restrykcyjny ograniczają populację chorych kwalifikujących się zarówno do leczenia dupilumabem jak i upadacetynibem</p>	<p>Mało ośrodków w Polsce dysponuje programem wykorzystującym dupilumab (B.124 Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia). Mimo, że program został ogłoszony 1 listopada 2021, nadal nie wszystkie ośrodki mają możliwość leczenia (trwają konkursy). Ponadto jest to lek w formie iniekcji, część pacjentów nie preferuje takiej formy leczenia. Często daje powikłania w zakresie narządu wzroku i brak jest alternatywy skutecznego leczenia.</p> <p>Leczenie klasyczne oprócz cyklosporyny jest mało skuteczne, a odstawienie szybko prowadzi do nawrotu objawów. Zaleca się podawanie cyklosporyny w cyklach trwających średnio 12 tygodni, a w praktyce po odstawieniu pacjent szybko musi być kwalifikowany ponownie do terapii. Jednak zapisy w ChPL i rekomendacje PTD podają, że czas leczenia CyA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Natomiast AZS jest chorobą przewlekłą</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2021 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 12) finansowane ze środków publicznych w Polsce oraz aktywnie stosowane we wnioskowanej populacji są produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy doustne i miejscowe. Z uwagi na ujęcie produktów w zbiorczej kategorii BSC w analizach wnioskodawcy nie przedstawiano szczegółowo zakresu cenowego oraz oferty produktowej dostępnej w aptece na receptę. W tabeli przedstawiono cenę dupilumabu.

Tabela 21. Charakterystyka refundacyjna produktu leczniczego Dupixent

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 22. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC dupilumab	U pacjentów dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny). Leczenie to stosuje się w połączeniu z terapią emolientową. Jest to podejście zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. U pacjentów dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab, który jest nową opcją finansową w ramach programu lekowego. Lek ten jest finansowany u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cyklosporyną oraz u których stwierdzono niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej. Dupilumab nie jest obecnie finansowany w populacji poniżej 18 r.ż.	wybór zasadny

Wnioskodawca jako BSC wskazuje leczenie miejscowe z wykorzystaniem emolientów (stosowane jednocześnie z glikokortykosteroidami/inhibitorami kalcyneuryny); glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego (furoinian mometazonu) oraz inhibitory kalcyneuryny: takrolimus i pimekrolimus. W leczeniu systemowym leczenie przeciwdrobnoustrojowe; leki antyhistaminowe; doustne glikokortykosteroidy; cyklosporyna A; fototerapia oraz inne terapie: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu.

Należy jednak wskazać, że w rozdziale 4.2 APD wnioskodawcy jako obecnie finansowane technologie wskazano kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym (hydrokortyzon, klobetazol, flutikazon, mometazon, betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon), leki przeciwhistaminowe (dichlorowodorek cetyryzyny, cetyryzyna, dichlorowodorek lewocetyryzyny i loratadyna), cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego), azatiopryna oraz metotreksat i dupilumab w ramach programu lekowego. Mając na uwadze powyższe wnioskodawca w sposób niespójny opisuje BSC. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględni leków przeciwhistaminowych w parametrach kosztowych analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 23. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy od 12 r.ż. z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniu skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.	Niezgodna z kryteriami włączenia	Prawidłowo zdefiniowana populacja docelowa
Interwencja	Upadacetyn b w dawce 15 mg na dobę lub 30 mg na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania zgodne z ChPL Rinvoq.	Inne niż wymienione	Interwencja wybrana prawidłowo
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab.. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączone będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	Inne niż wymienione	Komparatory wybrane prawidłowo
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby oceniano za pomocą następujących skali np: EASI; IGA; NRS; SCORAD; POEM; stosowanie kortykosteroidów; stosowanie terapii ratunkowych; jakość życia; profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Prawidłowe założenia

Dodatkowo, po zakończeniu przeszukiwania baz głównych, wnioskodawca wykonał przeszukiwania na stronie EMA zgodnie z wyżej przedstawioną strategią, poszukując punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, nieocenianych w innych publikacjach do badania lub ocenianych dla dłuższego okresu obserwacji, a także dodatkowych wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych uprzednio poprzez wyszukiwanie w bazach głównych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Jako datę wyszukiwania w głównych bazach podano 1.09.2021 r. zaś w bazach dodatkowych 27.09.2021 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 28 marca 2022 r. W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, Rising Up, oceniające bezpieczeństwo upadacytynibu stosowanego w skojarzeniu z miejscowym glikokortykosteroidem u japońskich pacjentów w wieku 12-75 lat z AZS o stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Skrótowy opis badania znajduje się w rozdziale 4.2.2.1 *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*.

Dodatkowo, analitycy Agencji odnaleźli 3 prace wtórne: list do redakcji Qiu 2021, Pereyra-Rodriguez 2021 oraz Nusbaum 2021. Odstąpiono od ich opisu w niniejszej AWA z uwagi na porównania z nier refundowanymi komparatorami (Pereyra-Rodriguez 2021, Nusbaum 2021) lub brak porównania z komparatorem i niską wiarygodność (list do redakcji Qiu 2021).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne. Celem badania Ad Up było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg podawanego w skojarzeniu z terapią wspomagającą (miejscowe stosowanie łagodnego emolientu) z placebo w skojarzeniu z terapią wspomagającą.

Celem badania Heads Up było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu podawanego w postaci tabletek w dawce 30 mg z dupilimumabem w dawce 300 mg podawanym we wstrzyknięciu podskórnym.

Do analizy wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych: Siegels 2021, Silverberg 2021, Nusbaum 2020, Kerschbaumer 2020 oraz Montilla 2019. Ich charakterystykę można odnaleźć w AKL wnioskodawcy na stronach 236-240. W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania ich wyników, z uwagi na porównania

z nier refundowanymi w Polsce komparatorami (Silverberg 2021, Kerschbaumer 2020 oraz Montilla 2019) oraz porównania pomiędzy poszczególnymi dawkami upadacytynibu (Siegels 2021 oraz Nusbaum 2020).

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki dwóch randomizowanych badań Measure Up 1 oraz Measure Up 2, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu w dawce 15 mg, 30 mg i placebo. W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia charakterystyki oraz wyników badań Measure Up 1 oraz Measure Up 2 z powodu braku porównania z aktywnym komparatorem.

Charakterystyka badań Measure Up 1 oraz Measure Up 2 znajduje się w AKL wnioskodawcy na stronach 33-34 oraz 252-257, zaś wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z ww. badań opisano w AKL wnioskodawcy na stronach 205-231. Szczegółowa charakterystyka badań Ad Up oraz Heads Up znajduje się poniżej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 24. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ad Up <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 171 (22 kraje z regionu Azji i Pacyfiku, Europy, Bliskiego Wschodu, Ameryki Północnej i Oceanii)</p> <p>Liczba ramion: 3</p> <p>Randomizacja: Chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA AD (3 lub 4), regionu geograficznego (USA, Puerto Rico, Kanada lub Japonia lub Chiny lub pozostałe regiony) oraz wieku (młodzież lub dorośli).</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA+BSC: upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg stosowany doustnie, raz dziennie + kortykosteroidy stosowane miejscowo (wybór kortykosteroidu wg uznania badacza). PLC+BSC: placebo + kortykosteroidy stosowane miejscowo (wybór kortykosteroidu wg uznania badacza). Leczenie wspomagające: od wizyty przesiewowej, wymagane jest stosowanie dwa razy dziennie niezawierającego dodatków, łagodnego emolientu przez co najmniej 7 dni przed początkiem badania oraz w trakcie badania do 52. tygodnia. Począwszy od wizyty 52. tygodnia, emolienty stosowano zgodnie z decyzją badacza. Do 52. tygodnia chory mógł stosować środki nawilżające na receptę lub zawierające ceramid, mocznik, produkty degradacji filagryny lub kwas hialuronowy, jeśli stosowanie tych środków rozpoczęto przed wizytą przesiewową. Od 4. tygodnia dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej (obejmuje to między innymi inhibitory kalcineuryny, kortykosteroidy, środki nawilżające na receptę lub środki nawilżające zawierające dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub filagryna.) Od 52. tygodnia, można było zastosować dowolne towarzyszące miejscowe leki przeciw AZS według uznania badacza. <p>Okres obserwacji: Analiza pierwotna : 16 tyg. Faza przedłużona badania (zaślepienia): 52 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18-75 r.ż. lub 12-17 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg; przewlekłe atopowe zapalenie skóry (początek choroby na co najmniej 3 lata przed rozpoczęciem uczestnictwa w badaniu); rozpoznanie AZS wg kryteriów Hanifin i Rajka; AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (na początku badania); $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęte przez AZS; wynik EASI ≥ 16 punktów; zwalidowany wynik IGA dla AZS [v-IGA-AD] ≥ 3; tygodniowy średni wynik ≥ 4 WP-NRS. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia któregokolwiek z kryteriów włączenia skutkowało nie włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów: UPA 15 mg + BSC: N=300 UPA 30 mg + BSC: N=297 PLC+BSC: N=304</p>	<p>I. Analiza pierwotna</p> <p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odp. EASI-75 w 16. tygodniu; odp. vIGA-AD w 16. tygodniu. <p>drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odp. EASI-75 w 4. tygodniu; odp. EASI-75 w 2. tygodniu; odp. EASI-90 w 16. tygodniu; odp. EASI-90 w 4. tygodniu; odp. EASI-100 w 16. tygodniu (dla UPA 30 mg); zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych; poprawa wyniku wg WP-NRS ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tygodniu; poprawa wyniku wg WP-NRS ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 4. tygodniu; poprawa wyniku wg WP-NRS ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 1. tygodniu; zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych. <p>dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odp. EASI-50 w 2. tygodniu; średnia liczba dni wolnych od stosowania kortykosteroidów z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu; czas do pierwszego odstawienia miejscowych kortykosteroidów (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu; stosowanie terapii ratunkowej; zaostrenie choroby; jakość życia. dotyczące bezpieczeństwa leczenia profil bezpieczeństwa. <p>II. Faza przedłużenia badania</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź EASI-75, EASI-90, EASI-100 w 52. tygodniu; poprawa wyniku wg WP-NRS ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych w 52. tygodniu; odpowiedź vIGA-AD w 52. tygodniu; zmiana wyniku wg EASI w 52. tygodniu względem wartości początkowych; zmiana wyniku wg WP-NRS w 52. tygodniu względem wartości początkowych; utrata odpowiedzi; stosowanie terapii ratunkowej; profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Heads Up <i>Źródło finansowania:</i> AbbVie</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane (ang. double dummy) badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 129 ośrodków zlokalizowanych w 22 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Oceanii oraz regionie Azji i Pacyfiku</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej UPA w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej doustnie raz na dobę lub 300 mg DUPI podawanego we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA AD (3 lub 4) oraz wieku (< 40, ≥40 do 65, ≥ 65 lat). Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. interactive response technology);</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja badana: UPA 30 mg p.o. w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę do 24. tygodnia;</p> <p>Interwencja kontrolna: 300 mg DUPI podawanego we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie po dawce nasycającej 600 mg, począwszy od 2. tygodnia do 22. tygodnia badania</p> <p>Leczenie wspomagające: terapia ratunkowa, definiowana jako dowolne miejscowe lub systemowe leczenie immunomodulujące rozpoczęte w AZS, może być zastosowane w dowolnym momencie według uznania badacza. Chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową, uznawano za niereagujących na leczenie pod względem binarnych punktów końcowych po rozpoczęciu terapii ratunkowej.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia :</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 r.ż.; rozpoznanie AZS według kryteriów Hanifina i Rajki; chorzy kwalifikujący się do leczenia systemowego (nieodpowiednia odpowiedź na leczenie miejscowe AZS, udokumentowane stosowanie leczenia systemowego AZS lub leczenie miejscowe AZS medycznie niewskazane); AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako ≥10% powierzchni ciała dotkniętej AZS, EASI ≥16, vIGA-AD ≥3 podczas wizyt przesiewowych i początkowych oraz WP-NRS ≥4 na początku badania). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza ekspozycja na inhibitory kinazy Janus (JAK); wcześniejsza ekspozycja na dupilumab. <p>Liczba pacjentów: UPA 30 mg: N=348 DUPI 300 mg: N=344</p>	<p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odp. EASI-75 w 16. tygodniu; <p>drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych; odp. EASI-100 w 16. tygodniu; odp. EASI-90 w 16. tygodniu; zmiana wyniku wg WP-NRS w 4. tygodniu względem wartości początkowych; odp. EASI-75 w 2. tygodniu; zmiana wyniku wg WP-NRS w 1. tygodniu względem wartości początkowych; poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥4 pkt. względem wartości początkowych w 16. tyg. u chorych z WP-NRSS ≥4 pkt. na początku badania; <p>dodatkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odp. EASI-75 w 24. tygodniu; odp. EASI-90 w 24. tygodniu; odp. EASI-100 w 24. tygodniu; poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥4 pkt. względem wartości początkowych w 24. tyg. u chorych z WP-NRSS ≥4 pkt. na początku badania; stosowanie terapii ratunkowej. profil bezpieczeństwa.

UPA- upadacetynib, PLC – placebo, BSC – najlepsze leczenie wspomagające

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad oraz zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Nie podano informacji, czy oceny dokonało dwóch niezależnie pracujących analityków.

Badanie Ad Up zostało ocenione przez wnioskodawcę w skali Jadad na maksymalną liczbę punktów (5/5), co świadczy o wysokiej wiarygodności badania. Ryzyko błędów systematycznych w badaniu Ad Up jest niskie w ocenie wnioskodawcy.

Badanie Head Up wnioskodawca ocenił w skali Jadad na 5/5 punktów w tabeli zawierającej charakterystykę włączonych badań (strona 33 AKL) oraz na 4/5 punktów w tabeli opisującej szczegółowo badanie Head Up

(strona 249 AKL), odejmując 1 punkt za brak opisu zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Head Up jest niskie w ocenie wnioskodawcy.

W ocenie analityków Agencji wnioskodawca prawidłowo ocenił ryzyko błędu systematycznego włączonych badań jako niskie. Z uwagi na niejasności związane z oceną wnioskodawcy badania Heads Up w skali Jadad, analitycy Agencji przeprowadzili własną ocenę wiarygodności badań, szczegóły znajdują się poniżej w tabeli. Za każdą odpowiedź „tak” przyznano 1 punkt, za każdą odpowiedź „nie” przyznano 0 punktów. Obydwa oceniane badania zostały ocenione przez analityków Agencji na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Zaślepienie w badaniu Heads Up było przeprowadzone prawidłowo, z wykorzystaniem metody podwójnego maskowania (pacjenci leczeni upadacetynibem otrzymywali dodatkowo zastrzyk z solą fizjologiczną imitującą podanie dupilimumabu, zaś pacjenci leczeni dupilimumabem otrzymywali dodatkowo tabletkę z placebo imitującą tabletkę zawierającą upadacetynib).

Tabela 25. Ocena wiarygodności wybranych badań w skali Jadad, wykonana przez analityków Agencji

Pytanie	Badanie Ad Up Punktacja	Badanie Heads Up Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	1	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?	1	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	1	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	1	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	0	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	0	0
Suma punktów	5/5	5/5

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ad Up	Chorzy zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku vIGA AD (3 lub 4), regionu geograficznego (USA, Puerto Rico, Kanada lub Japonia lub Chiny lub pozostałe regiony) oraz wieku (młodzież lub dorośli).	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. interactive response technology).	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Chorzy, badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Wskaźnik ukończenia badania był wysoki (ponad 90% chorych ukończyło 16 tyg. okres obserwacji).	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Brak.

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Heads Up	Chorzy zrandomizowani do grup stosunku 1:1, stratyfikację przeprowadzono w zależności od początkowego wyniku VIQA AD (3 lub 4) oraz wieku (< 40, ≥40 do 65, ≥ 65 lat).	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi IRT (ang. interactive response technology).	Badanie podwójnie zaślepione, maskowane. Ośrodki badawcze i uczestnicy pozostali zaślepieni na przydział leczenia przez czas trwania badania.	Badacze oraz personel nie znali przydziału chorych do grup przez cały okres badania.	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT18. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Wskaźnik ukończenia badania był wysoki (ponad 90% chorych ukończyło 16-tyg. okres obserwacji).	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Brak.

Ocena jakości badań wtórnych

Wnioskodawca ocenił jakość odnalezionych przeglądów systematycznych przy pomocy skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów Siegels 2021, Silverberg 2021 oraz Nusbaum 2020 oceniono jako bardzo niską, a Kerschbaumer 2020 oraz Montilla 2019 oceniono jako niską. Szczegóły w ss 236-243 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań

Wnioskodawca wskazuje, że nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla upadacytynibu stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie upadacytynibu w AZS jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Jak wskazują autorzy publikacji Reich 2021 ograniczeniem w badaniu Ad Up był brak szczegółowych danych odnośnie ilości stosowanych kortykosteroidów ze względu na niejednorodność przepisywanych leków. Chociaż protokół badania wymagał stosowania miejscowych kortykosteroidów o określonej sile działania (...) to o rodzaju i formułacji kortykosteroidu ostatecznie decydował lekarz. Jak słusznie podkreślają autorzy badania taki dobór mGSK do stosowania miejscowego może ściśle odzwierciedlać praktykę kliniczną. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania Heads Up ograniczenie stanowi dostępność wyników jedynie dla 24. tygodni (w tym dla analizy pierwotnej obejmującej 16. tygodni, dla której przeprowadzono testowanie hipotezy statystycznej). Dane długoterminowe zostaną zebrane w oddzielnym, otwartym przedłużeniu badania (dane te nie są jeszcze opublikowane). Badanie Ad Up i Heads Up są badaniami trwającymi, niezakończonym.

