



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Olumiant (baricytynib)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią
atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.16.2022

Data ukończenia: 12 maja 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska 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: Eli Lilly Polska sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 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: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy Asthma & Immunology
AAD	American Academy of Dermatology
ADSS	skala uśpienia atopowego zapalenia skóry (ang. Atopic Dermatitis Sleep Scale)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIT	immunoterapia alergenowa (ang. allergen immunotherapy)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAD	British Association of Dermatologists
BARI	baricytynib
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CsA / CyA	cyklosporyna A
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
DLQI	Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia (ang. Dermatology Life Quality Index)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
DUPI	dupilumab
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EASI	skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. Eczema Area and Severity Index)
EDF	European Dermatology Forum
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol (ang. European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels)
EQ-5D-UK	kwestionariusz EQ-5D zwalidowany dla Wielkiej Brytanii
EQ-5D-US	kwestionariusz EQ-5D zwalidowany dla USA
EQ-5D-VAS	kwestionariusz EQ5D zawierający wizualną skalę analogową (ang. Visual Analogue Scale)
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GISS	globalny wynik indywidualny
HADS	Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. Hospital Anxiety Depression Scale)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
HDL	frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IGA	zwalidowana skala pomiaru nasienia objawów AZS (ang. Investigators' Global Assessment)
IL	interleukina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAD	International Society of Atopic Dermatitis
JAK	inhibitory kinaz białkowych Janusa
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	frakcja cholesterolu o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares methods)
MACE	niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (ang. major cardiovascular events)
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NRS	numeryczna skala szacunkowa (ang. Numerical Rating Scale)
OPENED	Stowarzyszenie na rzecz Edukacji Pacjentów w Dermatologii (ang. Oriented patient-Education Network in Dermatology)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)

PGI-S-AD	ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Severity - Atopic Dermatitis)
PKB	produkt krajowy brutto
pkt	punkty
PL	program lekowy
PLC	placebo
POEM	ocena wyprysku zorientowana na pacjenta (ang. Patient Oriented Eczema Measure)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PUVA	fotokemioterapia (ang. Psoralen Ultra-Violet A)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QW	raz w tygodniu (ang. weekly)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74).
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SCORAD	skala punktująca atopowe zapalenie skóry (ang. serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TB	gruźlica (ang. tuberculosis)
TCI	miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. topical calcineurin inhibitors)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
UV / UVA / UVB	promieniowanie ultrafioletowe: A lub B (ang. ultraviolet)
vIGA-AD	Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis

VTE	żylny incydent zakrzepowo-zatorowy (ang. venous thromboembolism)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI-AD	upośledzenie wydajności pracy i aktywności — atopowe zapalenie skóry (ang. the Work Productivity and Activity Impairment — Atopic Dermatitis)
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	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	75
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	79
14.	Źródła.....	80
15.	Załączniki.....	83
15.1.	Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.03.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3269.2021.17.RBO
PLR.4500.3270.2021.16.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825;
 - Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740;
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną 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:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825 –
 - Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740 –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

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

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht, Niderlandy

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092, Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.03.2022 r., znak PLR.4500.3269.2021.17.RBO, PLR.4500.3270.2021.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 11.03.2022 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 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825,
- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.04.2022 r., znak OT.4231.16.2022.AMK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 29.04.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego – Baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów
[redacted] Warszawa, 2021 r.
- Analiza kliniczna – Baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów
[redacted] Warszawa, 2021 r.
- Analiza ekonomiczna – Baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów
[redacted] Warszawa, 2021 r.
- Analiza wpływu na budżet – Baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów
[redacted] Warszawa, 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna – Baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów
[redacted] Warszawa, 2021 r.
- Uzupełnienie – Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań; [redacted]
[redacted] Warszawa, 2022 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 [ChPL Olumiant, Zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant (baricytyn b), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825, • Olumiant (baricytyn b), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740;
Kod ATC	L04AA37 L01XC24 (Leki immunosupresyjne, wybiórcze leki immunosupresyjne)
Substancja czynna	baricytynib (BARI)
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”
Dawkowanie	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Zalecana dawka baricytyn bu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Baricytyn b można stosować w skojarzeniu lub bez skojarzenia z kortykosteroidami o działaniu miejscowym. Stosowanie baricytynibu w skojarzeniu z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo może zwiększyć jego skuteczność.</p> <p>Można miejscowo stosować inhibitory kalcyneuryny, jednak należy je ograniczyć wyłącznie do miejsc szczególnie wrażliwych, takich jak skóra twarzy, szyi, wyprzeni oraz okolic narządów płciowych.</p>
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Baricytyn b jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytyn bu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC_{50} wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 400 nM.</p> <p>Kinazy janusowe (JAK) to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne wielkości opakowań leku Olumiant (14, 28, 56, 84, 98 tabl. á 2 mg oraz 14, 28, 56, 84, 98 tabl. á 4 mg)¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Olumiant]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017 r. (EMA) We wnioskowanym wskazaniu: 17 września 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Baricytyn b jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Baricytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Baricytyn b jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego.</p>

¹ EMA Olumiant https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/olumiant-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 11.04.2022 r.)

Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Olumiant (baricytynib) był przedmiotem oceny w AOTMiT w ramach RZS oraz MIZS:

- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)” – zlecenie 58/2018 w BIP AOTMiT
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)” – zlecenie 47/2021 w BIP AOTMiT

Produktu leczniczy Olumiant w ramach leczenia atopowego zapalenia skóry nie był wcześniej przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant (baricytyn b), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825 – [redacted] • Olumiant (baricytyn b), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1192.0, Baricytynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”
Kryteria kwalifikacji	[redacted]

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:	
Kryteria wyłączenia z programu:	
Określenie czasu leczenia w programie	
Dawkowanie	
Badania przy kwalifikacji	
Monitorowanie leczenia	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Olumiant ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Uwzględniona w analizach wnioskodawcy populacja jest węższa (uwzględniono wyłącznie populację stosującą BARI w skojarzeniu z mGKS) niż wynikająca z zapisów programu lekowego, który odwołuje się do ChPL, zgodnie z którym BARI może być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z mGKS.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: L20 – atopowe zapalenie skóry

Definicja

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego i/lub członków rodziny.

Źródła: Szczeklik 2021

Obraz kliniczny

Podstawowym objawem jest świąd skóry, zwykle nasilający się wieczorem i w nocy.