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych ograniczeń. Włączone do analizy badania pierwotne Ad Up oraz Head Up cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego oraz dużą wiarygodnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca zgłosił, że część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w badaniu Ad Up nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa w podziale na osoby dorosłe oraz osoby w wieku 12-17 lat. W badaniu dostępne są wyniki dla wszystkich pacjentów przyjmujących UPA w dawce 30 mg, natomiast dla pacjentów nieletnich UPA jest aktualnie zarejestrowany jedynie w dawce 15 mg. Dodatkowo zgodnie z charakterystyką pacjentów do badania Ad Up, ok. 55% zakwalifikowanych pacjentów była poddana wcześniejszemu leczeniu systemowemu, bez wyszczególnienia jakie terapie zostały zastosowane. Pacjenci włączeni do badania Heads Up byli uprzednio leczeni miejscowo lub systemowo, jednak nie odnaleziono informacji jaki był to odsetek osób i jakim terapiom byli oni poddani. Zgodnie z projektem Programu Lekowego do programu kwalifikowani będą pacjenci po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. W związku z powyższym populacja pacjentów włączona do programu lekowego może w pełni nie odpowiadać populacji z badań klinicznych w zakresie wcześniejszego leczenia.

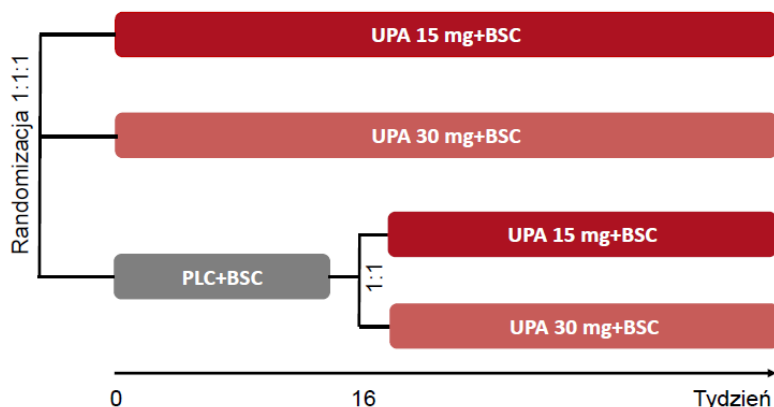
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Badanie Ad Up

Metodologia

Ad Up to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) oraz młodzież (12-17 r.ż.) z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego. W ramach BSC pacjenci otrzymywali kortykosteroidy do stosowania miejscowego. Chorzy zostali zrandomizowani do grup w stosunku 1:1:1. Badanie Ad Up trwało 16 tygodni, następnie rozpoczęto fazę przedłużoną, trwającą do 52 tygodni. W 16 tyg. leczenia chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg + BSC lub UPA 30 mg + BSC. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA 15 mg +BSC i UPA 30 mg +BSC kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania z zachowaniem zaślepienia.



Rysunek 3. Projekt badania klinicznego Ad Up

Charakterystyka populacji

Do badania zostało zrandomizowanych łącznie 901 pacjentów. Do grup badanych włączono 309 (UPA 15 mg) i 297 (UPA 30 mg) pacjentów, do grupy kontrolnej 304 osoby. Około 60% stanowili mężczyźni. Osoby poniżej 18 r.ż. stanowiły w poszczególnych grupach kolejno 13% vs 12,5% vs 13,2%. Średnia wieku wyniosła kolejno 32,5 lat w grupie UPA 15 mg, 35,5 lat w grupie UPA 30 mg i 34,3 lat w grupie PLC. Odsetek pacjentów z ciężkim stopniem nasilenia w skali vIGA-AD wyniósł w poszczególnych grupach kolejno: 52,3%, 52,9% i 53,6%. Średni początkowy wynik w skali EASI dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów wyniósł ok. 30 punktów.

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z PLC + BSC w populacji pacjentów ITT. Dla części punktów końcowych przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat przyjmujących UPA w dawce 15 mg. W AWA pominięto wyniki analizy skuteczności dla osób poniżej 18 r.ż. otrzymujących UPA w dawce 30 mg, ze względu na brak rejestracji dawki 30 mg w tej grupie wiekowej.

Ocena odpowiedź EASI

Ocena odpowiedź EASI mierzona jako odsetek chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75, EASI-90 lub EASI-100, tj. chorych, którzy osiągnęli poprawę o co najmniej 50%, 75%, 90% lub o 100% w skali EASI oceniającej obszar oraz nasilenie wyprysku atopowego.

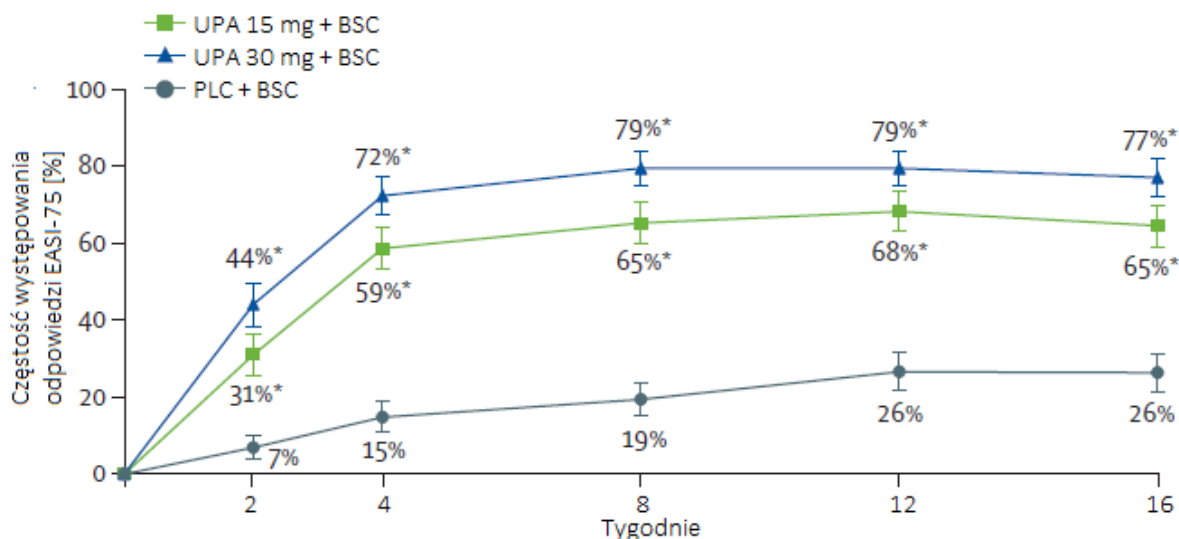
W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi

w populacji ITT wyniosła kolejno ok. 65%, 77% i 26%). Wynik [redacted] ocenianej interwencji odnotowano także w grupie osób 12-17 lat.

Tabela 27. Odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź EASI-75							
16 tygodni	ITT	UPA 15 mg	194 (64,7)	300	80 (26,3)	304	38,1 (30,8; 45,4)
		UPA 30 mg	229 (77,1)	297			50,6 (43,8; 57,4)
	młodzież	UPA 15 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Istotną statystycznie przewagę UPA + BSC nad PLC + BSC (dla obydwu dawek UPA) osiągnięto także dla odpowiedzi EASI-75 w 2., 4. tygodniu (drugorzędowe punkty końcowe). Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w 2. tyg. leczenia wyniosła 31,0% (UPA 15 mg + BSC), 44,1% (UPA 30 mg + BSC) i 6,9% (PLC+BSC). Natomiast w 4 tygodniu obserwacji częstość występowania odpowiedzi EASI-75 wyniosła kolejno 58,7% (UPA 15 mg + BSC), 72,4% (UPA 30 mg + BSC) i 14,8% (PLC+BSC).



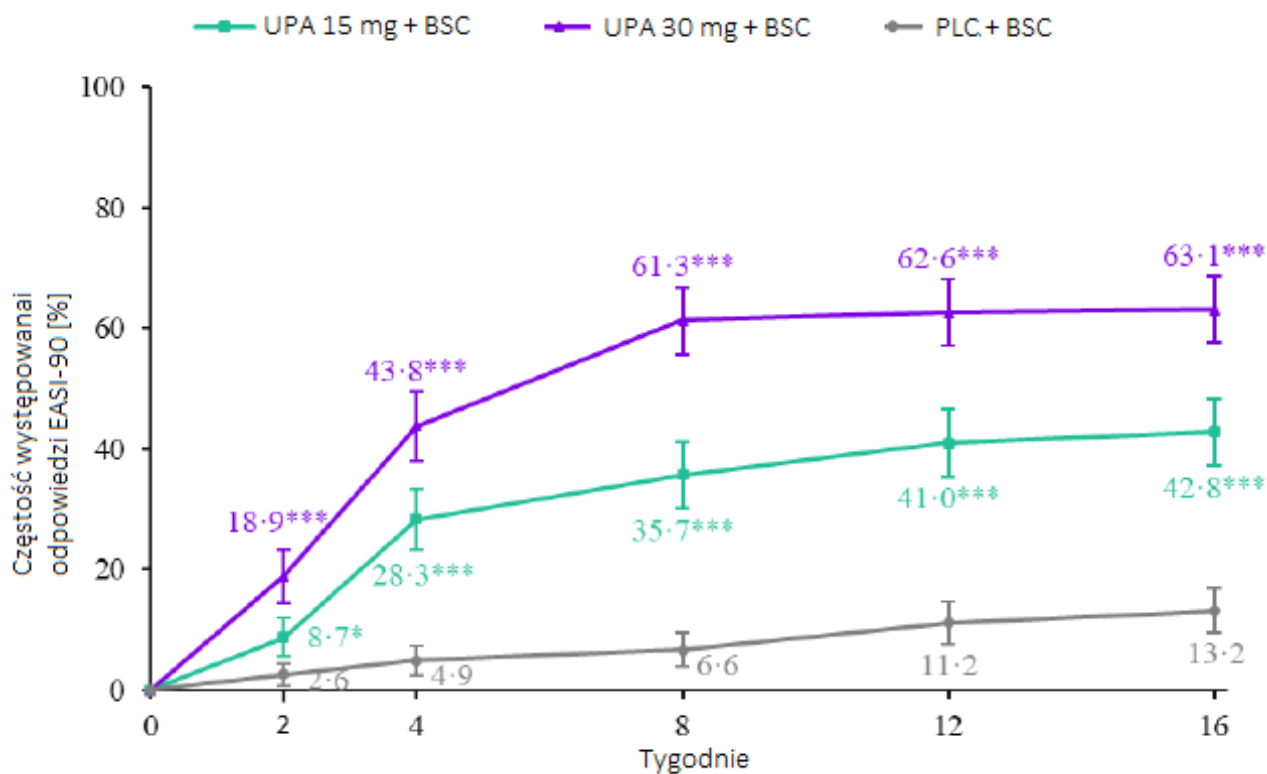
Rysunek 1. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania Ad Up (populacja ITT, *p<0,001)

Uzyskana odpowiedź EASI-100 (oceniona tylko dla porównania UPO 30 mg + BSC vs PLC + BSC) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (22,6% vs 1,3%). Istotne statystyczne różnice uzyskano także dla odpowiedzi EASI-90 w populacji ITT (kolejno 43%, 63% w grupach badanych i 13% w grupie PLC) [redacted]

Tabela 28. Odpowiedź EASI-100 i EASI-90 w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź EASI-100							
16 tygodni	ITT	UPA 30 mg	67 (22,6)	297	4 (1,3)	304	21,2 (16,3; 26,1)
Odpowiedź EASI-90							
16 tygodni	ITT	UPA 15 mg	128 (42,7)	300	40 (13,2)	304	29,5 (22,8; 36,3)
		UPA 30 mg	187 (63,0)	297			49,9 (43,3; 56,4)
	młodzież	UPA 15 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z poniższym wykresem przedstawiającym częstość występowania odpowiedzi EASI-90 w poszczególnych tygodniach leczenia w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC obserwowano szybki wzrost częstości występowania odpowiedzi do 4. tygodnia, która nadal wzrastała między 4. a 12. tyg. I utrzymywała się aż do 16 tyg.



Rysunek 2. Częstość występowania odpowiedzi EASI-90 na podstawie badania Ad Up (populacja ITT, *p<0,01; ***p<0,001)

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AK wnioskodawcy.

Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych

Uzyskane różnice w średnich zmianach (LSMD) wyników wg EASI w stosunku do wartości wyjściowych po 16 tyg. leczenia również były istotne statystycznie. Średnia różnica między grupami wyniosła -32,1% (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC) oraz -41,5% (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 29. Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
Zmiana wyniku wg EASI względem wartości początkowych [%]							
16 tyg.	ITT	UPA 15 mg	-78,0 (-74,1; -81,9)	275	-45,9 (-41,6; -50,1)	206	-32,1 (-26,9; -37,4)
		UPA 30 mg	-87,3 (-83,4; -91,2)	276			-41,5 (-36,2; -46,7)

Ocena odpowiedzi vIGA-AD (pierwszorzędowy punkt końcowy)

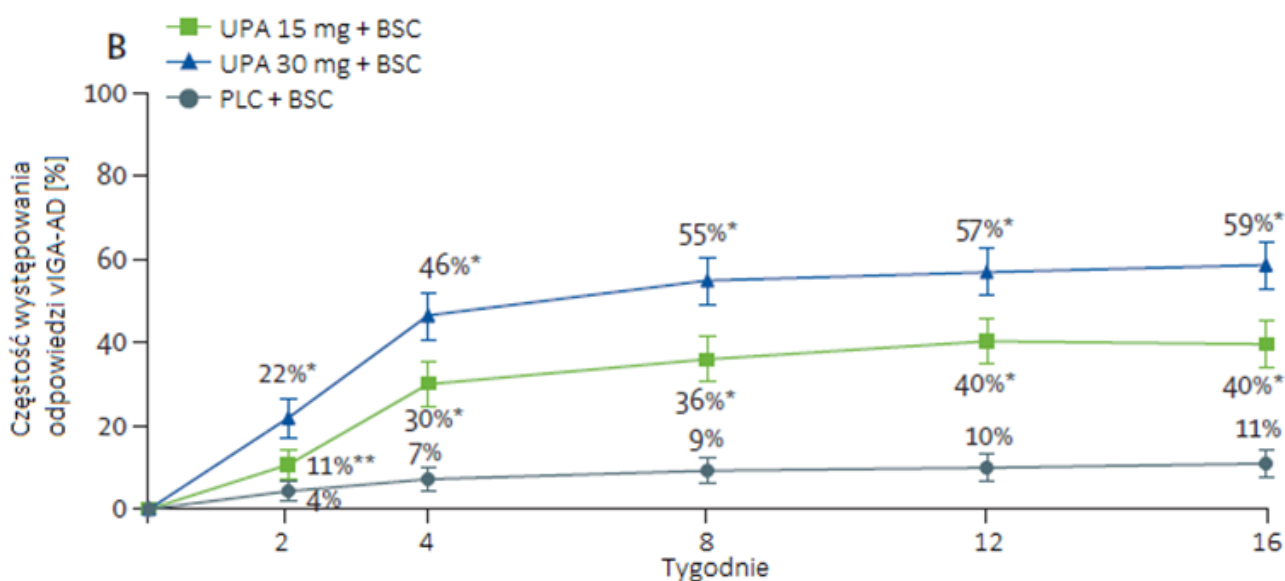
Ocena vIGA-AD (ang. *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*) to zatwierdzona globalna ocena badacza dotycząca atopowego zapalenia skóry, na podstawie 5-punktowej skali. W badaniu Ad Up odpowiedź vIGA-AD zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) z redukcją o ≥ 2 .

W 16. tygodniu leczenia odpowiedź vIGA-AD występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 40%, 59% i 11%). W grupie osób wieku 12-17 lat w 16. tygodniu odpowiedź vIGA-AD występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (kolejno ok. 31% i 8%).

Tabela 30. Odpowiedź vIGA-AD w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź vIGA-AD							
16 tygodni	ITT	UPA 15 mg	119 (39,7)	300	33 (10,9)	304	28,5 (22,1; 34,9)
		UPA 30 mg	174 (58,6)	297			47,6 (41,1; 54,0)
	młodzież	UPA 15 mg	12 (30,8)	39	3 (7,5)	40	23,3 (6,6; 39,9)

W grupach UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC występował wzrost częstości występowania odpowiedzi do 4. tygodnia, która nadal wzrastała między 4. a 12. tyg. i utrzymywała się aż do 16 tygodnia leczenia.



Rysunek 3. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie badania Ad Up (populacja ITT, * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$)

Poprawa wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty

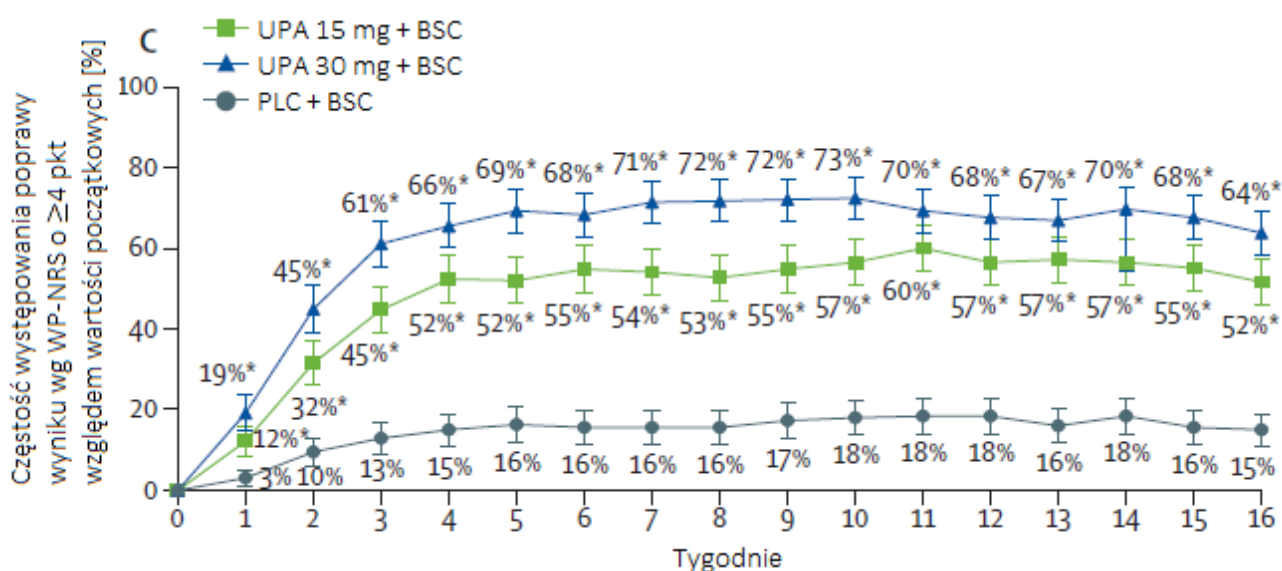
Ocena w skali WP-NRS (ang. *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*) to numeryczna skala oceny świądu odczuwanego przez chorego w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza, że świąd nie występuje a 10 oznacza najgorszy możliwy do wyobrażenia świąd.

W 16. tygodniu w populacji ITT uzyskana poprawa wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 52%, 64% i 15%).

Tabela 31. Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt.							
16 tygodni	ITT	UPA 15 mg	149 (51,7)	288	44 (15,0)	294	36,8 (29,7; 43,8)
		UPA 30 mg	186 (63,9)	291			48,8 (41,9; 55,7)

Jednocześnie wyniki wskazują na szybką poprawę w zakresie ustępowania świądu w wyniku stosowania upadacytynibu. Częstość występowania odpowiedzi WP-NRS w 1. tyg. oraz 4 tyg. leczenia były istotnie statystycznie wyższe w grupie UPA+BSC niż w grupie PLC + BSC. W 4 tygodniu leczenia częstość występowania odpowiedzi WP-NRS w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC oraz PLC + BSC wyniosła kolejno ok. 52%, 66% i 15%, natomiast częstość występowania odpowiedzi WP-NRS w 1. tyg. leczenia wyniosła kolejno ok. 12%, 19% i 3%.

Rysunek 4. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowych na podstawie badania Ad Up (populacja ITT, * $p < 0,001$)

Uzyskane różnice w średnich zmianach (LSMD) wyników wg WP-NRS w stosunku do wartości wyjściowych po 16 tyg. leczenia również były istotne statystycznie. Średnia różnica między grupami wyniosła -33,1 % (UPA 15 mg + BSC vs PLC+BSC) oraz -41,8% (UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%]							
16 tyg.	ITT	UPA 15 mg	-58,1 (-52,1; -64,2)	260	-25,1 (-18,5; -31,6)	184	-33,1 (-24,4; -41,7)
		UPA 30 mg	-66,9 (-60,7; -73,0)	247			-41,8 (-33,1; -50,5)

Stosowanie miejscowych kortykosteroidów

Oszacowana w badaniu średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16 tygodniu była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA 15 mg + BSC (33,5 dni) oraz UPA 30 mg + BSC (47,5 dni) w porównaniu z grupą kontrolną (7,9 dni).

Tabela 33. Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		wartość p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia liczba dni wolnych od stosowania mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
16 tyg.	ITT	UPA 15 mg	33,5 (35,3)	300	7,9 (19,1)	304	p<0,0001
		UPA 30 mg	47,5 (38,4)	297			p<0,0001

Oszacowana mediana czasu do pierwszego odstawienia mGKS (tj. przerwanie stosowania kortykosteroidów na >7 kolejnych dni) z jednoczesną odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu była istotnie statystycznie krótsza w grupie UPA 15 mg + BSC, UPA 30 mg + BSC niż w grupie kontrolnej. Mediana ta w grupie UPA 15 mg wyniosła 88 dni, w grupie UPA 30 mg 57 dni, natomiast w grupie BSC nie została osiągnięta.

Tabela 34. Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu dla porównań UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC na podstawie badania Ad Up

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		wartość p
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	
Czas do pierwszego odstawienia mGKS z odpowiedzią EASI-75 w 16. tyg. [dni]							
16 tyg.	ITT	UPA 15 mg	88 (73; n/o)	300	n/o (120; n/o)	304	p<0,0001
		UPA 30 mg	57 (41; 59)	297			p<0,0001

Jakość życia wg kwestionariusza DLQI

Tabela 35. Częstość występowania wyniku DLQI/CDLQI=0 lub 1

Okres obserwacji	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
DLQI/CDLQI							

Faza przedłużona badania (Silverberg 2021a, EMA 2021)

W 16 tyg. leczenia chorzy z grupy PLC + BSC zostali ponownie zrandomizowani do grupy UPA 15 mg + BSC lub UPA 30 mg +BSC. Chorzy zrandomizowani na początku badania do grupy UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania z zachowaniem zaślepienia. Poniżej przedstawiono wyniki długookresowej oceny skuteczności (52 tygodnie) dla pierwszorzędkowych punktów końcowych.

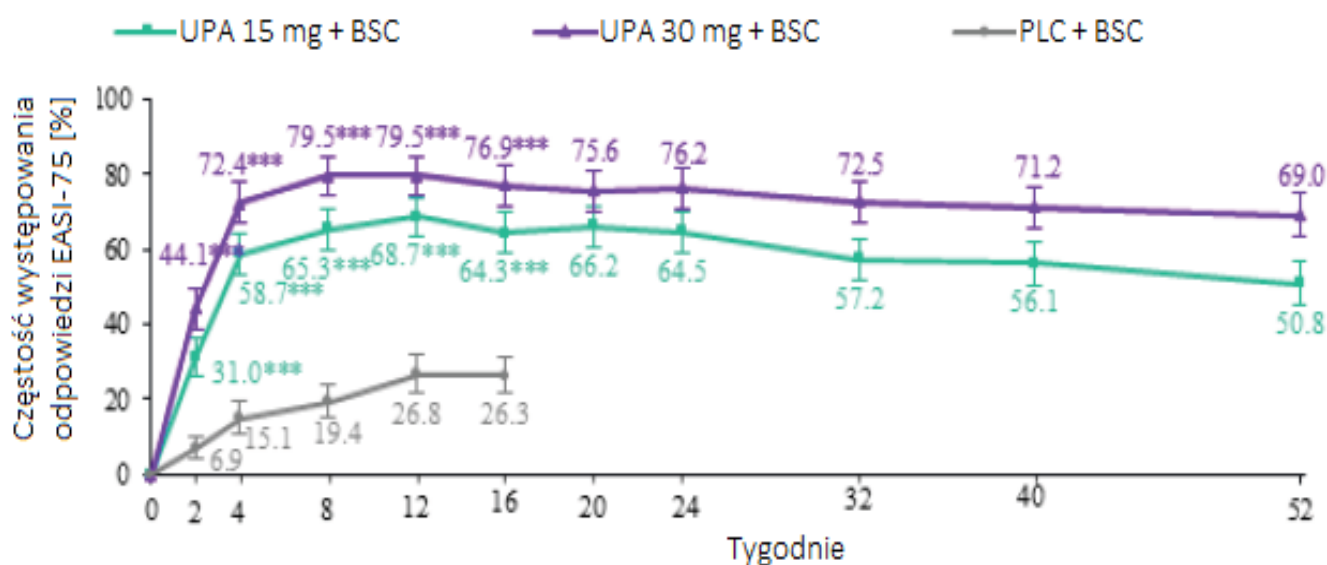
Odpowiedź EASI-75

W 52. tygodniu leczenia częstość odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła odpowiednio 50,8% oraz 69,0%.

Tabela 36. Odpowiedź EASI-75 w 52. tygodniu dla UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC na podstawie fazy przedłużonej dla badania Ad Up

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC	
				n (%)	N
52 tygodnie	EASI-75	ITT	UPA 15 mg	152 (50,8)	300
			UPA 30 mg	205 (69,0)	297

Skuteczność upadacetynybu w zakresie odpowiedzi EASI-75 oceniona w 16. tygodniu badania utrzymywała się do 52. tygodnia fazy przedłużonej.



Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT, *p<0,001)**

W 52. tygodniu uzyskana wartość średniej (LSM) zmiany procentowej w porównaniu z wartością początkową wg EASI wyniosła -67,7 (95% CI: -71,0; -64,3) w grupie UPA 15 mg + BSC oraz -77,4 (95% CI: -80,8; -74,0) w grupie UPA 30 mg + BSC.

Tabela 37. Zmiana wg EASI względem wartości początkowych w 52. tygodniu dla UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC na podstawie fazy przedłużonej dla badania Ad Up

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC	
				LSM (95% CI)	N
52 tygodnie	Zmiana wg EASI względem wartości początkowych [%]	ITT	UPA 15 mg	-67,7 (-71,0; -64,3)	300
			UPA 30 mg	-77,4 (-80,8; -74,0)	297

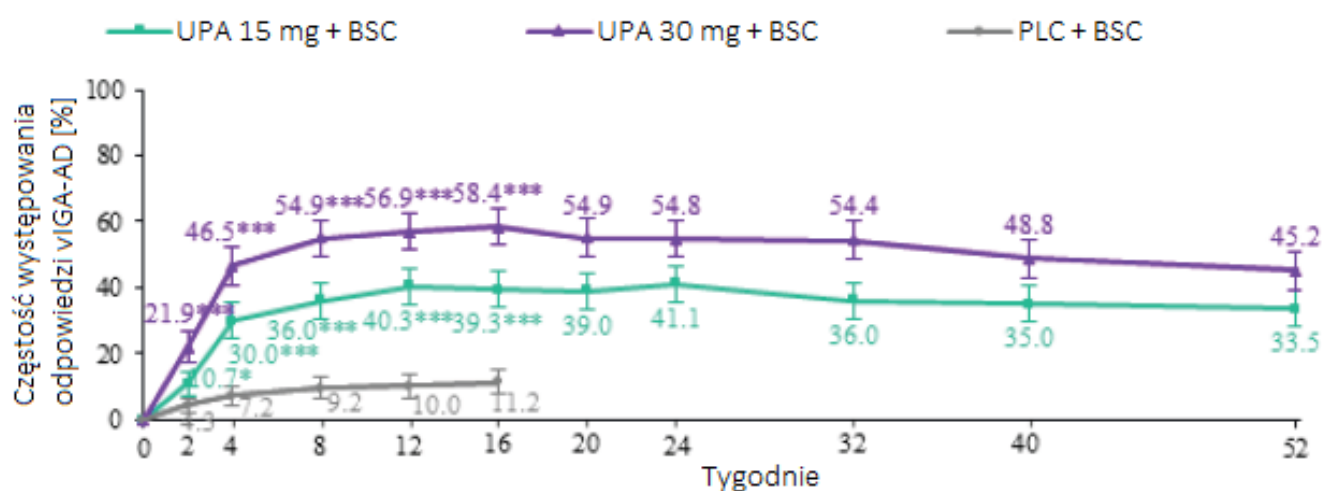
Odpowiedź vIGA-AD

Oszacowana częstość odpowiedzi vIGA-AD (vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) w 52. tygodniu wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Tabela 38. Odpowiedź vIGA-AD w 52. tygodniu dla UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC na podstawie fazy przedłużonej dla badania Ad Up

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Populacja	Dawka UPA	UPA + BSC	
				n (%)	N
52 tygodnie	Odpowiedź vIGA-AD	ITT	UPA 15 mg	101 (33,5)	300
			UPA 30 mg	134 (45,2)	297

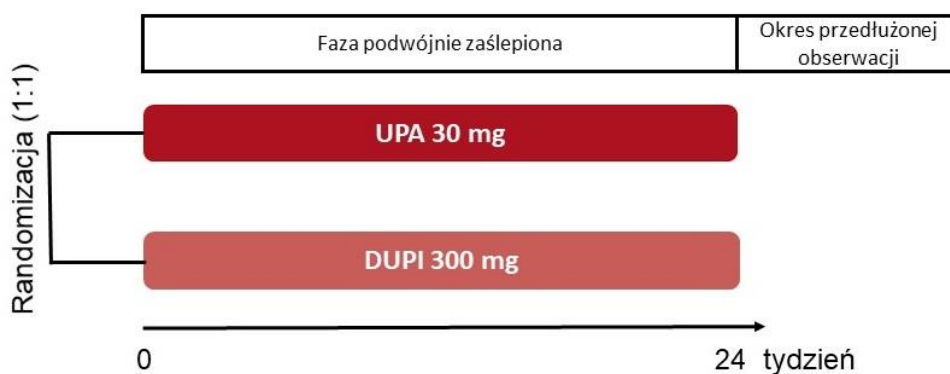
Skuteczność upadacytynibu w zakresie odpowiedzi vIGA-AD oceniona w 16. tygodniu badania utrzymywała się do 52. tygodnia fazy przedłużonej.



Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi vIGA-AD na podstawie fazy przedłużonej badania Ad Up (populacja ITT, *p<0,001)**

4.2.1.2. Badanie Heads Up

Badanie Heads Up to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA 30 mg i DUPI (dupilumab) w dawce 300 mg w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego. Chorzy zostali zrandomizowani do grup w stosunku 1:1. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.



Rysunek 7. Projekt badania klinicznego Heads Up

Charakterystyka populacji

Do badania zostało zrandomizowanych łącznie 692 pacjentów. Do grup badanych włączono 348 (UPA 30mg), do grupy kontrolnej (DUPI 300 mg) 344 osób. Około 54% to osoby płci męskiej. Średnia wieku wyniosła kolejno 36,6 lat w grupie UPA 30 mg i 36,9 lat w grupie DUPI. Odsetek pacjentów z ciężkim stopniem nasilenia w skali vIGA-AD wyniósł w poszczególnych grupach kolejno: 50,0% i 49,7%. Średni początkowy wynik w skali EASI dla zrandomizowanych pacjentów wyniósł 30,8 punktów w grupie badanej i 28,8 punktów w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

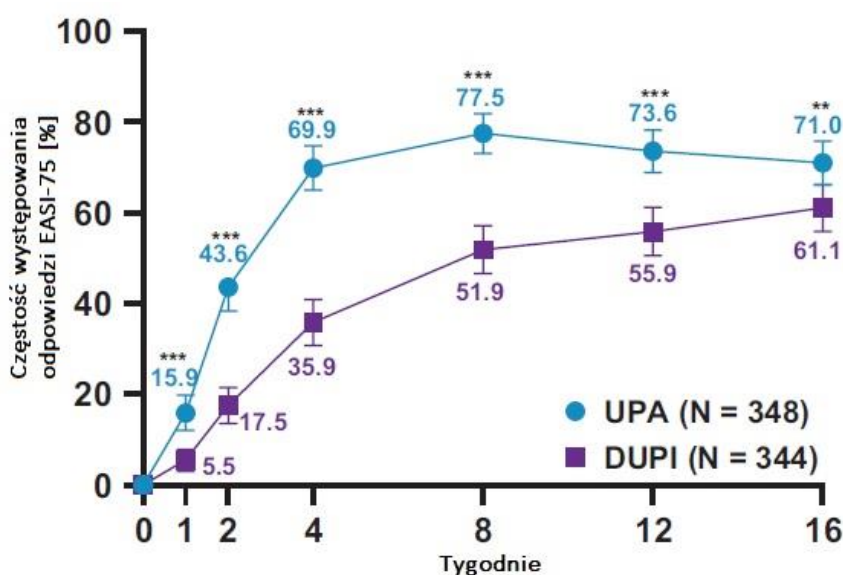
Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności UPA 30 mg vs DUPI. W badaniu Heads Up przeprowadzono analizę punktów końcowych na 16 tydzień obserwacji, dla części punktów końcowych dostępne były dane także dla dłuższego okresu obserwacji tj. 24. tygodni.

ocena odpowiedź EASI-75

W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupą DUPI 300 mg (71,0% vs 61,0%). Istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem odnotowano także dla odpowiedzi EASI-90 w 16 tygodniu (61% vs. 39%) oraz odpowiedzi EASI-100 w 16 tygodniu (28% vs. 8%) i 24 tygodniu (27% vs. 13%). Istotnie statystycznie różnic nie odnotowano dla częstości odpowiedzi EASI-75 po 24 tygodniach (64% vs. 60%) oraz EASI-90 po 24 tygodniach (56% vs 48%).