Okres młodzieńczy (>12 lat): zmiany skórne są symetryczne i zajmują najczęściej twarz (powieki, czoło, okolica ust), szyję, górną część klatki piersiowej, doły łokciowe i podkolanowe oraz grzbietowe powierzchnie rąk i stóp. W obrazie klinicznym dominują zmiany wypryskowe z silną tendencją do lichenifikacji. Typowa dla tego okresu jest suchość skóry oraz silny świąd, którego konsekwencją są przeczosy, nadżerki i strupy.

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 15–25% dzieci (w polskiej populacji 4,7–9,2%) i 2–8% dorosłych. U 45% dzieci AZS zaczyna się w pierwszych 6 mies. życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9%. Tylko u niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania.

Źródła: Szczeklik 2021, PTD 2020

Etiologia i patogenez

Etiologia i patogenez AZS nie zostały całkowicie wyjaśnione. Patofizjologia AZS jest wynikiem interakcji między genami odpowiedzialnymi za wrodzoną podatność, środowiskiem osobniczym, czynnikami zakaźnymi, zaburzeniami funkcjonowania bariery skórnej i odpowiedzią immunologiczną. Dla reakcji zapalnej skóry u chorych na AZS charakterystyczna jest aktywacja limfocytów T, komórek dendrytycznych, makrofagów, keratynocytów, mastocytów oraz eozynofików.

Czynniki genetyczne prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w patogenezie AZS, a dziedziczenie jest wielogenowe. Istnieje silny związek między atopią u rodziców (zwłaszcza AZS) a wystąpieniem i ciężkością wczesnego AZS u dzieci. W przypadku choroby atopowej u obojga rodziców ryzyko wystąpienia AZS u dziecka wynosi 80%, a kiedy choruje jedno z rodziców – ~40%. Zgodność wśród bliźniąt jednojajowych wynosi 80–85%, a dwujajowych – 22–30%.

Czynniki nasilające AZS:

- warunki klimatyczne, np. nagłe zmiany temperatury otoczenia, mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w zimie);
- pokarmy, np. mleko krowie, jaja kurze, orzeszki ziemne, ryby, soja, pieczywo pszenne, cytrusy;
- ekspozycja na alergeny wziewne, np. roztocza, pyłki roślin, alergeny zwierząt, zarodniki pleśni;
- kontakt z czynnikami drażniącymi, np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydłami i detergentami;
- alergia kontaktowa, np. na wełnę owczą, lanolinę, leki stosowane miejscowo;
- zakażenie skóry, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- stres emocjonalny;
- zanieczyszczenie chemiczne środowiska.

Źródło: Szczeklik 2021

Rokowanie

Przebiegu AZS nie można przewidzieć. U 40–60% dzieci objawy zanikają przed 5. r.ż., a u 60–90% do 15. r.ż. W wieku młodzieńczym objawy ustępują u ~20% chorych z wypryskiem, a u ~60% są znacznie łagodniejsze,

choć u >50% chorych wyprysk może nawrócić (zwłaszcza wyprysk rąk u osób, których codzienne czynności lub zawód wymagają częstego ich moczenia). U ~50% dzieci z wypryskiem rozwija się później alergiczny nieżyt nosa lub astma.

Źródło: Szczeklik 2021

W ponad 60% przypadków występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się rozwinąć: alergia pokarmowa (15%), alergiczny nieżyt nosa (34%) i astma oskrzelowa (20–35%). Bardzo silny i uporczywy świąd, nadwrażliwość oraz widoczne zmiany zapalne na skórze i stygmatyzacja znacznie obniżają jakość życia i są często przyczyną niepokoju, zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy, izolacji społecznej, a także stanów depresyjnych, chorób psychicznych i myśli samobójczych.

Źródło: PTD 2020

Niekorzystne czynniki rokownicze:

- wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie;
- współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma;
- wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym;
- stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Powikłania:

- wyprysk rąk z podrażnienia
 - AZS na rękach często ulega zaostrzeniu w wyniku moczenia i mycia rąk, zwłaszcza detergentami, co bywa przyczyną niezdolności do wykonywania wielu czynności;
- zakażenia skóry
 - bakteryjne, zwłaszcza gronkowcem złocistym (np. w postaci zapalenia mieszków włosowych, liszajka zakaźnego, czyrączności);
 - wirusowe, zwłaszcza wirusem opryszczki zwykłej i półpaśca (VZV);
 - zapalenie złuszczone skóry (dermatitis exfoliativa) może się rozwinąć u chorych z rozległymi zmianami skórnymi, najczęściej w wyniku nadkażenia VZV lub gronkowcem złocistym; chociaż jest rzadkim powikłaniem AZS, to może stanowić zagrożenie życia;
 - grzybice powierzchni skóry wywołane przez *T. rubrum* lub *M. furfur*;
- choroby oczu
 - upośledzenie wzroku w wyniku przewlekłego zapalenia spojówek, rogówki i powiek;
 - atopowe zapalenie spojówek i rogówki;
 - stożek rogówki (keratoconus) – zniekształcenie rogówki w kształcie stożka pogarszające widzenie, powstające prawdopodobnie w wyniku stałego pocierania i drapania swędzących powiek;
 - zaćma – nie jest jasne, czy jest powikłaniem AZS, czy stosowania GKS ogólnoustrojowo lub miejscowo, zwłaszcza wokół oczu.

Źródło: Szczeklik 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: L20 (wraz z rozszerzeniami), w oparciu o dane NFZ.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów					
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.**
ICD-10: L20**	219 330	253 810	231 515	212 208	198 295	116 302

* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + L20.0 + L20.8 + L20.9

**Dane za rok 2019 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

Ponadto, w ramach prac nad AWA Rinvoq, analitycy Agencji, na podstawie danych NFZ, przedstawili oszacowania liczebności populacji pacjentów z AZS w Polsce. Skróczone wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (szczegółowy opis metodyki, jej ograniczenia oraz szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 3.3. AWA Rinvoq, nr w BIP AOTMiT: 11/2022).

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ – oszacowania analityków Agencji

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów							
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.*
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20	436 157	457 380	415 146	382 419	352 209	335 307	270 794	176 193
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem	117 368	132 475	122 273	113 348	102 762	98 283	83 390	53 019
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego	19 499	20 644	19 948	21 080	21 191	21 534	18 373	20 644

* Dane za rok 2021 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

Aktualnie, od listopada 2021 r., w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” ze środków publicznych finansowany jest dupilumab. Jednakże na stronie <https://statystyki.nfz.gov.pl/> dostępne są dane dotyczące programów lekowych raportowane jedynie do końca grudnia 2020 r.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	obecna liczba chorych w Polsce	„40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„OK 140 tys. chorych dorosłych z ciężkim do umiarkowanego AZS.”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021 ² , rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 400-450 II rok 400-450”	„I rok 400 II rok 400”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym.	obecna liczba chorych w Polsce	„100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„100 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 250 II rok 250”	„I rok 250 II rok 250”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu ciężkim.	obecna liczba chorych w Polsce	„40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS”	„40 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie – str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 150-200 II rok 150-200”	„I rok 150 II rok 150”	

² Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W.: Atopowe zapalenie skóry w Polsce — Raport, Marzec 2021, <https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf>

<p>Ekspert</p>	<p>dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu</p>	<p>dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie</p>	<p>Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dnia 19.04.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry/ atopicy dermatitis, atopicy eczema. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów: wytyczne polskie PTD/ PTA/ PTP/ PTMR z 2019 oraz 2020 (rekomendacje przedstawiono zbiorczo³), niemieckie AWMF 2021, europejskie ETFAD/EADV 2020 oraz EADV/ISAD/OPENED 2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020</p> <p>(Polska)</p>	<p><u>Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry</u></p> <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><u>Rekomendacje</u></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 tylko w ciężkich przypadkach. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. • Dupilumab 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.

³ PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019 Interdyscyplinarna rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne rekomendacje w AZS.

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2020 Rekomendacje dotyczące leczenia biologicznego w AZS.

Wytyczne przedstawiono zbiorczo ze względu na udział tych samych towarzystw oraz zbieżność informacji związanych z tą samą jednostką chorobową (AZS).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> 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 (<i>off-label</i>) 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>W wytycznych wskazano, iż 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, baricytynib, upadacytyn b, tofacytynib, ruksolitynib, delgocytyn b, cerdulatynib i gusacytyn b.</p> <p>Według autorów wytycznych, 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> <p><i>Jakość i siła rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
<p>AWMF 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące systemowego leczenia atopowego zapalenia skóry</u></p> <p>W terapii AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub AZS, którego 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 wybrzuszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwświądowych i antyseptycznych. <p>Omalizumab, ustekinumab, rytuksymab, tocilizumab oraz apremilast nie są zalecane w leczeniu AZS (silny konsensus).</p> <p><i>Jakość i siła rekomendacji:</i> Autorzy rekomendacji zastosowali gradację rekomendacji: Pozytywne</p> <ul style="list-style-type: none"> Jest zalecany/rekomendowany* Może być zalecany Można rozważyć <p>Negatywne</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie jest zalecane <p>*Alternatywnie i w szczególnych przypadkach termin „musi” to stosowane do postanowień i środków uznanych za jednoznaczne i obowiązkowe. To był konsensus między wszystkimi współtwórcy.</p>
<p>ETFAD/EADV 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia AZS u dorosłych i dzieci</u></p> <p>Rekomendacje opracowane na podstawie konsensusu w leczeniu dorosłych:</p> <p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]</p> <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; <p>Umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]:</p> <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. <p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów. <p><u>Rekomendacje dot. farmakoterapii:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy (mGKS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. ETFAD zaleca stosowanie mGKS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta; • miejscowe inhibitory kalcyneuryny wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z mGKS, takich jak atrofia skóry. 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. • 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. • 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, cyklosporyna A (CsA), 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; • CsA 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; • 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. • 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; • inhibitory JAK (w tym baricytynib, upadacytyn b, abrocycytnib) są obiecującymi, szybko działającymi i silnymi terapiami do leczenia AD dorosłych i młodzieży. Istotne będzie dostosowanie dawki w leczeniu przewlekłym i długoterminowym profilu bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko nowotworów, poważnych infekcji i zakrzepicy żyłnej. Bardziej selektywne Inhibitory JAK1 mogą mieć mniej niepożądanych działania leku niż mniej swoiste inhibitory JAK. ETFAD zaleca regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzące informacje na temat inhibitorów JAK, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo rejestracji w leczeniu pacjentów z AZS. • 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 zostać zarejestrowane w leczeniu pacjentów z AZS. <p><i>Jakość i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
ISAD 2020	<p><u>Leczenie świądu i bólu w atopowym zapaleniu skóry</u></p> <p>Leczenie AZS często wymaga podejścia multidyscyplinarnego. Leczenie swędzenia i bólu opiera się głównie na terapiach miejscowych (emolienty, mGKS, inhibitory kalcyneuryny, antybiotyki/antyspetyki, mokre opatrunki). Pozostałe opcje terapeutyczne, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki systemowe, • fototerapię, • balneoterapię, • kontrolę czynników środowiskowych. <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A – zalecana od 2 roku życia, może być stosowana w leczeniu świądu, jednak jak dotąd nie wykazano efektów w redukcji bólu. Rekomendowany czas leczenia wynosi od 6 do 12 miesięcy, terapia długotrwała nie jest zalecana ze względu na toksyczny wpływ na nerki. • Leczenie dupilumabem znacznie zmniejsza świąd, brak danych dotyczących leczenia bólu. Leczenie DUPI jest dobrze tolerowane, jednak częstym powikłaniem jest niezakaźne zapalenie spojówek. • Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowe mają ograniczoną rolę terapeutyczną w leczeniu AZS, z ograniczonym korzystnym wpływem na świąd i ból. Podawanie kortykosteroidów powinno być ograniczone do szczególnych przypadków w ciężkiej postaci choroby (np. brak alternatywnych metod leczenia) bądź krótkoterminowe leczenie (do 1 tygodnia) przed rozpoczęciem innych terapii systemowych lub fototerapii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią 2. linię leczenia w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS. Wykazano korzystny wpływ mykofenolanu mofetylu na łagodzenie świądu, brak danych dla azatiopryny. • Leki antyhistaminowe stanowią często wybraną opcję leczenia, nie wykazując istotnej różnicy w porównaniu do placebo. • Inhibitory JAK/STAT również mogą być stosowane jako leczenie ogólnoustrojowe. Baricytynib jest skuteczny w umiarkowanym do ciężkiego AZS, z łagodzeniem świądu (45% zmiana w skali NRS w 1. tygodniu) i utraty snu. Tofacitinib i upadacitinib były również oceniane pod kątem leczenia AZS. <p>Wśród terapii, dla których wykazano działanie przeciwświądowe wymieniono: gl kortykosteroidy (miejscowo i doustnie), cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, dupilumab, maść z takrolimusem, krem pimekrolimusowy i naltrekson. Autorzy wytycznych uznali, że istniały: niejednoznaczne wyniki z lekami przeciwhistaminowymi (miejscowymi i ogólnoustrojowymi), azatiopryną, metotreksat, apremilast i interferonem gamma.</p> <p>Wskazano, że działanie przeciwświądowe wystąpiło tylko w przypadku immunoglobulin dożylnych, UV-A1–/UV-B 311 nm/PUVA, antagoniści leukotrienów, kapsaicyny, infl ksymbabu i omalizumabu. Gabapentynoidy i leki przeciwdepresyjne również są zalecane do stosowania w leczeniu bólu i świądu w AZS.</p> <p><i>Jakość i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

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,

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.