Tabela 39. Odpowiedź EASI-75 dla porównania UPA 30 mg vs DUPI na podstawie badania Heads Up

Okres obserwacji	Populacja	UPA 30 mg		DUPI		RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
EASI-75						
24 tygodnie	ITT	223 (64,1)	348	205 (59,6)	344	4,49 (-2,74; 11,72)
16 tygodni		247 (71,0)	348	210 (61,0)	344	10,0 (2,9; 17,0)
EASI-90						
24 tygodnie	ITT	193 (55,5)	348	164 (47,7)	344	7,8 (0,4; 15,2)
16 tygodni		211 (60,6)	348	133 (38,7)	344	21,8 (b/d), p<0,001
EASI-100						
24 tygodnie	ITT	95 (27,3)	348	45 (13,1)	344	14,2 (8,3; 20,1)
16 tygodni		97 (27,9)	348	26 (7,6)	344	20,3 (b/d), p<0,001



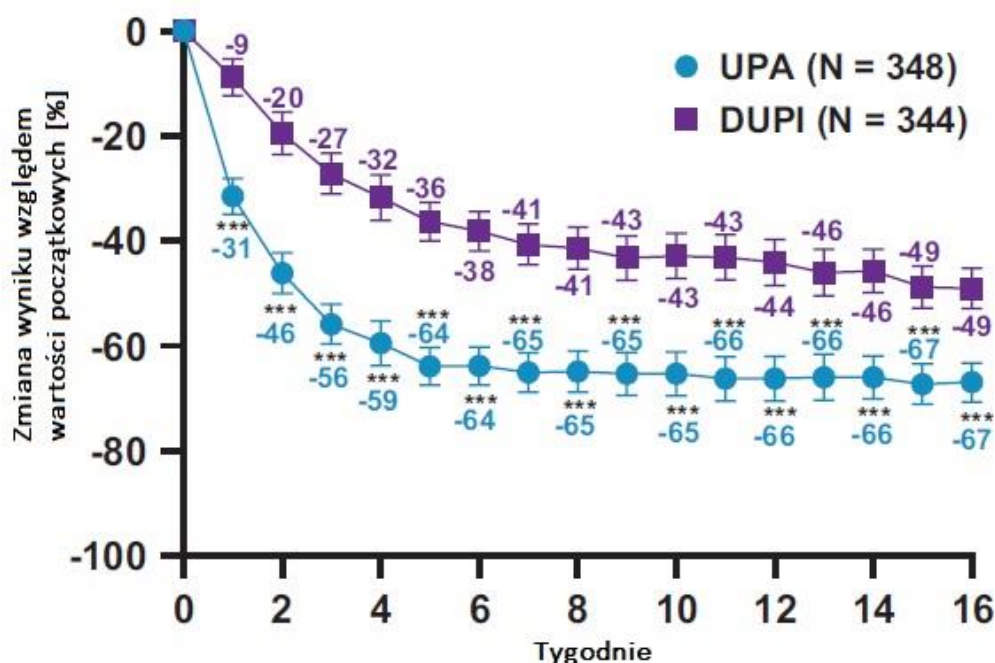
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 na podstawie badania Heads Up (***p ≤0,001)

Poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu (tj. poprawy o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) w 16. tygodniu była wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla 24 tygodniowego okresu obserwacji także odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi WP NRS w 24. tyg. w porównaniu z grupą kontrolą (50,3% vs 42,0%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 40. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty dla porównania UPA 30 mg vs DUPI na podstawie badania Heads Up

Okres obserwacji	Populacja	UPA 30mg		DUPI		RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty						
24 tygodnie	ITT	171 (50,3)	340	141 (42,0)	336	8,3 (0,8; 15,8)
16 tygodni		188 (55,3)	340	120 (35,7)	336	19,3 (b/d), $p < 0,001$



Rysunek 9. Częstość występowania poprawy wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych na podstawie badania Heads Up (*) $p \leq 0,001$**

Średnia procentowa poprawa w ocenie nasilenia świądu wg WP-NRS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg w 1. i 4. tygodniu obserwacji. Istotna statystycznie przewaga utrzymywała się aż do 16. tygodnia (UPA 30 mg: -66,9 (95% CI: -70,6; -63,2); DUPI 300 mg: -49,0 (95% CI: -52,9; -45,2)).

Tabela 41. Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych dla porównania UPA 30 mg vs DUPI na podstawie badania Heads Up

Okres obserwacji	Populacja	UPA 30mg		DUPI		LSMD (95% CI)
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
Zmiana wyniku wg WP-NRS względem wartości początkowych [%]						
24 tygodnie	ITT	-63,1 (b/d)	b/d	-54,7 (b/d)	b/d	-8,4 (b/d)
16 tygodni		-66,9 (-70,6; -63,2)	258	-49,0 (-52,9; -45,2)	251	-17,84 (b/d)
4 tygodnie		-59,5 (-63,8; -55,2)	333	-31,7 (-36,1; -27,3)	310	-27,8 (b/d)
1 tydzień		-31,4 (-34,9; -28,0)	337	-8,8 (-12,3; -5,3)	327	-22,7 (b/d)

Profil bezpieczeństwa ogółem

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa upadacytynibu w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC z analizy pierwotnej z badania Ad Up (okres obserwacji wyniósł 16 tygodni), osobno dla dawki upadacytynibu 15 mg oraz 30 mg, w zakresie profilu bezpieczeństwa ogółem.

W żadnej z badanych grup nie wystąpił zgon. W grupie przyjmującej upadacytynib w dawce 30 mg w skojarzeniu z BSC odnotowano IS więcej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do BSC (n=215 vs n=190; OR=1,56 (1,10; 2,20); RD=0,10 (0,02; 0,17)), dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 15 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC N=300 n (%)	PLC+BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie AE ogółem	7 (2,3)	9 (3,0)	0,78 (0,29; 2,12)	-0,01 (-0,03; 0,02)
TEAE ogółem	200 (66,7)	190 (62,7)	1,19 (0,85; 1,66)	0,04 (-0,04; 0,12)
AE prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,3)	7 (2,3)	0,57 (0,17; 1,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 30 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Punkt końcowy	UPA 30 mg + BSC N=297 n(%)	PLC+BSC N=303 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie AE ogółem	4 (1,3)	9 (3,0)	0,45 (0,14; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)
TEAE ogółem	215 (72,4)	190 (62,7)	1,56 (1,10; 2,20)	0,10 (0,02; 0,17)
AE prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,3)	7 (2,3)	0,58 (0,17; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Poniżej przedstawiono wyniki z fazy przedłużonej badania Ad Up, obejmującego okres obserwacji wynoszący 52 tygodnie. Częstości zdarzeń skorygowanych o ekspozycję dotyczących TEAE, SAE i AE prowadzących do przerwania leczenia były zbliżone w obydwu badanych grupach. Nie zgłoszono żadnych zgonów w czasie fazy przedłużonej trwającej do 52 tygodnia.

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 30 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 52 tygodnie

Punkt końcowy	UPA 15 mg + BSC N=443 zdarzenia/ 100 pacjentolat	UPA 30 mg + BSC N=436 zdarzenia/ 100 pacjentolat
Zgon	0	0
Ciężkie AE ogółem	8,0	8,1
AESi ogółem	511,9	533,1
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	338,0	346,6
AE prowadzące do przerwania leczenia	3,9	3,8

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa upadacytynibu w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC z analizy pierwotnej badania Ad Up (okres obserwacji wyniósł 16 tygodni), osobno dla dawki upadacytynibu 15 mg oraz 30 mg, w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 45. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 15 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	SAEs	UPA 15 mg + BSC N=300 n (%)	PLC+BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ropień okołomigdałkowy	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Paciorkowcowe zapalenie gardła	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ropień odbytu	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Zapalenie płuc	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Posocznica gronkowcowa	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia w obrębie oka	Odwarstwienie siatkówki	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica w stencie naczyniowym	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Krwiak	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ból jamy ustnej i gardła	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Wysięk opłucnowy	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ciężkie zaostrzenie astmy	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ostra niewydolność oddechowa	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Egzema	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	AZS typu erytrodermicznego	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wodonercza	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Kamica nerkowa	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)

Tabela 46. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Ad Up, upadacetynyb 30 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	SAEs	UPA 30 mg + BSC N=297 n (%)	PLC+BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień odbytu	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Zapalenie płuc	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Posocznica gronkowcowa	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Gruźlica okrężnicy	1 (0,3)	0 (0,0)	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pancytopenia	1 (0,3)	0 (0,0)	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	1 (0,3)	1 (0,3)	1,02 (0,06; 16,39)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia w obrębie oka	Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,3)	0 (0,0)	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica w stencie naczyniowym	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Krwiak	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Egzema	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	AZS typu erytrodermicznego	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,96)	-0,00 (-0,01; 0,01)

W fazie przedłużonej badania Ad Up nie wykonano porównania w zakresie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Protokół badania Ad Up określił zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse event of special interest), które mogły być związane z mechanizmem działania leku czy przewidywanym ryzykiem związanym z ekspozycją na lek.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegóły. Nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy, chłoniaka, orzeczonej perforacji jelit, orzeczonego zdarzenia sercowo-naczyniowego czy orzeczonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pozostałe AESI występowały u niewielkiego odsetka chorych. Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej IS częściej występowała w grupie leczonej UPA w dawce 30 mg niż w grupie otrzymującej placebo (n(%)=18 (6,1) vs n(%)=7 (2,3), OR=2,73 (95%CI: 1,12; 6,63), RD=0,04 (95%CI: 0,01; 0,07)), dla pozostałych AESI nie stwierdzono IS pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 15 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	AESIs	UPA 15 mg + BSC N=300 n (%)	PLC+BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie zakażenia	3 (1,0)	3 (1,0)	1,01 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,02; 0,02)
	Zakażenie oportunistyczne	3 (1,0)	0 (0,0)	7,51 (0,78; 72,51)	0,01 (-0,00; 0,02)
	Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>eczema herpeticum</i>)	3 (1,0)	0 (0,0)	7,51 (0,78; 72,51)	0,01 (-0,00; 0,02)
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	3 (1,0)	3 (1,0)	1,01 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,02; 0,02)
	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Neutropenia	2 (0,7)	0 (0,0)	7,49 (0,47; 120,00)	0,01 (-0,00; 0,02)
	Limfopenia	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia wątroby	6 (2,0)	5 (1,7)	1,22 (0,37; 4,03)	0,00 (-0,02; 0,02)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	1 (0,3)	0 (0,0)	7,46 (0,15; 376,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	13 (4,3)	7 (2,3)	1,92 (0,75; 4,87)	0,02 (-0,01; 0,05)

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 30 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	AESIs	UPA 30 mg + BSC N=297 n (%)	PLC+BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	3 (1,0)	0,14 (0,014; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,00)
	Zakażenie oportunistyczne	4 (1,3)	0 (0,0)	7,62 (1,07; 54,35)	0,01 (-0,00; 0,03)
	Wyprysk ospopodobny Kaposiego (<i>eczema herpeticum</i>)	4 (1,3)	0 (0,0)	7,62 (1,07; 54,35)	0,01 (-0,00; 0,03)
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	5 (1,7)	3 (1,0)	1,71 (0,41; 7,23)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	1 (0,3)	0 (0,0)	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Nowotwór złośliwy	1 (0,3)	0 (0,0)	7,54 (0,15; 380,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Chłoniak	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia wątroby	3 (1,0)	5 (1,7)	0,61 (0,14; 2,57)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	18 (6,1)	7 (2,3)	2,73 (1,12; 6,63)	0,04 (0,01; 0,07)

Poniżej przedstawiono wyniki z fazy przedłużonej badania Ad Up, obejmującego okres obserwacji wynoszący 52 tygodnie. W zależności od stosowanej dawki upadacytynibu, oceniane AESI różniły się nieco częstością występowania, jednakże wszystkie oceniane AESI występowały do 10 zdarzeń/ 100 pacjentolat.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) odnotowane w fazie przedłużonej badania Ad Up, w zależności od stosowanej dawki upadacytynibu, okres obserwacji: 52 tygodnie

Klasyfikacja	AESI		UPA 15 mg + BSC N=443 zdarzenia/100 pacjentolat	UPA 30 mg + BSC N=436 zdarzenia/100 pacjentolat
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie zakażenia		2,7	2,3
	Zakażenie oportunistyczne	Ogółem	1,4	3,4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie oportunistyczne	Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum)	1,2	2,3
		Wyprysk ospopodobny Kaposiego	0,2	1,1
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>		4,1	6,2
	Aktywna gruźlica		0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczeraniakowy rak skóry (NMSC)		0	0,2
	Nowotwór złośliwy		0,2	0,4
	Chłoniak		0	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		1,4	2,4
	Neutropenia		2,0	2,8
	Limfopenia		0,4	0,2
Zaburzenia serca	MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)		0,2	0,2
Zaburzenia naczyniowe	Żylna choroba zakrzepowozatorowa (orzeczona)		0,2	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)		0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia wątroby		8,0	4,9
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek		0,2	0
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK)		8,8	10,1

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa upadacytynibu w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC z analizy pierwotnej badania Ad Up (okres obserwacji wyniósł 16 tygodni), osobno dla dawki upadacytynibu 15 mg oraz 30 mg, w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg IS częściej niż w grupie leczonej placebo występował trądzik występujący w trakcie leczenia (n(%) = 30 (10,0) versus n(%) = 6 (2,0); OR=5,50 (95%CI: 2,25; 13,42), RD=0,08 (95%CI: 0,04; 0,12), NNH=12). Pozostałe TAEA występowały z porównywalną częstością w obydwu badanych grupach.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 15 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	TEAE	UPA 15 mg + BSC N=300 n (%)	PLC+ BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	37 (12,3)	34 (11,2)	1,11 (0,68; 1,83)	0,01 (-0,04; 0,06)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (7,0)	22 (7,3)	0,96 (0,52; 1,79)	-0,00 (-0,04; 0,04)
	Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	10 (3,3)	5 (1,7)	2,06 (0,69; 6,09)	0,02 (-0,01; 0,04)
Zaburzenia w obrębie oka	Alergiczne zapalenie spojówek	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	6 (2,0)	5 (1,7)	1,22 (0,37; 4,03)	0,00 (-0,02; 0,02)
	Alergiczny nieżyt nosa	0 (0,0)	2 (0,7)	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	15 (5,0)	15 (5,0)	1,01 (0,48; 2,11)	0,00 (-0,03; 0,04)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	30 (10,0)	6 (2,0)	5,50 (2,25; 13,42)	0,08 (0,04; 0,12)
	Zaostrzenie AZS	11 (3,7)	20 (6,6)	0,54 (0,25; 1,14)	-0,03 (-0,06; 0,01)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	13 (4,3)	7 (2,3)	1,92 (0,75; 4,87)	0,02 (-0,01; 0,05)

W grupie pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 30 mg IS częściej niż w grupie leczonej placebo w trakcie leczenia występował trądzik ((n%)=41 (13,8) versus n (%)=6 (2,0); OR=7,93 (95%CI: 3,31; 18,98), RD=0,12 (95% CI: 0,08; 0,16), NNH=8), opryszczkowe zapalenie jamy ustnej ((n%)=23 (7,7) versus n (%)=5 (1,7), OR=5,00 (95% CI: 1,88; 13,34), RD=0,06 (95%CI: 0,03; 0,09), NNH=16 oraz zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej ((n%)=18(6,1) versus n(%)=7(2,3), OR=2,73 (95% CI: 1,12; 6,63), RD=0,04 (95% CI: 0,01; 0,07), NNH=25).

U pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 30 mg IS rzadziej niż w grupie leczonej placebo w trakcie leczenia występowało zaostrzenie AZS (n(%)=2 (0,7) versus n(%)=20 (6,6), OR=0,10 (95% CI: 0,02; 0,41), RD=-0,06 (95% CI: -0,09; -0,03), NNT=17).

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) odnotowane w badaniu Ad Up, upadacytynib 30 mg w skojarzeniu z BSC versus BSC, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	TEAE	UPA 15 mg + BSC N=297 n (%)	PLC+ BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	40 (13,5)	34 (11,2)	1,23 (0,76; 2,01)	0,02 (-0,03; 0,08)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	23 (7,7)	22 (7,3)	1,07 (0,58; 1,97)	0,00 (-0,04; 0,05)
	Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	23 (7,7)	5 (1,7)	5,00 (1,88; 13,34)	0,06 (0,03; 0,09)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	14 (4,7)	15 (5,0)	0,95 (0,45; 2,00)	-0,00 (-0,04; 0,03)
Zaburzenia w obrębie oka	Alergiczne zapalenie spojówek	2 (0,7)	1 (0,3)	2,05 (0,18; 22,70)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	2 (0,7)	5 (1,7)	0,40 (0,08; 2,10)	-0,01 (-0,03; 0,01)
	Alergiczny nieżyt nosa	2 (0,7)	2 (0,7)	1,02 (0,14; 7,29)	0,00 (-0,01; 0,01)

Klasyfikacja	TEAE	UPA 15 mg + BSC N=297 n (%)	PLC+ BSC N=303 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	41 (13,8)	6 (2,0)	7,93 (3,31; 18,98)	0,12 (0,08; 0,16)
	Zaostrzenie AZS	2 (0,7)	20 (6,6)	0,10 (0,02; 0,41)	-0,06 (-0,09; -0,03)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	18 (6,1)	7 (2,3)	2,73 (1,12; 6,63)	0,04 (0,01; 0,07)

Poniżej przedstawiono wyniki z fazy przedłużonej badania Ad Up, obejmującego okres obserwacji wynoszący 52 tygodnie, w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) odnotowane w fazie przedłużonej badania Ad Up, w zależności od stosowanej dawki upadacytynibu, okres obserwacji: 52 tygodnie

Klasyfikacja	TEAE	UPA 15 mg + BSC N=443 zdarzenia/100 pacjentolat	UPA 30 mg + BSC N=436 zdarzenia/100 pacjentolat
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	25,0	16,9
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	11,3	10,9
	Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	8,2	12,4
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	3,5	5,3
	Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	8,2	5,8
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	6,8	6,6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	13,3	18,8
	AZS	10,4	6,8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	4,9	5,1
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK)	8,8	10,1

Poza wyżej omówionymi kwestiami, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również zestawienie szczegółowych wyników pomiarów laboratoryjnych uzyskanych w badaniu Ad Up z pierwotnej analizy, obejmującej okres obserwacji 16 tygodni (strony 133-137 AKL) oraz z fazy przedłużonej badania, obejmującej 52 tygodnie (strony 146-147 AKL).