BARI nie został uwzględniony w rekomendacjach (wzmianki dotyczą badań z wykorzystaniem BARI), co może być związane z rejestracją BARI⁴ w leczeniu AZS po opublikowaniu powyższych wytycznych (lub publikacją w niewielkim odstępie czasu po rejestracji).

⁴ BARI zarejestrowano w leczeniu AZS 17 września 2020 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych do 4 ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej: Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA). Otrzymane odpowiedzi przedstawiono w tabelach poniżej.

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

Ekspert		dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultatka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultatka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne		Dupilumab w postaci ciężkiej AZS	Emolienty, mGKS, fototerapia, cyklosporyna, dupilumab	ogólne sterydy, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, metotreksat
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	DUPI – produkt objęty refundacją od listopada 2021 – brak danych o liczbie pacjentów.	emolienty – 90% mGKS – 40% fototerapia – 10% cyklosporyna – 5% dupilumab – brak danych	ogólne sterydy – max. do 7 dni, nierekomendowane ale terapia tania cyklosporyna – 60-80% mykofenolan mofetylu – 10% azatiopryna – 2% metotreksat – 1%
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	DUPI: 50%	emolienty – 90% mGKS – 40% fototerapia – 10% cyklosporyna – 5% dupilumab – docelowo 1-5%	ogólne sterydy – max. do 7 dni, nierekomendowane ale terapia tania cyklosporyna – 20-50% mykofenolan mofetylu – 2-5% azatiopryna – 0% metotreksat – 0%
Technologia najtańsza		nie wskazano	emolienty	cyklosporyna
Technologia najskuteczniejsza		dupilumab z obecnie refundowanych w postaci ciężkiej AZS	dupilumab	cyklosporyna
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		„Ograniczenie leczenia w programie jedynie do ciężkiej postaci AZS” „Ograniczenie w kryteriach kwalifikacji w obecnie obowiązującym programie lekowym B.124 Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20) niepowodzenie leczenia cyklosporyną tylko do ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu.”	„Leczenie miejscowe (emolienty i mGKS) charakteryzuje się stosunkowo niską skutecznością i w przypadku pacjentów zumiarkowanym do ciężkiego AZS są terapią wspomagającą. Doustne GKS s stosowane krótkookresowo, głównie u chorych dorosłych w przypadku ciężkich ostrych zaostrzeń AZS. CsA może być stosowana krótkotrwale oraz może powodować poważne działania niepożądane. Kryteria programu lekowego dotyczące dorosłych poprzez wymóg stosowania CsA w sposób zbyt restrykcyjny ograniczają populację chorych kwalifikujących się do leczenia zarówno dupilumabem jak i barycytynibem. Leczenie w obecnym programie ogranicza się tylko do ciężkiej postaci AZS u osób dorosłych.”	„Cyklosporyna jest jedynym lekiem, który zgodnie z ChPL jest możliwy w zastosowaniu atopowego zapalenia skóry, inne terapie konwencjonalne są off label.” „W przypadku leczenia cyklosporyną stosunkowo często występują działania niepożądane. Ponadto zgodnie z rekomendacjami czas terapii jest krótki 3-6 miesięcy, maksymalnie w wyjątkowych sytuacjach do 2 lat.”

Ekspert	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultatka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultatka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	„Objęcie refundacją kolejnej grupy leków, tj. inhibitorów JAK, do których należy baricytynib we wnioskowanej populacji obejmującej chorych zarówno z umiarkowanym jak i ciężkim AZS.”	„Objęcie refundacją inhibitorów JAK, do których należy m.in. baricytyn b. Jest to kolejna obok dupilumabu terapia wysoce skuteczna w leczeniu AZS, która daje szybki efekt kliniczny zwłaszcza w zakresie redukcji świądu. W przypadku tej jednostki chorobowej szybki efekt terapeutyczny jest niezwykle ważny z uwagi między innymi na uporczywy świąd, będący objawem tej choroby. Jednocześnie postać farmaceutyczna leku – tabletki, jest bardzo pożądana przez niektórych pacjentów. Uważam za konieczne umożliwienie dostępu chorym do kolejnych nowoczesnych terapii.”	„Refundacja nowych leków”	
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Nie dostrzegam”	„Należy zwrócić uwagę na właściwe określenie ciężkości choroby i umiejętność posługiwania się skalami ciężkości AZS (skala EASI, SCORAD, DLQI)”	„W zasadzie brak. Przy włączeniu konieczne jest oznaczenie m.in. testu Quantiferon, który jest stosunkowo droгим badaniem i może sprawiać obawy o generowaniu kosztów.”	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie dostrzegam”	„Nie dostrzegam”	„Brak – jeśli leczenie będzie stosowane przez wybrane grupy specjalistów.”	
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących BSC	w przypadku braku refundacji baricytynibu	„W zależności od potrzeb pacjenci nadal będą stosowali BSC.”	„Pacjenci mogą stosować BSC pomimo leczenia przyczynowego.”	„100%”
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących BSC	w przypadku refundacji baricytynibu	„W zależności od potrzeb pacjenci nadal będą stosowali BSC.”	„Pacjenci mogą stosować BSC pomimo leczenia przyczynowego.”	„80-100%”
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących dupilumab	w przypadku braku refundacji baricytynibu	„Pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania”	„Ok. 300 pacjentów (tyko ciężki AZS)”	powinno być 60-70%, jednak liczba ta zależy od działania programu lekowego”
Odsetek dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosujących dupilumab	w przypadku refundacji baricytynibu	„50%”	„Ok. 150 pacjentów”	„40-50%”
Oszacowanie odsetka pacjentów, którzy będą stosować baricytynib w monoterapii oraz odsetka pacjentów, którzy będą stosować baricytynib w połączeniu z mGKS w przypadku refundacji baricytynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego.	„Baricytynib istotnie zmniejsza użycie miejscowych glikokortykosteroidów, niemniej ze względu na charakter choroby jaką jest przebiegające z etapami zaostrzeń atopowe zapalenie skóry, należy się spodziewać, że u praktycznie wszystkich pacjentów będzie zachodzić potrzeba stosowania mGKS.”	„U wszystkich pacjentów może wystąpić konieczność okresowego stosowania mGKS. AZS ma przebieg nawrotowy z okresami zaostrzeń, w których terapię ogólną wspomaga się leczeniem miejscowym. Wg literatury skuteczność baricytyn bu w skojarzeniu z mGSK oraz baricytyn bu w monoterapii jest zbliżona, co pozwala na redukcję dawki mGKS w czasie terapii baricytyn bem, w związku z powyższym u pacjentów stosujących baricytynib można spodziewać się mniejszego zużycia mGKS.”	„Myślę, że 80-90 % przy połączeniu baricytynibu z mGKS, natomiast baricytynib w monoterapii 30-50 %.”	

Tabela 10. Stanowisko organizacji pacjenckiej

Ekspert	<p style="text-align: center;">Mgr Hubert Godziątkowski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych</p>
<p>Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „uciażliwy przewlekły świąd skóry” • „zaburzenia snu” • „rozległe stany zapalne skóry” • „obniżony komfort życia” • „częste nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe skóry” • „przeczosa i rany (ogólnie zły stan skóry prowadzący do wykluczenia, izolacji oraz stygmatyzacji)”
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>„Na dziś w Polsce dostępne jest leczenie w ramach programu lekowego (dupixent) dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS. Wspomniane leczenie pojawiło się na listopadowej (2021 r) liście refundacyjnej, a konkursy dla placówek ruszyły z końcem ubiegłego roku. Obecne problemy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) program rusza z utrudnieniami. Na dzień złożenia tego wniosku w kilku województwach nie zamknięto postępowań konkursowych lub ze względów proceduralnych w placówkach program lekowy nie wystartował. b) do połowy bieżącego miesiąca nie działał system SMPT (NFZ) co w praktyce uniemożliwiało kwalifikację pacjentów do programu lekowego. c) obecny program lekowy (leczenie dupixentem) przeznaczony jest wyłącznie dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS.”
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Objęcie programem lekowym pacjentów również z umiarkowaną postacią AZS” • „Wdrażanie kolejnych skutecznych terapii poszerzających wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych wydaje się rozwiązaniem korzystnym zarówno z punktu widzenia pacjentów jak i kadry medycznej.”
<p>Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Po zastosowaniu nowoczesnej technologii komfort życia pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS ulegnie znacznej poprawie.” • „Skuteczna terapia jest w stanie wyeliminować lub co najmniej złagodzić każdy z opisanych w pkt. 1. Powyżej objawów-jednocześnie (ze względu na związkę przyczynowo-skutkowe poszczególnych objawów).”
<p>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>„Nie jesteśmy w stanie wskazać realnych problemów i zagrożeń w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. (wyjaśnienie poniżej w pkt 6.)”</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>„Jako organizacja pacjencka poza danymi zawartymi w opisie programu lekowego nie dysponujemy żadnymi danymi, na podstawie których moglibyśmy wnioskować cokolwiek. W przeciwieństwie do wcześniej ocenianej terapii (dupixent), nie mamy kontaktu z pacjentami, którzy wcześniej (np. w badaniach klinicznych) mieli do czynienia z tą konkretnie technologią.”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100 z 2021 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: L20 są:

- w ramach programu lekowego (B.124): dupilumab,
- BSC – w ramach leczenia miejscowego.

Tabela z produktami leczniczymi refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu została przedstawiona w rozdz. 15.1. niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC	<p>„(...) niezaspokojone potrzeby medyczne wśród pacjentów z AZS przejawiają się zwłaszcza w braku nowych skutecznych terapii lekowych. Obecnie pacjenci z AZS, [redacted] nie otrzymują leczenia przyczynowego finansowanego ze środków publicznych.”</p> <p>„Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. [Obwieszczenie MZ] obecnie w Polsce nie jest finansowana żadna technologia lekowa, którą zastąpiłby oceniany preparat. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla baricytynibu. Dlatego biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla baricytynibu w praktyce klinicznej jest najlepsza opieka podtrzymująca (BSC, ang. best supportive care), a więc kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Jednocześnie, zgodnie z wytycznymi, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy, więc najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja ich stosowania.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę fakt, iż baricytynib nie zastąpi miejscowych kortykosteroidów w praktyce klinicznej. Będą one stosowane równolegle z baricytynibem jako dopełnienie terapii. Jako rutynowej terapii mogącej zastąpić baricytynib nie można także uznać terapii z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, ponieważ w leczeniu AZS powinny być one rozpatrywane wyłącznie jako element najlepszej terapii wspomagającej.”</p>	Wybór zaakceptowano.
DUPI (komparator dodatkowy)	<p>„W wytycznych EADV/ISAD/OPENED widnieje dupilumab, zalecany do leczenia ciężkiego AZS. W 2020 roku Rada Przejrzystości dokonała oceny dupilumabu (Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 150 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Wniosek refundacyjny dotyczył finansowania leku w ramach programu lekowego dla ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20). Rada uznała finansowanie technologii lekowej za zasadne, argumentując swoją decyzję faktem, iż jest to jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Jako podstawowy problemem związany z finansowaniem leku wskazują jego bardzo wysoką cenę [SRP 47/2020].</p> <p>W swojej kolejnej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie dupilumabu (Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 300 mg) ze środków publicznych, w leczeniu AZS w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Rada zasugerowała jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, w celu zmniejszenia kosztów leczenia z AZS, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane przypadku RDTL [Opinia RP 193/2020].</p> <p>Z uwagi na powyżej wskazane pozytywne rekomendacje ze strony AOTMIT, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku dupilumab nie jest objęty refundacją, w ramach analizy klinicznej wybrano go jako komparator dodatkowy..”</p>	

Wnioskodawca w swojej analizie wskazał, że głównym komparatorem jest BSC, natomiast DUPI, ze względu na brak refundacji na dzień złożenia wniosku, stanowi komparator dodatkowy w przeprowadzonych analizach.