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – UPA versus DUPI

W badaniu Heads Up bezpieczeństwo oceniano jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w okresie obserwacji (30 dni po podaniu ostatniej dawki upadacytynibu lub 84 dni po ostatnim podaniu dupilimumabu). Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zdefiniowano jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE), które wystąpiło lub którego nasilenie uległo zaostrzeniu po rozpoczęciu terapii upadacytynibem lub dupilimumabem. Wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione w publikacji Blauvelt 2021 (główna publikacja z badania Heads Up) były związane z leczeniem, chyba że wskazano inaczej.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa upadacytynibu w porównaniu z dupilimumabem analizy pierwotnej z badania Heads Up (okres obserwacji wyniósł 16 tygodni), w zakresie profilu bezpieczeństwa

ogółem. Kategorie zdarzeń niepożądanych w tabeli pochodzą od Analityków Agencji, z uwagi na błędne tłumaczenia kategorii przedstawione w AKL wnioskodawcy.

W badaniu Heads Up wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, u pacjenta stosującego upadacetynyb. Przyczyną zgonu była bronchopneumonia (oskrzelowe zapalenie płuc) związana z grypą. Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była IS.

W trakcie badania u pacjentów leczonych upadacetynybem IS częściej niż u pacjentów leczonych dupilimumabem występowały zdarzenia niepożądane ogółem (n(%)=249 (71,6) versus 216 (62,8), OR=1,49 (95% CI: 1,08; 2,05), RD=0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), NNH=11) oraz zdarzenia niepożądane, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem (n(%)=153 (44,0) versus n(%)=122 (35,5), OR=1,43 (95% CI: 1,05; 1,94), RD=1,43 (95% CI: 1,05; 1,94), NNH=11).

Tabela 53. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Heads Up, upadacetynyb 30 mg versus dupilimumab 300 mg, okres obserwacji: 16 tygodni

TEAEs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs prowadzące do zgonu	1 (0,3)	0 (0,0)	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
AEs ogółem	249 (71,6)	216 (62,8)	1,49 (1,08; 2,05)	0,09 (0,02; 0,16)
AEs, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem	153 (44,0)	122 (35,5)	1,43 (1,05; 1,94)	1,43 (1,05; 1,94)
Poważne AEs*	25 (7,2)	14 (4,1)	1,82 (0,93; 3,57)	0,03 (-0,00; 0,07)
SAEs ogółem	10 (2,9)	4 (1,2)	2,51 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
SAEs, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem	4 (1,1)	2 (0,6)	1,99 (0,36; 10,93)	0,01 (-0,01; 0,02)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	7 (2,0)	4 (1,2)	1,74 (0,51; 6,02)	0,01 (-0,01; 0,03)

*poważne AEs (ang severe adverse events) – zdarzenia wpływające na podejmowanie codziennych czynności, wymagające leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonego okresu obserwacji, który obejmował 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI, niezależnie od momentu przerwania leczenia badanym lekiem. Podobnie jak wyżej, kategorie zdarzeń niepożądanych w tabeli pochodzą od Analityków Agencji, z uwagi na błędne tłumaczenia kategorii przedstawione w AKL wnioskodawcy.

W trakcie badania Heads Up, u pacjentów leczonych upadacetynybem IS częściej niż u pacjentów leczonych dupilimumabem występowały zdarzenia niepożądane ogółem (n(%)=270 (77,6) versus n(%)=230 (66,9), OR=1,72 (95%CI: 1,22; 2,40), RD=0,11 (95%CI: 0,04; 0,17), NNH=9), zdarzenia niepożądane, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem (n(%)=170 (48,9) versus n(%)=129 (37,5), OR=1,59 (95% CI: 1,18; 2,16), RD=0,11 (95%CI: 0,04; 0,19), NNH=9) oraz poważne zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse events) (n(%)=31 (8,9) versus n(%)=15 (4,4), OR=2,14 (95%CI: 1,14; 4,05), RD=0,05 (0,01; 0,08), NNH=20). Dla pozostałych ocenianych parametrów nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Heads Up, upadacytylib 30 mg versus dupilimumab 300 mg, przedłużony okres obserwacji: 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI

TEAEs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs prowadzące do zgonu	1 (0,3)	0 (0,0)	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
AEs ogółem	270 (77,6)	230 (66,9)	1,72 (1,22; 2,40)	0,11 (0,04; 0,17)
AEs, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem	170 (48,9)	129 (37,5)	1,59 (1,18; 2,16)	0,11 (0,04; 0,19)
Poważne AEs*	31 (8,9)	15 (4,4)	2,14 (1,14; 4,05)	0,05 (0,01; 0,08)
SAEs ogółem	14 (4,0)	7 (2,0)	2,02 (0,80; 5,06)	0,02 (-0,01; 0,05)
SAEs, dla których w ocenie badacza istnieje wiarygodne prawdopodobieństwo, że są związane z leczeniem	5 (1,4)	4 (1,2)	1,24 (0,33; 4,65)	0,00 (-0,01; 0,02)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	11 (3,2)	4 (1,2)	2,77 (0,87; 8,80)	0,02 (-0,00; 0,04)

*poważne AEs (ang severe adverse events) – zdarzenia wpływające na podejmowanie codziennych czynności, wymagające leczenia

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Protokół badania Heads Up określił zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse event of special interest), które mogły być związane z mechanizmem działania leku czy przewidywanym ryzykiem związanym z ekspozycją na lek.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy pierwotnej z badania Heads Up w zakresie występowania AESI. W grupie pacjentów leczonych upadacytylibem IS częściej niż w grupie otrzymującej dupilimumab występowała zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (n(%)=23 (6,6) versus n(%)=10 (2,9), OR=2,36 (95%CI: 1,11; 5,04), RD=0,04 (0,01; 0,07), NNH=25) oraz niedokrwistość (n(%)=7 (2,0) vs n(%)=1(0,3), OR=7,04 (95%CI: 0,86; 57,54), RD=0,02 (95%CI: 0,001; 0,03), NNH=50. Dla pozostałych ocenianych AESI nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) odnotowane w badaniu Heads Up, upadacytylib 30 mg versus dupilimumab 300 mg, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	AESIs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie zakażenia	4 (1,1)	2 (0,6)	1,99 (0,36; 10,93)	0,01 (-0,01; 0,02)
	Zakażenie oportunistyczne	1 (0,3)	0 (0,0)	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	7 (2,0)	3 (0,9)	2,33 (0,60; 9,10)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,13 (0,003; 6,74)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)
	Chłoniak	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)

Klasyfikacja	AESIs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego.	Niedokrwistość	7 (2,0)	1 (0,3)	7,04 (0,86; 57,54)	0,02 (0,001; 0,03)
	Neutropenia	6 (1,7)	2 (0,6)	3,00 (0,60; 14,97)	0,01 (-0,00; 0,03)
	Limfopenia	2 (0,6)	0 (0,0)	7,33 (0,46; 117,36)	0,01 (-0,00; 0,02)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia wątroby	10 (2,9)	4 (1,2)	2,51 (0,78; 8,10)	0,02 (-0,00; 0,04)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	1 (0,3)	1 (0,3)	0,99 (0,06; 15,87)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	23 (6,6)	10 (2,9)	2,36 (1,11; 5,04)	0,04 (0,01; 0,07)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z przedłużonego okresu obserwacji.

W przedłużonym okresie obserwacji u pacjentów leczonych upadacytynibem IS częściej niż w grupie otrzymującej dupilimumab występowała zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (n%)=26 (7,5) vs n%)=11 (3,2), OR=2,44 (1,19; 5,03), RD=0,04 (0,01; 0,08), NNH=25), niedokrwistość (n%)=8 (2,3) versus n%)=1 (0,3), OR=8,07 (1,00; 64,88), RD=0,02 (0,003; 0,04), NNH=50) oraz zakażenie wirusem *Herpes zoster* (n%)=12 (3,4) vs n%)=4 (1,2), OR=3,04 (0,97; 9,51), RD=0,02 (0,001; 0,05), NNH=50). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie odnotowano IS różnic.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) odnotowane w badaniu Heads Up, upadacytynib 30 mg versus dupilimumab 300 mg, przedłużony okres obserwacji: 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI

Klasyfikacja	AESIs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie oportunistyczne	3 (0,9)	0 (0,0)	7,35 (0,76; 70,86)	0,01 (-0,00; 0,02)
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	12 (3,4)	4 (1,2)	3,04 (0,97; 9,51)	0,02 (0,001; 0,05)
Nowotwory)	Nowotwór złośliwy	1 (0,0)	0 (0,0)	7,30 (0,14; 368,15)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	8 (2,3)	1 (0,3)	8,07 (1,00; 64,88)	0,02 (0,003; 0,04)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia wątroby	12 (3,4)	5 (1,5)	2,42 (0,84; 6,95)	0,02 (-0,00; 0,04)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	26 (7,5)	11 (3,2)	2,44 (1,19; 5,03)	0,04 (0,01; 0,08)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy pierwotnej z badania Heads Up w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. U pacjentów leczonych upadacytynibem IS częściej niż u pacjentów leczonych dupilimumabem występował trądzik (n%)=55 (15,8) versus n%)=9 (2,6), OR=6,99 (3,39; 14,38), RD=0,13 (0,09; 0,17), NNH=7) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (n%)=23 (6,6) vs n%)=10 (2,9), OR=2,36 (1,11; 5,04), RD=0,04 (0,01; 0,07), NNH=25). Z powodu zwiększonej aktywności fosfatazy kreatynowej 2 chorych przerwało leczenie.

W grupie upadacytynibu z kolei IS rzadziej występowało zapalenie spojówek (n%)=5 (1,4) vs n%)=29(8,4), OR=0,16 (0,06; 0,41), RD=-0,07 (-0,10; -0,04), NNT=15). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano IS różnic.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) odnotowane w badaniu Heads Up, upadacetynib 30 mg versus dupilimumab 300 mg, okres obserwacji: 16 tygodni

Klasyfikacja	AESIs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	20 (5,7)	22 (6,4)	0,89 (0,48; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,03)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (6,3)	13 (3,8)	1,72 (0,85; 3,47)	0,03 (-0,01; 0,06)
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	5 (1,4)	29 (8,4)	0,16 (0,06; 0,41)	-0,07 (-0,10; -0,04)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	14 (4,0)	21 (6,1)	0,64 (0,32; 1,29)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	55 (15,8)	9 (2,6)	6,99 (3,39; 14,38)	0,13 (0,09; 0,17)
	Zaostrzenie AZS	24 (6,9)	29 (8,4)	0,80 (0,46; 1,41)	-0,02 (-0,05; 0,02)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	23 (6,6)	10 (2,9)	2,36 (1,11; 5,04)	0,04 (0,01; 0,07)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z przedłużonego okresu obserwacji. W przedłużonym okresie obserwacji u pacjentów upadacetynibem IS częściej niż w grupie otrzymującej dupilimumab występował trądzik (n(%)=64 (18,4) vs n(%)=11 (3,2), OR=6,82 (3,53; 13,19), RD=0,15 (0,11; 0,20), NNH=6), zapalenie mieszków włosowych (n(%)=22(6,3) vs n(%)=4(1,2), OR=5,74 (1,96; 16,83), RD=0,05 (0,02; 0,08), NNH=20) oraz zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej (n(%)=26(7,5) vs n(%)=11(3,2), OR=2,44 (1,19; 5,03), RD=0,04 (0,01; 0,08), NNH=25).

W grupie otrzymującej upadacetynib IS rzadziej niż w grupie otrzymującej dupilimumab występowało zapalenie spojówek (n(%)=5(1,4) vs n(%)=35(10,2), OR=0,13 (0,05; 0,33), RD=-0,09 (-0,12; -0,05), NNT=12).

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) odnotowane w badaniu Heads Up, upadacetynib 30 mg versus dupilimumab 300 mg, przedłużony okres obserwacji: 30 dni po ostatniej dawce UPA lub 84 dni po ostatniej dawce DUPI

Klasyfikacja	TEAEs	UPA 30 mg N=348 n(%)	DUPI 300 mg N=344 n(%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	23 (6,6)	27 (7,8)	0,83 (0,47; 1,48)	-0,01 (-0,05; 0,03)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	26 (7,5)	17 (4,9)	1,55 (0,83; 2,92)	0,03 (-0,01; 0,06)
	Zapalenie mieszków włosowych	22 (6,3)	4 (1,2)	5,74 (1,96; 16,83)	0,05 (0,02; 0,08)
	Zakażenie dróg moczowych	19 (5,5)	15 (4,4)	1,27 (0,63; 2,54)	0,01 (-0,02; 0,04)
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	5 (1,4)	35 (10,2)	0,13 (0,05; 0,33)	-0,09 (-0,12; -0,05)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	17 (4,9)	23 (6,7)	0,72 (0,38; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,02)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	64 (18,4)	11 (3,2)	6,82 (3,53; 13,19)	0,15 (0,11; 0,20)
	Zaostrzenie AZS	37 (10,6)	32 (9,3)	1,16 (0,70; 1,91)	0,01 (-0,03; 0,06)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	26 (7,5)	11 (3,2)	2,44 (1,19; 5,03)	0,04 (0,01; 0,08)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Rising Up

Poniżej przedstawiono skrótowy opis badania Rising Up, na podstawie odnalezionej przez analityków Agencji publikacji Katoh 2021.

Charakterystyka badania Rising Up

Badanie Rising Up jest trwającym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa upadacytylibu podawanego w skojarzeniu z miejscowym kortykosteroidem w leczeniu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Do badania włączano pochodzących z Japonii pacjentów w wieku 12-75 lat, z nasileniem AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, trwającym co najmniej 3 lata, z udokumentowaną historią niewłaściwej odpowiedzi na leczenie miejscowe lub systemowe w przeciągu ostatnich 6 miesięcy.

Pacjentów randomizowano 1:1:1 do grupy otrzymującej upadacytylib w dawce 15 mg w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem (UPA 15 mg +TCS, N=91), upadacytylib w dawce 30 mg w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem (UPA 30 mg +TCS, N=91) lub placebo w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem (PLC+ TCS, N=90). Po 16 tygodniach od rozpoczęcia badania, pacjenci zostali ponownie zrandomizowani 1:1 do grupy otrzymującej upadacytylib 15 mg w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem (N=133) lub upadacytylib 30 mg w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem (N=136). Oceny dokonano po okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Uzyskane wyniki – bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) wystąpiło u 58 (64%) pacjentów leczonych UPA 30mg +TCS, u 51 (56%) leczonych UPA 15 mg +TCS oraz u 38 (42%) pacjentów otrzymujących PLC+TCS. Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAEs) wystąpiły z porównywalną częstością (po 1 pacjencie w każdej z grup doświadczyło SAE). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 2 (2,2%) pacjentów leczonych UPA 15 mg + TCS, u 1 (1,1%) pacjenta leczonego UPA 30 mg + TCS oraz u 1 (1,1%) pacjenta otrzymującego PLC + TCS. W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu w czasie trwania badania.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) to: trądzik (47,9 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg + TCS versus 29,0 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg +TCS) zapalenie nosogardzieli (46,6 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg + TCS versus 36,2 zdarzenia/ 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg +TCS), zakażenie Herpes zoster (13,5 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg + TCS versus 6,0 zdarzeń / 100 pacjentów w grupie UPA 15 mg + TCS) oraz bóle stawów (9,8 zdarzeń/ 100 pacjentów w grupie UPA 30 mg+TCS, brak zdarzeń w grupie UPA 15 mg+TCS).

Wnioski autorów

Upadacytylib w skojarzeniu z miejscowym kortykosteroidem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki badania Rising Up są zbieżne z wcześniej opublikowanymi badaniami dla tej populacji chorych. Najważniejsze ograniczenia badania Rising Up stanowią: mała próba badana, krótki okres obserwacji oraz wyłącznie populacja japońska włączona do badania.

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, mannitol, kwas winowy, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) (wyłącznie moc 15 mg), żelaza tlenek czerwony (E172)),
- czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- ciąża.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ pacjentów) podczas stosowania upadacetynibu w dawce 15 mg lub 30 mg były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25,4%), trądzik (15,1%), opryszczka pospolita (8,4%), ból głowy (6,3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (5,5%), kaszel (3,2%), zapalenie mieszków włosowych (3,2%), ból brzucha (2,9%), nudności (2,7%), neutropenia (2,3%), gorączka (2,1%) i grypa (2,1%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacetynibu podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na doświadczeniach z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Częstości podane w tabeli poniżej oparte są na wyższej z częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Rinvoq 15 mg w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych i atopowego zapalenia skóry lub podczas stosowania produktu Rinvoq 30 mg w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Jeśli zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania między wskazaniami, zostały one przedstawione w przypisach pod tabelą.

Tabela 59. Działania niepożądane opisane w ChPL Rinvoq

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Zapalenie oskrzeli ^{a, b} · półpasiec, opryszczka ^a · zapalenie mieszków włosowych, grypa	Zapalenie płuc Kandydoza jamy ustnej Zapalenie uchyłków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość, neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Hipercholesterolemia ^p	Hipertriglicydemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Bóle brzucha ^a , nudności	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik ^c	Pokrzywka ^c	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie, gorączka	-
Badania diagnostyczne	-	Zwiększona aktywność CPK, AlAT ^b , AspAT ^b ; zwiększenie masy ciała	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy	-

^a Przedstawione jako termin zgrupowany

^b W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, zwiększenia aktywności AlAT i AspAT była określana jako niezbyt często.

^c W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często.

Opis wybranych działań niepożądanych

- Zakażenia

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacetynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 39% i 43% w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacetynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 98,5 i 109,6 zdarzenia na 100 pacjentolat. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacetynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacetynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,3 i 2,8 zdarzenia na 100 pacjentolat.

- Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, wszystkie zgłaszane zakażenia oportunistyczne (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) były wypryskiem opryszczkowym. W grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,7% i 0,8% w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania wyprysku opryszczkowego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,6 i 1,8 zdarzenia na 100 pacjentolat. Zgłoszono jeden przypadek kandydozy przełyku w związku ze stosowaniem upadacytynibu w dawce 30 mg. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,5 i 5,2 zdarzenia na 100 pacjentolat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

- Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zależne od dawki zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), parametrów lipidowych, wartości CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) i neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ komórek/l) związane z leczeniem upadacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych. Niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano po 16. tygodniu w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wieku 65 lat i starszych stwierdzono, że ogólny odsetek działań niepożądanych był większy po zastosowaniu dawki 30 mg upadacytynibu w porównaniu z dawką 15 mg.

Dzieci i młodzież

W badaniach III fazy leczono łącznie 343 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, z których 167 otrzymywało dawkę 15 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dawki 30 mg u młodzieży są nadal badane.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

- Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi

nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjenta z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan pacjenta i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia. W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

- Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

- Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

- Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

- Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

- Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

- Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u pacjentów z wartościami ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

- Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwałe leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, aby zapobiec perforacji przewodu pokarmowego.

- Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowonaczyniowych. U pacjentów leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

- Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Rinvoq. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 8 842 pacjentów. 5 965 (67%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 2 735 (31%) z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2021 – 6 049. Większość zgłoszeń dotyczyło kobiet (76%).

Tabela 60. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Rinvoq wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		2 657
	ból	560
	brak efektu działania leku	361
	zmęczenie	341
Infekcje i zarażenia		2 423
	COVID-19	448
	Zapalenie płuc	246
	Herpes zoster	240
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i ze strony tkanki łącznej		2 021
	Bóle stawów	543
	Ból kończyn	429
	Reumatoidalne zapalenie stawów	388
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne		1 455
	Zabieg chirurgiczny	244
	Przerwanie terapii	191
	Artroplastyka stawu kolanowego	138
Pomiary		1 293
	Zwiększona masa ciała	247
	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	112
	Zmniejszenie masy ciała	93

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 23.03.2021

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

W styczniu 2021 roku (zaktualizowane we wrześniu 2021 r.) na stronie amerykańskiej agencji FDA pojawiło się zalecenie związane z komunikacją dotyczącą bezpieczeństwa stosowania inhibitorów kinaz janusowych: umieszczenia informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, nowotworów, zakrzepów krwi oraz zgonu w Charakterystyce Produktów Leczniczych: Xeljanz/Xeljanz XR (tofacytynib), Olumiant (barycytynib) oraz Rinvoq (upadacytynib). W zaleceniach dla profesjonalistów Medycznych FDA podnosi, że Profesjonaliści Medyczni (HCP) powinni rozważyć korzyści i ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta przed rozpoczęciem/ kontynuacją terapii z użyciem m.in. produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib). Zalecenie to jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów palących wyroby tytoniowe (obecnie lub w przeszłości), pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjentów z chorobami nowotworowymi z wyjątkiem skutecznie wyleczonych nieczerniakowego raka skóry. Produkt leczniczy Rinvoq powinien być zarezerwowany dla pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja leczenia co najmniej jednym blokerem TNF. Należy uświadomić pacjentów, jaki jest stosunek korzyści do ryzyka oraz uświadomić o konieczności szukania pomocy medycznej w sytuacji wystąpienia objawów zawału serca, udaru lub zakrzepicy.

Na stronach EMA oraz URPL nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytyribu (Rinvoq, UPA) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry w ramach programu lekowego. UPA porównano z dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z ciężką postacią AZS oraz najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w populacji dorosłych z umiarkowaną postacią AZS oraz populacji młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej AZS. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta), w dożywotnim (63-letnim) lub 6-letnim (dot. młodzieży 12-17 lat) horyzoncie czasowym. Model Markowa ze stanami „brak odpowiedzi na leczenie”, czterema stanami odpowiedzi na leczenie oraz stanem „zgon”. Schemat modelu przedstawia rysunek na kolejnej stronie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

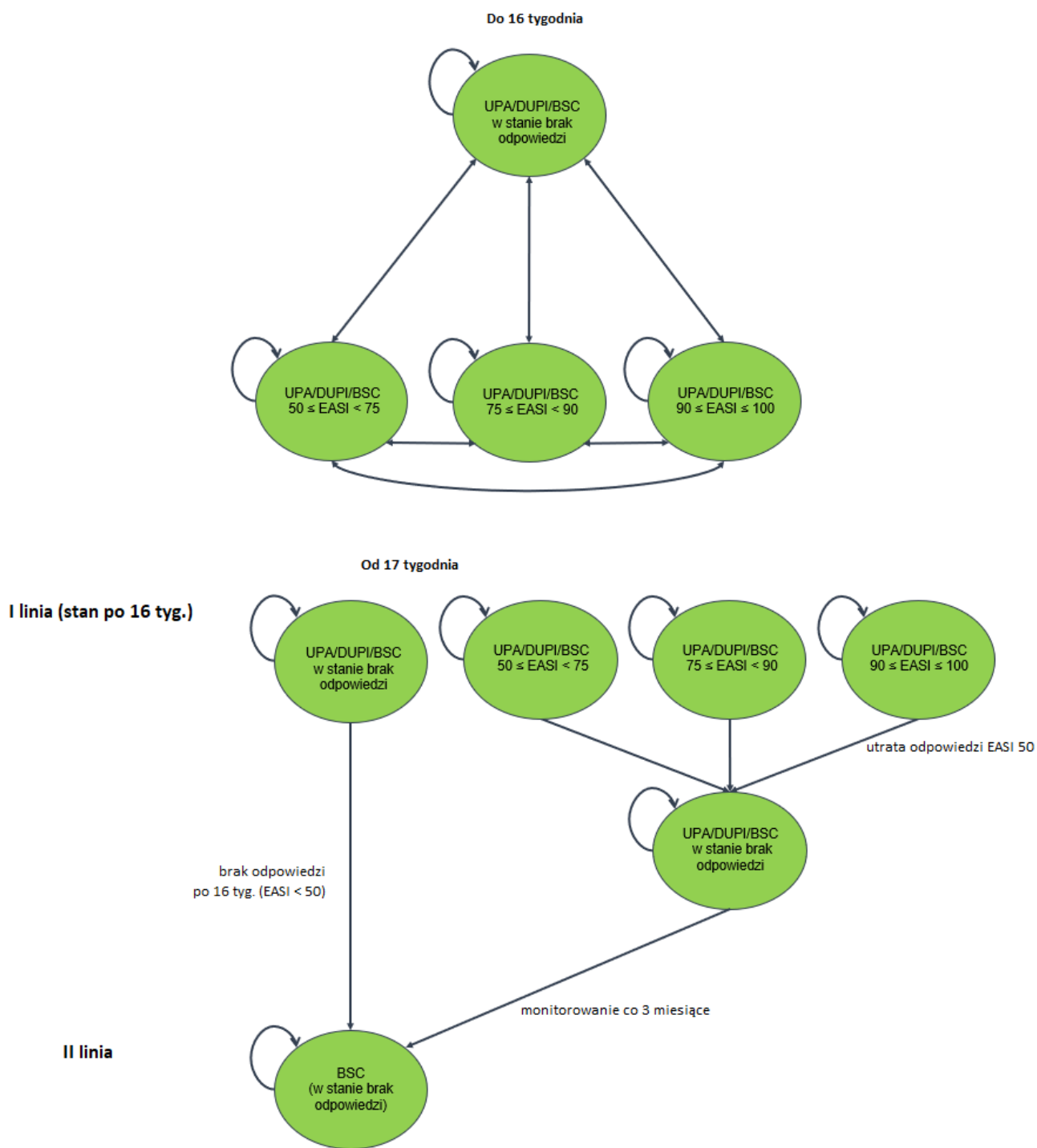
Na podstawie dwóch badań RCT Ad Up i Heads Up.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, podania, BSC, leczenia zaostrzeń choroby oraz monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie publikacji NICE Baricitinib oraz Zimmermann 2018 w analizie podstawowej.



Rysunek 10. Schemat modelu wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Kategoria	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Kategoria	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce DUPI [REDACTED]

Stosowanie UPA w miejsce BSC jest [REDACTED]

Stosowanie UPA w miejsce BSC jest [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania wnioskodawcy nie obejmują ewentualnych RSS dot. DUPI. [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. DUPI w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla DUPI.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. BSC w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED].

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED].

Oszacowane ceny progowe należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto [REDACTED]

W związku z przedstawieniem badań RCT Ad Up i Heads Up dowodzących wyższości UPA nad odpowiednio BSC oraz DUPI, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, jednak nie przedstawił zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016 (s. 37) analizy probabilistycznej. Wnioskodawca argumentuje, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie)” (s. 73 AE). W opinii analityków Agencji uzasadnienie odstąpienia od analizy probabilistycznej przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że analiza probabilistyczna powinna zawsze towarzyszyć analizie użyteczności kosztów.

W analizie deterministycznej przetestowano parametry wpływ parametrów [REDACTED]

Wyniki stabilne.

⁴ 166 758 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	perspektywa NFZ i wspólna (NFZ i pacjenta)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywotni (63-letni) lub 6-letni (młodzież 12-17 lat)
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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości wnioskodawca <u>nie przedstawił</u> zalecanej przez wytyczne analizy probabilistycznej

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, założenia i struktura modelu prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych ani innych analiz ekonomicznych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Brak konieczności przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii upadacetynibem w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach nowego programu lekowego.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Uzasadnieniem przyjęcia dwóch perspektyw poza wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych dla analiz, jest dopłata ponoszona przez pacjentów z tytułu zakupu produktów dostępnych na receptę w aptece z różnym poziomem odpłatności. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie wszystkich pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS odbywa się w ramach terapii BSC. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy zakłada, że w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS UPA i DUPI osiągną swoje docelowe udziały w ostatnim miesiącu drugiego roku W okresie do momentu ustabilizowania się udziałów w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS oraz młodzieży w wieku 12-17 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorzy nieleczeni aktywnie w ramach programu lekowego z wykorzystaniem UPA stosują BSC.

Założenie dotyczące scenariusza istniejącego zostało opisane w dokumencie analizy wpływu na budżet w sposób nieprawidłowy, ponieważ zgodnie z analizą wykonaną w załączonym dokumencie elektronicznym oraz stanem faktycznym, w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS refundowany jest już dupilimumab. W związku z czym prawidłowy opis powinien określać scenariusz istniejący jako DUPI+BSC w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią oraz BSC w pozostałych subpopulacjach.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów rozpowszechnienia w subpopulacjach oraz parametrów kosztowych kwalifikacji, monitorowania, podania formy podskórnej oraz przejęcia udziałów DUPI.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o przyjęcie wielu odsetków ograniczających pochodzących z różnych źródeł informacji. W pierwszej kolejności wyznaczono odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia lub z działaniami niepożądanymi wśród leczonych CYK (ok. 38,5% na podstawie danych z badania Economedica). Iloczyn 38,5% oraz 20% (leczonych cyklosporyną w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przyjęty również na podstawie Economedica) pozwolił oszacować udział pacjentów z niepowodzeniem leczenia lub działaniami niepożądanymi związanymi z terapią CYK w całej populacji chorych na AZS (ok. 7,7%).

Następnie w analizach wnioskodawcy przyjęto odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania cyklosporyny w całej populacji chorych na AZS (ok. 10,2%). Suma udziałów chorych z niepowodzeniem leczenia, działaniami niepożądanymi oraz przeciwwskazaniami do zastosowania cyklosporyny (ok. 17,9%) stanowi odsetek chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca wskazał zgodnie ze stanem faktycznym, że nie dysponuje odpowiednimi danymi dla polskiej praktyki klinicznej. Wykorzystane badanie Economedica przeprowadzono w populacji węższej od

wnioskowanej, dane dotyczyły wyłącznie dorosłych z ciężką postacią AZS, jednakże z powodu braku innych danych przyjęto ten odsetek także dla pozostałych subpopulacji rozpatrywanych w analizie.

Przyjęcie odsetka rozpowszechnienia opcji terapeutycznych ekstrapolowanego z grupy pacjentów z ciężką postacią na pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS uznano za istotne ograniczenie dla wniosku.

Suma udziałów chorych z niepowodzeniem leczenia, działaniami niepożądanymi oraz przeciwwskazaniami do zastosowania cyklosporyny (ok. 17,9%) stanowi odsetek chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego. Odsetek ten obejmuje również chorych z dyskwalifikacją oraz niepowodzeniem fototerapii albo innej terapii.

Wielkość populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet obliczono jako sumę liczby chorych na AZS, którzy zakwalifikują się do leczenia w ramach programu lekowego do końca horyzontu czasowego analizy. Oszacowania wykonano oddzielnie dla subpopulacji dorosłych oraz dzieci w wieku 12-17 lat z odpowiednio umiarkowaną i ciężką postacią AZS. Liczebność populacji dorosłych z ciężką postacią AZS przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczącej liczby dorosłych chorych z ciężką postacią AZS, którzy mogliby być leczeni DUPI w ramach programu lekowego przedstawionej w AWA Dupixent⁵. Liczbę pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią AZS przyjęto na podstawie oszacowania liczby dorosłych chorych z ciężką postacią AZS, proporcjonalnie większą o stosunek liczby dorosłych chorych z postacią umiarkowaną. Liczebność dwóch subpopulacji w grupie wiekowej 12-17 lat przyjęto również na podstawie opinii ekspertów, raportowanych w AWA Dupixent⁶.

Wnioskodawca przyjął że aktualna liczba chorych na AZS w postaci umiarkowanej do ciężkiej w Polsce wynosi 140 545 pacjentów, wśród których do leczenia ogólnego kwalifikuje się 89 009 chorych. Dzieci w wieku 12-17 lat stanowią 11,36% populacji. Jako populację docelową wnioskodawca wskazuje 25 153 pacjentów rocznie. Oszacowania dla analizy wpływu na budżet przeprowadzono dla [redacted] pacjentów.

Mając na uwadze wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego w toku prac przez analityków Agencji, liczbę pacjentów żyjących z postacią umiarkowaną i ciężką, u których stosowano leczenie systemowe oszacowano na około 120 tys. pacjentów. W badaniu wykazano, że pacjenci między 12-17 rokiem życia stanowili około 7% populacji. Zweryfikowano również wielkość rocznej populacji docelowej z wykorzystaniem dopasowania danych do krzywych. Wykorzystano dopasowania wielomianowe drugiego stopnia w zależności od uwzględnienia danych za rok 2020 (wskazujących na dalsze zmniejszanie się populacji rocznej). Oszacowania dla danych bez uwzględnienia roku 2020 dopasowane do krzywej wielomianowej stopnia drugiego, prognozowane na dwa kolejne okresy wskazują na populację roczną 21,8-22,1 tys. pacjentów. Po uwzględnieniu danych za 2020 rok, wielkość populacji zmniejsza się do 17,6-19,2 tys. pacjentów. Aktualnie raportowana średnia roczna wielkość populacji wynosi 20 324. Mając na uwadze wykonane oszacowania, założenia wnioskodawcy prowadzą do uzyskania wyników zawyżonych względem rzeczywistości istniejących. Leczenie cyklosporyną zastosowano łącznie u 3 891 pacjentów stanowiących 3,10% populacji z umiarkowanym do ciężkiego AZS.

Podejście szacowania populacji zaproponowane przez wnioskodawcę jest uprawnionym postępowaniem, jednak stosowanie dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Zważywszy na konstrukcję wskazania oraz kryteriów programu lekowego, wnioskowanie dotyczące wielkości populacji jest ograniczone.

Udziały

Udziały wnioskowanej technologii w wariantach podstawowym analizie przyjęto na zasadzie arbitralnych założeń wnioskodawcy. W analizie przyjęto, że UPA będzie przejmować połowę przyrostu liczby chorych leczonych dupilumabem w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS – udziały będą rosły po ok. 2,1% w skali miesiąca. Pod koniec drugiego roku analizy ustabilizują się na poziomie odpowiednio 62,5% oraz 37,5%. Wśród

⁵ AWA OT.4331.11.2020 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%202020.07.24_bip.pdf

⁶ AWA OT.4231.28.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/AWA/85_AWA_OT.4231.28.2021_Dupixent_AZS_BIP.pdf

pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią oraz chorych między 12 a 17 rokiem życia upadacetynib będzie zwiększać o ok. 4,2% w skali miesiąca – udział 100% pod koniec drugiego roku analizy.

Analitycy Agencji są zdania, że zasadnym byłoby przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów, zajmujących się leczeniem atopowego zapalenia skóry w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów, z uwzględnieniem nowej sytuacji, w której dupilimumab jest refundowany u części pacjentów z populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością, szczególnie mając na uwadze ekstrapolację wyników z postępowań dotyczących objęcia refundacją leku Dupixent.

Uwagę zwraca również fakt, że realizacja scenariusza przejęcia 100% udziałów w scenariuszu nowym jest niemożliwa do wystąpienia z uwagi na fakt, że u części z pacjentów może rozwinąć się nadwrażliwość na upadacetynib, część z pacjentów potencjalnie może mieć gruźlicę lub przechodzić inne ciężkie zakażenie. Ponadto zważywszy na charakterystykę populacji oraz udział pacjentów w wieku starszym i podeszłym należy przyjąć, że u pacjentów mogą rozwinąć się zaburzenia czynności wątroby. Nie brano pod uwagę, że pacjentki ze wskazaniem określonym jak we wniosku mogą zająć w ciężę. Biorąc pod uwagę wymienione sytuacje stanowiące bezwzględne przeciwwskazania do terapii upadacetynibem, scenariusz nowy został skonstruowany w nieprawidłowy sposób, wskazując na zawyżenie populacji.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (UPA, DUPI, BSC), podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zaostrzeń choroby, z uwagi na kategorię refundacyjną uwzględniono koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za koszt nieróżniący, z uwagi na fakt, że w analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą a komparatorami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetki chorych doświadczających takich zdarzeń na poziomie mniejszym niż 5% sugerują, że ich uwzględnienie nie miałoby znaczącego wpływu na wynik.