Należy jednak mieć na uwadze, że aktualnie DUPI jest refundowany w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u pacjentów z ciężką

postacią AZS po niepowodzeniu leczenia/przeciwskazaniach do leczenia cyklosporyną. W związku z tym, analitycy Agencji uznali, iż w niniejszej AWA DUPI jest refundowanym komparatorem dla produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w części wnioskowanej populacji, tj. subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS. Dla pozostałej wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z umiarkowaną postacią AZS nie ma aktualnie refundowanej w Polsce aktywnej technologii lekowej, w związku z czym dla tej subpopulacji komparatorem pozostaje wskazane przez wnioskodawcę BSC.

W analizach wnioskodawcy: klinicznej i ekonomicznej zachowano zgodność wyboru komparatorów i przedstawiono porównanie BARI z BSC oraz BARI z DUPI. Natomiast w ramach analizy wpływu na budżet założono, że BARI będzie zastępował terapię standardową (rozumianą jako BSC), a stosowanie DUPI uwzględniono jedynie w ramach oszacowań liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (patrz też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).

Należy mieć także na uwadze, że obecnie trwają oceny innych leków, które potencjalnie mogą w przyszłości stanowić komparator dla BARI w części wnioskowanej aktualnie populacji (m.in. produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Olumiant (baricytynib, BARI) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:



AKL wnioskodawcy przeprowadzono łącznie dla obu prezentacji leku (2 mg i 4 mg).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted]”	„Opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka)”	Brak uwag.
Interwencja	„BARI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Olumiant ChPL] w skojarzeniu z mGKS”	-	Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego BARI może być stosowane zgodnie z ChPL, co umożliwia monoterapię lub terapię skojarzoną z mGKS. Przyjęte przez wnioskodawcę kryterium wyklucza stosowanie BARI w monoterapii, tym samym ograniczając populację do węższej niż wynikająca z zapisów programu lekowego.
Komparatory	placebo (BSC wg wnioskodawcy stosowane przez wszystkich pacjentów); komparator dodatkowy: DUPI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Dupixent ChPL] w skojarzeniu z mGKS	-	Wybór zaakceptowany, patrz rozdz. 3.6
Punkty końcowe	„Dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa”	„Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia”	Brak uwag.
Typ badań	Do analizy skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne; badania pragmatyczne z randomizacją; badania obserwacyjne lub opisowe: Do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne.	<ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe i pogładowe; listy do redakcji; opisy przypadków, serie przypadków; punkty końcowe — doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją lub obserwacyjne badania kliniczne, analizy post-hoc. Do analizy bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane kontrolowane badania kliniczne; • badania eksperymentalne bez randomizacji; • badania jednoramienne; • badania pragmatyczne z randomizacją; • badania obserwacyjne. 	prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia; <ul style="list-style-type: none"> • typ publikacji: • opracowania wtórne, • protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania); • badania jednoramienne; • doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • „Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; • Nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji; • Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).” 	„Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.”	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące źródła informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase, The Cochrane Library, „Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 8.06.2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.”

„Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa BARI skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 12.08.2021 r.”

W opinii analityków Agencji, uwzględnienie wyłącznie terapii skojarzonej BARI z mGKS, jest niezgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, baricytynib ma być stosowany zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. Natomiast w ChPL Olumiant wskazano, iż baricytynib można stosować w skojarzeniu lub bez skojarzenia z kortykosteroidami o działaniu miejscowym. W związku z tym, w AKL pominięto część populacji, tj. pacjentów, którzy będą stosować BARI w monoterapii. Tym samym przeprowadzony przegląd systematyczny wnioskodawcy dotyczy zawężonej populacji i interwencji w porównaniu do wnioskowanego programu lekowego.

W odpowiedzi na pismo OT.4231.16.2022.AMK.3 dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca argumentował pominięcie części populacji wskazując, że „Atopowe zapalenie skóry jest chorobą, która przebiega z fazami zaostrzeń, w których terapię wspomaga się leczeniem miejscowym. [...] Znajduje to potwierdzenie w danych RWE. Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej na populacji 12 pacjentów wykazało, że wprawdzie u 10 pacjentów użycie miejscowych GKS drastycznie zmalało, to jednak nadal używali oni raz w tygodniu umiarkowanie lub silnie działającego mGKS [Rogner 2022]. W badaniu nie odnotowano, aby pacjenci całkowicie zaprzestali stosowania mGKS. Należy także podkreślić, że dla dwóch pozostałych interwencji ocenianych wcześniej w atopowym zapaleniu skóry, tj. leku Dupixent w ciężkim AZS i Rinvoq w umiarkowanym i ciężkim AZS, analizy wnioskodawców również zostały oparte o badania porównujące

skuteczność interwencji w skojarzeniu z mGKS z placebo w skojarzeniu z mGKS.” Należy mieć jednak na uwadze, że powyższa argumentacja odnosi się do praktyki klinicznej oraz odnalezionych danych, co nie przekłada się na kryteria włączenia publikacji. Uwzględniając wyłącznie terapię skojarzoną wnioskodawca niezgodnie z zapisami programu ograniczył populację docelową w kryteriach włączenia badań, co stanowi uchybienie i mogło skutkować pominięciem badań dotyczących stosowania BARI w monoterapii, tj. dla części populacji docelowej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 4.04.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W ramach kryteriów włączenia interwencja obejmowała zarówno stosowanie BARI w monoterapii jak i w skojarzeniu z mGKS. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Bieber 2021, dotyczący badania BREEZE-AD4: (został uwzględniony w zaktualizowanej AKL wnioskodawcy).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją:

- BREEZE-AD4, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BARI + mGKS vs PLC + mGKS w populacji pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS stosujących mGKS z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania CsA, opisane na postawie www.clinicaltrials.gov.
- CAFE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DUPI + mGKS vs PLC + mGKS w populacji pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS stosujących mGKS z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania CsA, opisane na postawie www.clinicaltrials.gov.

Włączono także dokument wnioskodawcy przedstawiający porównanie pośrednie BARI vs DUPI metodą Buchera (Eli Lilly 2020, w analizach wnioskodawcy oznaczone jako: „BARI porównanie pośrednie”)

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 1 raport HTA dotyczący oceny stosowania BARI w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego i u których nie zastosowano co najmniej jednego systemowego leku immunosupresyjnego, takiego jak CsA z powodu nietolerancji, przeciwwskazań lub niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BREEZE-AD4 Na podstawie clinicaltrials.gov NCT03428100 Bieber 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizacja: 1:1:2:1 (PLC vs BARI 1 mg vs BARI 2 mg vs BARI 4 mg); • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: 16 tygodni w celu oceny pierwszorzędowych punktów końcowych. Dodatkowa skuteczność i bezpieczeństwo zostaną raportowane w 24 tygodniu. <p>Włączono także abstrakt konferencyjny uwzględniający wyniki dla 52 tyg. obserwacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • okres leczenia: 16 tygodni • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ PLC: raz dziennie; ○ BARI 1 mg: raz dziennie; ○ BARI 2 mg: raz dziennie; ○ BARI 4 mg: raz dziennie; <p>Dodatkowo w każdym z ramion pacjenci stosowali mGKS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przez co najmniej 12 miesięcy; • niedostateczna odpowiedź na leczenie z zastosowaniem preparatów miejscowych (w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym); • gotowość do przerywania niektórych metod leczenia AZS (np. leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe w okresie tzw „washout period”); • zgoda na codzienne stosowanie emolientów; • przeciwskazania do stosowania cyklosporyny lub nietolerancja i/lub nieadekwatna toksyczność lub nieadekwatna odpowiedź na cyklosporynę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • historia innych współistniejących chorób skóry, które mogłyby wpłynąć na ocenę zmian w AZS lub historia chorób skóry, które wymagają częstych hospitalizacji i/lub leczenia dożylnego z powodu zakażeń skóry lub obecne doświadczanie infekcji skóry, która wymaga leczenia lub stosowania antybiotyków miejscowo lub ogólnoustrojowo; • obecność innej choroby, która wymaga stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub w inny sposób zakłóca udział w badaniu lub wymaga aktywnego i częstego monitorowania; • leczenie następującymi terapiami: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeciwciała monoklonalne przez mniej niż 5 półokresów przed randomizacją, ○ jakiegokolwiek doustne inhibitory kinazy Janusa (JAK) w okresie krótszym niż 4 tygodnie przed randomizacją, ○ doustne kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub kortykosteroidy podawane pozajelitowo w postaci wstrzyknięcia domięśniowego lub dożylnego w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją, ○ wewnątrzstawowe wstrzyknięcie kortykosteroidu w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przez planowaną randomizacją, • wysokie ciśnienie krwi charakteryzujące się powtarzającym się skurczowym ciśnieniem krwi >160 mm Hg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi >100 mm Hg; • historia poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub zaplanowany poważny zabieg chirurgiczny w trakcie badania; • żylny incydent zakrzepowo-zatorowy (VTE) lub poważny, niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (MACE) w ciągu 12 tygodni od badania przesiewowego lub nawrót VTE w wywiadzie lub klinicznie istotne choroby współistniejące w momencie randomizacji; • występowanie w przeszłości nawracającej (≥ 2) VTE lub wysokie ryzyko VTE według oceny badacza; • występowanie w przeszłości lub obecność chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, wątroby, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% poprawa w skali SCORAD 75; <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • •Osiągnięcie poziomu 0 lub 1 w skali vIGA-AD, poprawa o ≥ 2 punkty od stanu początkowego do 16 tygodnia badania; • •Osiągnięcie 90% poprawy w skali EASI dla pacjentów stosujących BARI; • •Procentowa zmiana całkowitej punktacji w skali EASI w stosunku do wartości wyjściowej; • •Odsetek uczestników, którzy osiągnęli 75% poprawę w skali SCORAD 75; • •Odsetek pacjentów osiągający 4 punktową zmianę w skali NRS; • •Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali ADSS, w skali oceny bólu skóry (NRS); • •Osiągnięcie poziomu 0 lub 1, poprawa o ≥ 2 punkty od stanu początkowego w skali vIGA-AD; • •Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI50, ○ EASI75, ○ SCORAD90; ○ 0 w skali vIGA-AD; • •Zmiana stanu początkowego w skali SCORAD, w skali powierzchni ciała dotkniętego chorobą (BSA); • •Odsetek uczestników, u których wystąpiły zakażenia skóry wymagające leczenia antybiotykami; • •Średnia liczba dni bez użycia kortykosteroidów (MGKS); • •Średnia liczba użytych gramów kortykosteroidów (MGKS) o niskiej i umiarkowanej mocy;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>hematologicznych, neurologicznych, limfoproliferacyjnych lub neuropsychiatrycznych lub jakichkolwiek innych poważnych i/lub niestabilnych chorób.;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybrane nieprawidłowości laboratoryjne; • obecne lub niedawno przebyte i/lub klinicznie poważne zakażenie wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pasożytnicze, w tym półpasiec, gruźlica; • ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 463</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: 93; • BARI 1 mg: 93; • BARI 2 mg: 185; • BARI 4 mg: 92. 	<ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana od wartości początkowej w skali oceny świądu (NRS); • Zmiana od stanu początkowego w całkowitym wyn ku skali POEM; • Zmiana od stanu początkowego w skali ogólnego odczucia pacjentów (PGI-S-AD); • Zmiana od stanu początkowego w skalach: lęku i depresji (HADS), dermatologicznej jakości życia (DLQI), produktywności i aktywności zawodowej (WPAI-AD), europejskiej skali jakości życia (EQ-5D-5L) ;
<p>CAFE NCT02755649 Na podstawie clinicaltrials.gov <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe (16), wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaślepienie: począworne (uczestn k, opiekun, badacz, oceniający wyn ki); • randomizacja: 1:1:1; • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: 16 tyg. • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o DUPI 300 mg: raz w tygodniu (po dawce nasycającej 600 mg w dniu 1) od tyg. 1. Do tyg 15.; o DUPI 300 mg: raz na dwa tygodnie (po dawce nasycającej 600 mg w dniu 1) od tyg. 1. Do tyg 15 <p>W tygodniach, w których nie podawano dupilumabu, uczestnicy otrzymywali pasujące placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> o PLC 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ze wskazaniem do leczenia silnymi kortykosteroidami (mGKS) do stosowania miejscowego; • niedostateczna odpowiedź na leczenie mGKS; • wynik EASI ≥ 20; • wynik vIGA-AD ≥ 3; • BSA $\geq 10\%$; • stosowanie stabilnej dawki emolientu (środku nawilżającego skórę) dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed badaniem początkowym; • pacjenci po leczeniu cyklosporyną A (CsA), bez wskazań do kontynuowania leczenia ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> o nietolerancję lub niedopuszczalną toksyczność CsA, o niewystarczającą odpowiedź na CsA, o leczenie wymagające zastosowania dawki CsA > 5 mg/kg/dzień lub czas trwania leczenia powyżej 1 roku, • pacjenci, u których nie zastosowano leczenia cyklosporyną A, bez wskazania do leczenia CsA ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> o przeciwwskazania medyczne, o stosowanie innych leków współdziałających, o zwiększoną wrażliwość na uszkodzenie nerek i/lub uszkodzenie wątroby, o zwiększone ryzyko poważnych infekcji, o nadwrażliwość na substancję czynną CsA lub substancje pomocnicze, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu; • leczenie badanym lekiem w ciągu 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75). <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana w skali EASI względem początku badania; • procentowa zmiana w średnim tygodniowym wyniku w skali NRS względem początku badania; • procentowa zmiana w skali SCORAD względem początku badania; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w średnim tygodniowym wyniku w skali NRS względem początku badania; • zmiana w procencie powierzchni ciała zajętego przez AZS względem początku badania; • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dodatkowo w każdym z ramion pacjenci stosowali mGKS.</p> <p>W 16. tyg. pacjenci mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej.</p> <p>W przypadku niewłączenia do fazy przedłużonej obserwacja trwała przed 12 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość i/lub nietolerancja kortykosteroidów lub jakichkolwiek innych składników zawartych w MGKS zastosowanym w badaniu; • systemowe leczenie CsA lub kortykosteroidami lub fototerapia w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub leczenie azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX), mykofenolanem mofetylu (MMF) lub kinazą janusową (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym; • leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wsze kimi środkami niszczącymi komórki, w tym, rytuksymab: w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub do momentu, gdy liczba limfocytów wróci do normy, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, ○ innymi lekami biologicznymi: w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, • regularne korzystanie (więcej niż 2 razy w tygodniu) z solarium w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; • szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwgrzybiczymi lekami przeciw pierwotniakom w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub powierzchowne zakażenie skóry w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym; • wcześniejsza immunosupresja, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydioidom koza, pneumokostoza, aspergiloza) pomimo rozwiązania problemu zakażenia, lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałe zakażenia; • zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych; • pozytywny wynik testu na wykrycie antygeny powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV); • wystąpienie jednego z następujących kryteriów gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> ○ pozytywny wynik skórny testu tuberkulinowego podczas badania przesiewowego, ○ pozytywny wynik testu QuantiFERON-TB lub T-Spot (testu immunologicznego służącego do wykrywania bakterii wywołujących gruźlicę) podczas badania przesiewowego, ○ prześwietlenie klatki piersiowej (widok tylny i boczny) wykonane podczas lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z wynikami zgodnymi z wcześniejszym zakażeniem TB. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 325</p> <ul style="list-style-type: none"> • DUPI 300 mg QW: 108 • DUPI 300 mg Q2W: 107 • PLC: 110 	