Koszt interwencji wnioskowanej przyjęto jak we wniosku, dupilimumab przyjęto zgodnie z obwieszczeniem. Należy zwrócić uwagę, że oszacowania wnioskodawcy nie obejmują ewentualnych RSS dot. DUPI.

Na podstawie danych z modeli opisanych w opracowaniach NICE przyjęto, że w skład BSC wchodzi: emolienty – emulsje do kąpieli; emolienty – kremy i maści; miejscowe kortykosteroidy (mometazon 0,1% maść); miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus 0,1% maść). Oszacowany przez wnioskodawcę koszt BSC podano w okresie tygodniowym w podziale na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, w grupach wiekowych poniżej lub co najmniej 75 lat. Uwzględniając wszystkie warianty koszt BSC, z perspektywy NFZ wyniósł między 9,19 a 45,29 zł.

Mając na uwadze przeprowadzone badanie praktyki klinicznej, uwzględniające zarówno świadczenia nielekowe jak i koszt refundacji produktów leczniczych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, średni roczny koszt refundacji w 2020 roku wyniósł 32,81 zł + 134,88 zł, co daje tygodniowo łączną kwotę 3,22 zł. Uwzględniając średni koszt leków recepturowych oszacowany w szerszej populacji można uwzględnić dodatkowe 432,68 zł jako średnia roczna za 2020 rok, co w rezultacie prowadzi do łącznej kwoty 11,54 zł tygodniowo z perspektywy NFZ.

Podanie leku przyjęto jako standardowy koszt w programie lekowym na poziomie 108,16 zł. Ryczałt roczny na diagnostykę oszacowano na poziomie 358,00 zł, koszty badań poza programem lekowym oszacowano na poziomie 163,00 zł rocznie. Koszt kwalifikacji do programu obliczono na 271,00 zł.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	25 153 16 343 – 33 964	25 153 16 343 – 33 964
Pacjenci, u których będzie stosowany UPA w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty upadacetynibu				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [redacted] pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty istniejące w wysokości [redacted]. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów wyniósł 600,37 zł, przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji z perspektywy NFZ wyniósłby [redacted]. Jednak należy mieć na uwadze, że na dzień sporządzenia niniejszego dokumentu w bazach NFZ z uwagi na czas przekazywania brak jest danych odnośnie refundacji dupilimumabu. Mimo to, uznano oszacowanie wnioskodawcy jako najprawdopodobniej zawyżone względem rzeczywistości istniejącego.

Objęcie refundacją produktu Rinvoq w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje że wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rinvoq, wynosi kolejno [redacted] i [redacted].

Uwzględniając propozycje instrumentu podziału ryzyka proponowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego o [redacted] oraz [redacted]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji upadacetynibu, wynosi [redacted] i [redacted].

Mając na uwadze szacunki analityków Agencji odnośnie wydatków ponoszonych przez płatnika w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, inkrement kosztów może być prawdopodobnie dwukrotnie większy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. 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?	NIE	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji ogólnej zostały ocenione jako uprawnione postępowanie, jednak stosowanie dużej liczby parametrów ograniczających populację pochodzących z różnych źródeł wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Zważywszy na wyniki badania rzeczywistej praktyki przeprowadzonego przez Agencję charakterystyka i liczebność populacji wykazuje odmienne wartości co przedstawiono w stosownych miejscach
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
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?	NIE	wnioskodawca nie przeprowadził badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, w analizach wskazano w ramach BSC emolienty (nierefundowane na obwieszczeniu), mometazon i takrolimus (nierefundowany w postaci maści), wnioskodawca nie odniósł się do sposobu finansowania technologii w danym wskazaniu wnioskodawca nie przedstawił również analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wydaje się, że przyjęty odsetek udziałów w ramach analizy podstawowej nie został uzasadniony w sposób prawidłowy, ekstrapolacja ruchów rynkowych w oparciu o szacunkowe dane z poprzednich postępowań nie jest prawidłowym podejściem, nie przeprowadzono również badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z AZS w warunkach polskich
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	jako komparator dla analiz wskazano BSC oraz dupilimumab w zależności od wieku oraz stopnia ciężkości AZS co jest założeniem prawidłowym
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ pozwala na wnioskowanie odnośnie analizowanej populacji pacjentów z uwagi na dane dotyczące refundacji produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, nie zidentyfikowano podjęcia przez wnioskodawcę próby pozyskania danych rzeczywistej praktyki w modelu przyjęto znacznie wyższe koszty generowane przez pacjentów niż wynika to z danych NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy nie są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynikami dla pierwszego roku analizy zużycia zasobów oszacowano prawdopodobne wykorzystanie [] opakowań, deklaracja według wniosku wynosi ponad dziesięciokrotnie mniej [], analiza dla roku drugiego wskazuje na zapotrzebowanie na [] opakowań, deklaracja obejmuje [], wnioskodawca nie przedstawił odniesienia się do rozbieżności
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Wnioskodawca wskazał zgodnie ze stanem faktycznym, że nie dysponuje odpowiednimi danymi dla polskiej praktyki klinicznej, oszacowania wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną zostały dokonane w oparciu o badanie Economedica wykonane w węższej populacji od wnioskowanej oraz w oparciu o dane raportowane w AWA Dupixent w latach 2020 i 2021. Należy zwrócić uwagę, że raportowane wówczas dane NFZ zawierały jedynie informację o liczbie unikalnych identyfikatorów pacjenta z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L20. W ramach niniejszego postępowania wykazano że mogło być to podejście obarczone wysoką niepewnością, przez co w ramach rozdziału 3.3 zaproponowano inne metody szacowania populacji docelowej.

W ramach dostarczonej przez wnioskodawcę dokumentacji do wniosku nie zidentyfikowano badania ankietowego wśród krajowych specjalistów zajmujących się leczeniem AZS, propozycję zmian udziałów stosowanych technologii należy przyjąć z ograniczoną wiarygodnością. Szczególną okolicznością jest fakt ekstrapolacji szacunków ekspertów z postępowań dotyczących objęcia refundacją leku Dupixent. Wówczas nie refundowano żadnej wysoce skutecznej metody leczenia postaci umiarkowanej do ciężkiej AZS.

Przy określeniu populacji leczonej w scenariuszu nowym w modelu analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględniono odsetka śmiertelności pacjentów z AZS, który zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Agencję wynosi około 1% rocznie. Ponadto w szacunkach pominięto pacjentów z możliwością wystąpienia przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Rinvoq. W proponowanym programie lekowym kryterium włączenia stanowi m.in. niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu. W analizie wnioskodawcy oszacowano, że rozpowszechnienie stosowania cyklosporyny może dotyczyć 20% pacjentów i może być to grupa 9 314 pacjentów. Badanie analityków Agencji wskazuje, że cyklosporyna w 2020 roku była stosowana u 3,95%, stanowiących 726 pacjentów. Jest to znaczna rozbieżność pomiędzy założeniami wnioskodawcy a stanem faktycznym.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest przyjęcie w modelu znacznie wyższego poziomu kosztów generowanych przez pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w stadium od umiarkowanego do ciężkiego, niż wynika to z danych NFZ. Wnioskodawca przyjmuje w scenariuszu istniejącym średni roczny koszt na pacjenta w wysokości [REDAKTOWANE], zważywszy na wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniając szerszy zakres kategorii kosztowych (świadczenia nielekowe, produkty lecznicze, realizacje zleceń recepturowych) średni koszt wyniósł 600,37 zł. Uwagę zwraca fakt, że na czas sporządzania niniejszego dokumentu nie było sprawozdanych danych dotyczących refundacji dupilimumab, jednakże z uwagi na prawdopodobnie nieliczną populację pacjentów leczonych w programie byłby to nieznacznie wyższy średni koszt w populacji. Zawyżenie wyników scenariusza istniejącego istotnie zmniejsza oszacowania kosztów inkrementalnych, przyczyniając się do możliwości nieprawidłowego wnioskowania.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany założeń dla [REDAKTOWANE]. W rozpatrywanym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto [REDAKTOWANE] w porównaniu do [REDAKTOWANE] w analizie podstawowej. Wykazano, że wyniki dla testowanego scenariusza wyniosły [REDAKTOWANE] dla roku pierwszego oraz [REDAKTOWANE] dla roku kolejnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak z uwagi na fakt, że na dzień sporządzenia niniejszego dokumentu w bazach NFZ brak było danych odnośnie refundacji dupilimumabu, w związku z czym analitycy Agencji ostatecznie odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Głównym uzasadnieniem byłby brak odniesienia do sytuacji istniejącej, przez co prezentacja wyników zmodyfikowanej analizy wpływu na budżet wyłącznie w oparciu o dane dla BSC z aktualnej praktyki na koniec roku 2020 roku byłoby postępowaniem niezasadnym.

Przeprowadzono jedynie modyfikację parametrów w oparciu o liczebność populacji. Zmodyfikowano parametry modelu wpływu na budżet w sposób określony poniżej. Nie modyfikowano odsetków przyjętych na podstawie Economedica dotyczących struktury pacjentów nieleczonych cyklosporyną, dyskontynuacji leczenia cyklosporyną, oceny skuteczności oraz braku skuteczności terapii.

Tabela 67. Modyfikacje analizy wpływu na budżet w oparciu o dane NFZ

parametr	model wnioskodawcy	założenia analityków Agencji
chorzy na AZS (ogółem)		606 111
postać ciężka		6 421
postać umiarkowana		15 594
postać umiarkowana lub ciężka		22 015
leczeni CYK w ostatnich 12 miesiącach		726
wydatki inkrementalne		

Po uwzględnieniu alternatywnego scenariusza dla populacji, inkrement wydatków zmniejszył się dla oszacowań zarówno w pierwszym jak i kolejnym roku analizy. Jednak mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych w scenariuszu istniejącym (głównie wydatki związane z refundacją dupilimumabu) oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Jako uzupełnienie analizy wpływu na budżet w rozdziale 3.3.4. *Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu* przedstawiono zmiany budżetu refundacyjnego z tytułu leczenia pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Przedstawiono również aktualne na 2020 rok i poprzednie obciążenie, wraz z całkowitym kosztem średniorocznym pacjenta z uwzględnieniem różnych kategorii kosztowych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści Agencji zgłaszają, że przedstawiony przez wnioskodawcę projekt programu lekowego zawiera nieuzasadnione przedstawionymi dowodami naukowymi oraz aktualną praktyką kliniczną kryteria znacząco ograniczające dostęp pacjentom do terapii. Mając na uwadze, że aktualnie pacjenci leczeni są nie tylko z wykorzystaniem cyklosporyny A jako terapii systemowej, w badaniach przedstawionych w analizie klinicznej uczestniczyli pacjenci po bliżej nie określonych terapiach systemowych, wprowadzenie bezwzględnego kryterium włączenia jako odniesienie do terapii cyklosporyną u pacjentów powyżej 18 r.ż. jest nieprawidłowe.

Uwagę zwraca również fakt, że zaprzestanie leczenia w programie może mieć miejsce tylko w przypadku nieskuteczności terapii lub wystąpienia przeciwwskazań równoznacznych z kryteriami uniemożliwiającymi leczenie. Brak obecnie dowodów na stosowanie upadacytynibu bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należy opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania upadacytynibu bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na charakter atopowego zapalenia skóry jako nawracających stanów ciężkich pacjent powinien być uczestnikiem w dalszym ciągu, w celu zapobieżenia kosztów generowanych przez ponowną kwalifikację).

Jak wykazano w analizie danych NFZ z umiarkowanym do ciężkiego AZS zmagają się pacjenci w różnym wieku włączając w to pacjentów po 65 r.ż., u tych pacjentów monitorowanie leczenia upadacytynibem powinno obejmować być prowadzone z zachowaniem szczególnych środków ostrożności w związku ze zwiększonym ryzykiem epizodów sercowo naczyniowych oraz współtowarzyszącą wielochorobowością i polipragmatyzacją skutkującą potencjalnym stosowaniem niezalecanych przy leczeniu produktem Rinvoq inhibitorów CYP3A4.

W tabeli poniżej przedstawiono propozycję zapisów zgłoszoną przez dr hab. Owczarczyk-Saczonek.

Tabela 68. Propozycja kształtu programu lekowego zgłoszona przez ankietowanego eksperta

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 12 lat i powyżej; 2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (IGA równe 3 lub 4) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i spełniają jedno z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, albo b) przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo c) wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną; 3) niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej; 4) AZS ze wskaźnikami EASI ≥ 20 i BSA $\geq 10\%$ powierzchni skóry zmieniony chorobowo. <p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja lub choroba nowotworowa, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża lub laktacja.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, mocznika, b) profil lipidowy (cholesterol całkowity, HDL, trójglicerydy), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, AspAT; 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) RTG klatki piersiowej, ważność badania 6 msc; 5) Quantiferon test Gold; 6) EKG;

Część programu	Uwagi
	7) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 8) ocena nasilenia zmian BSA; 9) ocena jakości życia wg DLQI; 10) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.
Monitorowanie skuteczności leczenia	Badania po 16 tygodniach (+/- 7 dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 7 dni): 1) morfologia krwi z rozmazem 2) badania biochemiczne: a) stężenie kreatyniny, mocznika, b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AIAT, AspAT, d) profil lipidowy, 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 5) ocena jakości życia wg DLQI
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. W przypadku ciąży natychmiast przerwać stosowanie leku. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: liczba bezwzględna neutrofilii < 1 000 komórek/mm lub liczba bezwzględna limfocytów < 500 komórek/mm, stężenie Hb < 8 g/dl wymagają przerwania podawania leków i ewentualnego powrotu po poprawie wskaźn ków. Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.
Czas leczenia w programie	196 msc
Kryteria wyłączenia	Kryteria wyłączenia z programu 1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia rozumiane jako: a) niez uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI) oraz b) niez uzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji; 2) nadwrażliwość na lek; 3) ciąża lub laktacja; 4) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 5) spełnienie któregośkolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

Analiza propozycji zapisów złożonej przez eksperta klinicznego wskazuje na następujące zmiany: zawężenie populacji do postaci ciężkiej AZS z jednoczesnym rozszerzeniem dostępności o pacjentów po niepowodzeniu terapii systemowej (bez precyzowania jakiej), dodanie istotnych kryteriów wyłączenia dla pacjentów z aktywnym zakażeniem pasożytniczym lub infekcją lub chorobą nowotworową. Ekspert dodała również badanie EKG przy kwalifikacji oraz dodatkową skalę oceny nasilenia zgodnie z BSA. Dodano pozycję specjalnych ostrzeżeń i środków bezpieczeństwa dotyczących stosowania upadacytynibu oraz ograniczono czas leczenia do 196 msc. W kryteriach wyłączenia dodano warunek niez uzyskania poprawy jakości życia o minimalną istotną klinicznie różnicę wynoszącą 4 pkt. w porównaniu do wartości przy kwalifikacji do programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.03.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego „upadacetynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym PBAC 2021, HAS 2021, CADTH 2022, G-BA 2022. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla Rinvoq (upadacetynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021 (Australia)	Leczenie pacjentów powyżej 12 r.ż. z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.	PBAC pozytywnie zarekomendował umieszczenie upadacetynibu w wykazie leków refundowanych w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z ciężkim AZS. Jednocześnie PBAC zaznaczył, że UPA uzyskałby opłacalność kosztową po obniżeniu kosztów względem DUPI.
HAS 2021 (Francja)	Leczenie pacjentów powyżej 12 r.ż. z opornym na leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry.	HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji upadacetynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u osób wymagających leczenia systemowego, po niepowodzeniu, przeciwwskazaniach lub nietolerancji na cyklosporynę. HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji upadacetynibu w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u osób wymagających leczenia ogólnoustrojowego. Komisja uważa, że RINVOQ (upadacetynib) 15 mg i 30 mg, przynosi dodatnią korzyść kliniczną w niskim stopniu (IV ASMR) w porównaniu z DUPIXENT (dupilumab) u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry, którzy wymagają leczenia systemowego w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.
CADTH 2022 (Kanada)		CADTH wydało rekomendację pozytywną warunkową . CADTH rekomenduje refundowanie upadacetynibu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli lub u których nie jest wskazana terapia systemowa, tylko po spełnieniu pewnych warunków, min. nietolerancja lub oporność na fototerapię (jeśli jest dostępna), metotreksat i cyklosporynę; maksymalny czas trwania pierwszej refundowanej terapii UPA (ang. initial authorization) wynosi 20 tygodni. W celu kontynuacji refundacji należy przedstawić dowody skuteczności klinicznej, zdefiniowane jako co najmniej 75% poprawy w skali EASI względem wartości początkowej; pacjenci muszą być pod opieką lekarza dermatologa; redukcja ceny leku. Analiza wykazała, że obniżenie ceny UPA w dawce 30 mg o 35% jest wymagane do uzyskania efektywności kosztowej w porównaniu do UPA 15 mg.
G-BA 2022 (Niemcy)		G-BA pozytywnie zarekomendowało wpisanie leku Rinvoq na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z opornym na leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku Rinvoq (upadacytynib) ze środków publicznych w krajach UE, UK i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Maksymalna cena zbytu netto [zł]	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę [redacted] Maksymalna cena zbytu netto wnioskowanego produktu waha się od [redacted] we Francji do [redacted] w Estonii.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.01.2022 r., znak PLR.4500.2943.2021.17.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.01.2022 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 w przedmiocie:

- Rinvoq (upadacetynyb), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334.

Jednocześnie w piśmie zlecającym poinformowano, że 18 stycznia 2022 r. wnioskodawca przesłał aktualizację analiz farmakoekonomicznych dla produktu leczniczego Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu.

Zaktualizowane analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. Minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 3 marca 2022 r., znak OT.4231.2.2022.KD.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18 marca 2022 r.

Problem zdrowotny

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

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

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

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał u pacjentów dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym oraz młodzieży z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a u dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim: dupilumab. Wybór oceniono jako zasadny, aczkolwiek uwagę zwraca niespójność identyfikowania składników BSC w analizach wnioskodawcy.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego określono, że u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią atopowego zapalenia skóry zalecane jest wykorzystanie cyklosporyny i/lub metotretksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Dane pacjentów z rozpoznaniem L20 z bazy SWIAD, którzy korzystali z refundacji aptecznej zostały przeszukane po kodach EAN produktów refundowanych w danym okresie czasu lub sprawozdanych i sfinansowanych spoza obwieszczenia. Na przestrzeni lat 2014-2020 zidentyfikowano łącznie 125 503 pacjentów, którzy spełniali zadane kryteria. W 2020 roku, z refundacji korzystało łącznie 18 373 pacjentów, oszacowany współczynnik chorobowości wyniósł 48/100 000 mieszkańców.

W oszacowanej populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS w Polsce kobiety stanowiły 59% chorych, kobiety średnio miały 40 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 35 lat. Odchylenie standardowe dla wieku dla obu płci wyniosło 23 lata, odnotowano również odsetek przeżycia na poziomie 0,85% dla kobiet oraz 1,06% w przypadku mężczyzn.

W 2020 roku odnotowano, że wszyscy pacjenci korzystali z refundacji furoinianu mometazonu, 59% pacjentów korzystało również z leczenia GKS systemowymi. Mniejsze udziały odnotowano w przypadku pacjentów, u których stosowano cyklosporynę (4%), metotreksat (3%) azatioprynę (0,6%), mykofenolan mofetylu (0,4%) oraz takrolimus w maści (0,3%). Z fototerapii w 2020 roku skorzystał w ramach NFZ jeden pacjent.

Łączna kwota refundacji z tytułu finansowania produktów leczniczych będących podstawą do identyfikacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w 2020 roku wyniosła 2,5 mln zł, ze średnią wartością przypadającą na pacjenta w wysokości 135 zł. Ponadto u pacjentów rozliczono świadczenia opieki zdrowotnej w kwocie 600 tys. zł, średnioroczna wartość na pacjenta w wysokości 33 zł. Zidentyfikowano również, że pacjenci z populacji ogólnej korzystali z refundacji receptur aptecznych (prawdopodobnie maści lub inne preparaty do stosowania zewnętrznego) w łącznej kwocie 29 mln zł, ze średnią 433 zł. Ponadto szerzej patrząc na generowane obciążenie budżetowe przez pacjentów z AZS niezależnie od zaawansowania wykazano znaczne koszty generowane przez refundację mieszanek hipoalergicznym oraz produktów leczniczych do stosowania w astmie oskrzelowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie Ad Up

Ad Up to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs PLC+BSC w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) oraz młodzież (12-17 r.ż.) z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania zostało zrandomizowanych łącznie 901 pacjentów. Do grup badanych włączono 309 (UPA 15 mg) i 297 (UPA 30 mg) pacjentów, do grupy kontrolnej 304 osoby.

W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi w populacji ITT wyniosła kolejno ok. 65%, 77% i 26%).

W 16. tygodniu leczenia odpowiedź vIGA-AD występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 40%, 59% i 11%). W grupie osób w wieku 12-17 lat w 16. tygodniu odpowiedź vIGA-AD występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (kolejno ok. 31% i 8%).

W 16. tygodniu w populacji ITT uzyskana poprawa wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 15 mg + BSC oraz UPA 30 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania odpowiedzi wyniosła kolejno ok. 52%, 64% i 15%).

Badanie Ad Up – faza przedłużona

W 52. tygodniu leczenia częstość odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA 30 mg + BSC wyniosła odpowiednio 50,8% oraz 69,0%.

Oszacowana częstość odpowiedzi vIGA-AD (vIGA-AD=0/1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) w 52. tygodniu obserwacji wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC oraz 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC.

Badanie Heads Up

Badanie Heads Up to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA 30 mg i DUPI (dupilumab) w dawce 300 mg w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania zostało zrandomizowanych łącznie 692 pacjentów. Do grup badanych włączono 348 pacjentów (UPA 30 mg) do grupy interwencyjnej oraz 344 uczestników do grupy kontrolnej (DUPI 300 mg).

W 16. tygodniu odpowiedź EASI-75 (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupą DUPI 300 mg (71,0% vs 61,0%).

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu (tj. poprawy o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) w 16. tygodniu była wyższa w grupie UPA 30 mg niż w grupie DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie Ad Up

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się podczas leczenia był trądzik (30 [10%] z 300 pacjentów w grupie UPA 15 mg, 41 [14%] z 297 pacjentów w grupie UPA 30 mg i 6 [2%] z 303 pacjentów w grupie placebo) i zapalenia nosogardzieli (odpowiednio 37 [12%], 40 [14%] i 34 [11%]). Częstość występowania atopowego zapalenia skóry była najwyższa w grupie placebo (20 [7%] z 303 pacjentów vs 11 [4%] z 300 w grupie UPA 15 mg i dwóch [1%] z 297 w grupie UPA 30 mg). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem związanych z innymi stanami atopowymi była podobna w obu grupach. Wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu nie zaobserwowano czynnych zakażeń grzybicą, chłoniaków, perforacji przewodu pokarmowego, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ani żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Badanie Heads Up

Najczęściej zgłaszanym AE wśród pacjentów leczonych upadacytynibem był trądzik (55 [15,8%]), w przypadku leczonych dupilumabem zgłoszono u 9 (2,6%). Wszystkie przypadki trądziku miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, dotyczyły głównie twarzy i tułowia i nie powodowały blizn; nie doprowadziły do przerwania podawania leku. Najczęściej zgłaszanym AE wśród pacjentów leczonych dupilumabem było zapalenie spojówek (29 [8,4%]), u pacjentów leczonych upadacytynibem zdarzenie zgłoszono u 5 (1,4%). Wszystkie przypadki zapalenia spojówek miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żaden nie doprowadził do przerwania stosowania badanego leku. Wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, częstość występowania poważnych infekcji (4 [1,1%] vs 2 [0,6%]), wyprysku opryszczkowego (1 [0,3%] vs 0%) i półpaśca (7 [2,0%] vs 3 [0,9%]) były liczbowo wyższe u pacjentów leczonych upadacytynibem niż u pacjentów leczonych dupilumabem, wszystkie na ogólnie niskich poziomach. Każdą z poważnych infekcji zgłoszono u jednego pacjenta. Żadnego wyprysku opryszczkowego ani półpaśca nie uznano za poważne. Wszystkie przypadki półpaśca miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żadne z nich nie doprowadziło do przerwania stosowania badanego leku. Większość przypadków półpaśca dotyczyła pojedynczego dermatomu; 2 przypadki półpaśca obejmowały 3 lub więcej dermatomów, a 1 miał zajęcie oczu (skóra okołoooczodołowa) w grupie upadacytynibu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UPA w miejsce DUPI

Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla DUPI.

Stosowanie UPA w miejsce BSC jest

Stosowanie UPA w miejsce BSC jest

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. DUPI w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla DUPI.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. BSC w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

⁷ 166 758 zł

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs. BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Oszacowane ceny progowe należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto [REDACTED]

W związku z przedstawieniem badań RCT Ad Up i Heads Up dowodzących wyższości UPA nad odpowiednio BSC oraz DUPI, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, jednak nie przedstawił zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016 (s. 37) analizy probabilistycznej. Wnioskodawca argumentuje, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie)” (s. 73 AE). W opinii analityków Agencji uzasadnienie odstąpienia od analizy probabilistycznej przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że analiza probabilistyczna powinna zawsze towarzyszyć analizie użyteczności kosztów.

W analizie deterministycznej przetestowano parametry wpływ parametrów [REDACTED]

Wyniki stabilne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [REDACTED] pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty istniejące w wysokości [REDACTED]. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów wyniósł 600,37 zł, przez co koszt leczenia zakładanej przez wnioskodawcę wielkości populacji z perspektywy NFZ wyniósłby [REDACTED]. Jednak należy mieć na uwadze, że na dzień sporządzenia niniejszego dokumentu w bazach NFZ z uwagi na czas przekazywania brak jest danych odnośnie refundacji dupilimumabu. Mimo to, uznano oszacowanie wnioskodawcy jako najprawdopodobniej zawyżone względem rzeczywistości istniejącego.

Objęcie refundacją produktu Rinvoq w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje że wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszym roku analizy oraz [REDACTED] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rinvoq, wynosi kolejno [REDACTED] i [REDACTED].

Uwzględniając propozycje instrumentu podziału ryzyka proponowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDACTED] oraz [REDACTED]. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji upadacytynibu, wynosi [REDACTED] i [REDACTED].

Mając na uwadze szacunki analityków Agencji odnośnie wydatków ponoszonych przez płatnika w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, inkrement kosztów może być prawdopodobnie dwukrotnie większy.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest przyjęcie w modelu znacznie wyższego poziomu kosztów generowanych przez pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w stadium od umiarkowanego do ciężkiego, niż wynika to z danych NFZ. W analizie wnioskodawcy oszacowano, że rozpowszechnienie stosowania cyklosporyny może dotyczyć 20% pacjentów i może być to grupa 9 314 pacjentów. Badanie analityków Agencji wskazuje, że cyklosporyna w 2020 roku była stosowana u 3,95%, stanowiących 726 pacjentów, z atopowym zapaleniem skóry w stadium od umiarkowanego do ciężkiego. Jest to znaczna rozbieżność pomiędzy założeniami wnioskodawcy a stanem faktycznym. W ramach dostarczonej przez wnioskodawcę dokumentacji do wniosku nie zidentyfikowano badania ankietowego wśród krajowych specjalistów zajmujących się leczeniem AZS, propozycję zmian udziałów stosowanych technologii należy przyjąć z ograniczoną wiarygodnością.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wskazuje na liczne ograniczenia, które mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji oraz wysokości ponoszonych kosztów w perspektywie płatnika zostały skonstruowane nieprawidłowo.

Z uwagi na fakt, że na czas sporządzania niniejszego dokumentu analitycy Agencji nie dysponowali danymi dotyczącymi rzeczywistej refundacji dupilumabu w ramach funkcjonującego od listopada 2021 roku programu lekowego, przeprowadzono jedynie scenariusz oszacowań uwzględniający poprawki wprowadzone do liczebności oraz struktury populacji w scenariuszu nowym. Zaproponowany przez analityków agencji scenariusz analizy w oparciu o rzeczywiste dane demograficzne wykazuje znaczny wpływ na inkrementalny wynik analiz,

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. Australijska rekomendacja PBAC 2021 wskazuje dodatkowo, że konieczne jest obniżenie kosztów upadacytynibu do poziomu dupilumabu w celu uzyskania efektywności kosztowej. W rekomendacji francuskiej agencji HAS 2021 uznano, że upadacytynib przynosi dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do dupilumabu. W dokumencie G-Ba 2022 odniesiono się do udowodnionej dodatkowej korzyści w przypadku upadacytynibu. W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2022 wskazano naliczane warunki decyzji pozytywnej, w których odniesiono się do konieczności udokumentowanej fototerapii stosowanej przed kwalifikacją do terapii upadacytynibem, wskazano również na niepowodzenie terapii metotreksatem i cyklosporyną. Wprowadzono również zastrzeżenie, że maksymalny czas trwania terapii refundowanej wyniesie 20 tygodni, wydłużenie finansowania może nastąpić w przypadku udokumentowanej co najmniej 75% poprawy w skali EASI. Pacjenci muszą być pod stałą opieką dermatologa, konieczna była również redukcja ceny leku.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy przez analityków Agencji spełniały warunki określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych dla analiz.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy zawierały pewne niezgodności z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono uzasadnienia dla zawężenia wnioskowanego wskazania na pacjentów po niepowodzeniu, z działaniami niepożądanymi lub z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny, przedstawione dowody naukowe odnoszą się do pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na fototerapię lub po udokumentowanym uprzednim stosowaniu terapii systemowej, rozumianej jako glikokortykosteroidy, metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, inhibitory PDE-4 (np. kryzaborol), interferon – gamma, mykofenolan mofetylu, przy czym w protokole nie ograniczono do wymienionych. Zgodnie z wytycznymi ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań w porównaniu do rejestracji należy uzasadnić (s. 10).
- W ramach analizy klinicznej w badaniu Ad Up nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa w podziale na osoby dorosłe oraz osoby w wieku 12-17 lat. W badaniu dostępne są wyniki dla wszystkich pacjentów przyjmujących UPA w dawce 30 mg, natomiast dla pacjentów poniżej 18 r.ż. UPA jest aktualnie zarejestrowany jedynie w dawce 15 mg. Treść wytycznych wskazuje, że zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej (s. 26).
- Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, jednak nie przedstawił zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016 (s. 37) analizy probabilistycznej. Wnioskodawca argumentuje, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałoby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie)” (s. 73 AE). W opinii analityków Agencji uzasadnienie odstąpienia od analizy probabilistycznej przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że analiza probabilistyczna powinna zawsze towarzyszyć analizie użyteczności kosztów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Blaauvelt 2021**
 Blaauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J, Ladizinski B, Chu AD, Eyerich K. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1; 157(9): 1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
 Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2022 Feb 1;158(2):219.
 Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2022 Feb 1;158(2):219. PMID: 34347860; PMCID: PMC8340015.
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/10.1001/jamadermatol.2021.3023>
- Nusbaum 2021**
 Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2021 Oct Epub ahead of print 8:1-11. doi: 10.1080/09546634.2021.1986204.. PMID: 34620047.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2021.1986204>
- Pereyra-Rodriguez 2021**
 Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, Armario-Hita JC. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2021 Sep 6;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927. PMID: 34575076; PMCID: PMC8470048.
<https://www.mdpi.com/resolver?pii=life11090927>
- Qiu 2021**
 Qiu M, Duan XY, Yin DG. Network meta-analysis on the efficacy and safety of upadacitinib in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022 Jan; 61(1):e24-e26. PMID: 34363695 doi: 10.1111/ijd.15850. Epub 2021 Aug 7..
<https://doi.org/10.1111/ijd.15850>
- Reich 2021**
 Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, Hendrickson BA, Ladizinski B, Chu AD, Silverberg JI. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 5; 397(10290):2169-2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4. Epub 2021 May 21.
 Erratum in: *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2336.
 Erratum in: *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):746. PMID: 34023009.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(21\)00589-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(21)00589-4)
- Silverberg 2021**
 Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, Rosmarin D, Lynde C, Liu J, Gamelli A, Zeng J, Ladizinski B, Chu AD, Reich K. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar; 149(3):977-987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403658.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749\(21\)01212-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749(21)01212-4)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMF 2021**
 Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14371> (dostęp na dzień 25.03.2022)
- CADTH 2022**
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685%20Rinvoq%20AD%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20posting.pdf?msckid=dc6d9875ac4d11ec9f81010a7fab77a8> (dostęp na dzień: 25.03.2022)
- ETFAD/EADV 2020**
 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, i in., ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, JEADV,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijd.16892> (data dostępu: 28.03.2022)
- G-BA 2022**
https://www.g-ba.de/nutzenbewertung/735/?msc_kid=03e94cd2ac4e11ecaf30bb7e84950086 (dostęp na dzień: 25.03.2022)
- HAS 2021**
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19376_RINVOQ_PIC_EI_INS_Avisd%C3%A9f_CT19376.pdf (dostęp na dzień: 25.03.2022)
- NICE 2020/2021**
 National Institute for Health and Excellence, Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57> (data dostępu: 23.03.2022 r.)
 National Institute for Health and Excellence, Upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over [ID3733], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597> (data dostępu: 23.03.2022 r.)
 National Institute for Health and Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/resources/baricitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82609375014853> (data dostępu: 23.07.2021 r.)

National Institute for Health and Excellence, Abrocitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10764> (data dostępu: 23.03.2022 r.)

PBAC 2021

<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/680.html?msclid=76aa95f6ac4d11ecaf6dcfa4da091056>
(dostęp na dzień: 25.03.2022)

PTD / PTA / PTP / PTMR 2020

Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L, Szepietowski J, Kulus M, Kupczyk M, Mastalerz-Migas A, Peregud-Pogorzelski J, Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Czarnicka-Operacz M, Czajkowski R, Grubska-Suchanek E, Krasowska D, Kręcisz B, Kowalewski C, Lesiak A, Olszewska M, Samochocki Z, Śpiewak R, Wilkowska A. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Oct;37(5):617-624. doi: 10.5114/ada.2020.100496. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33239998; PMCID: PMC7675073.

<https://doi.org/10.5114/ada.2020.100496>

PTD / PTA / PTP / PTMR 2019a

Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69–80

PTD / PTA / PTP / PTMR 2019b

Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106

SIDeMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP 2020

Calzavara-Pinton P., Fortina A.B., Bonamonte D. et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP), *G Ital Dermatol Venereol*, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7

<https://www.minervamedica.it/index2.t?show=R23Y2021N02A0184>

Pozostałe publikacje**ChPL Rinvoq**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf

NICE Baricitinib

Single Technology Appraisal. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622]. Committee Papers, NICE 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/documents/committee-papers>

Zimmermann 2018

Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol.* 2018 Jul 1;17(7):750-756. PMID: 30005097.

<http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961618P0750X>