QW – raz w tygodniu; Q2W – raz na 2 tygodnie

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości 2 RCT (BREEZE-AD4 oraz CAFE), na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a. Wyniki oceny wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	BREEZE-AD4	CAFE
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	wysokie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko

Wg wnioskodawcy badanie CAFE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej domenie, z wyjątkiem zaślepienia oceny efektów, które oceniono na nieznane, jednak należy zauważyć, iż punkty końcowe określono w oparciu o parametry wyznaczone na podstawie ściśle zdefiniowanych skal, co wskazuje na niskie ryzyko błędu.

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu BREEZE-AD4 oceniono na wysokie z uwagi fakt, iż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła >10%, natomiast w badaniu CAFE jako niskie.

Wyniki weryfikacji jakości badań przeprowadzonej przez analityków Agencji są zgodne z przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 16. w AKL wnioskodawcy):

- „Jednym z ograniczeń analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorem dodatkowym — DUPI. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym BARI porównywano by z DUPI). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorem dodatkowym możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich.”
- „Badania włączone do analizy skuteczności klinicznej wykonano w krótkim okresie obserwacji (16 tygodni). Obecnie nie są dostępne dane RWE dotyczące utrzymywania się efektu leczniczego BARI (+mGKS) w populacji pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie [redacted]”

Komentarz analityka Agencji: w ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Bieber 2021, w którym zaprezentowano wyniki badania BREEZE-AD4 dla 52-tyg. okresu obserwacji, obejmujące pacjentów, u których uzyskano $\geq 75\%$ poprawę w skali EASI (EASI75), wynik IGA 0/1 z poprawą o ≥ 2 punkty ("IGA (0/1)"), poprawę o ≥ 4 punkty w skali numerycznej oceny świądu (Itch NRS ≥ 4). Abstrakt ten został uwzględniony w ramach zaktualizowanej AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak danych dla monoterapii BARI.
- Wyniki dla porównania BARI vs DUPI obejmowały pacjentów stosujących BARI zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią AZS, natomiast dla DUPI wyłącznie pacjentów z ciężką postacią. Ze względu na różnice w populacjach, wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników obarczone jest niepewnością.
- Aktualnie w subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS refundowany jest DUPI (wskazany w analizach wnioskodawcy jako komparator dodatkowy), natomiast dla pozostałej części wnioskowanej populacji, tj. subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS, nie ma aktualnie refundowanego aktywnego

leczenia i komparatorem pozostaje BSC (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA). Natomiast wyniki raportowane w badaniu BREEZE-AD4 (BARI vs BSC) nie zostały przedstawione osobno dla subpopulacji z umiarkowaną postacią AZS, w związku z czym zarówno w AKL wnioskodawcy, jak i w niniejszej AWA, wyniki porównania BARI vs BSC przedstawiono dla populacji ogólnej badania BREEZE-AD4.

- Przeprowadzenie porównania pośredniego BARI z DUPI możliwe było wyłącznie w horyzoncie 16 tygodni, dlatego skuteczność BARI vs. DUPI w dłuższym horyzoncie pozostaje niepewna.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „(...) ograniczeniem analizy jest forma prezentacji wyników dotyczących badania BREEZE-AD4. Zaprezentowane w niniejszej analizie wyniki pochodzą ze strony clinicaltrials.gov, gdzie w części przypadków wartości dotyczące punktów końcowych prezentowano w formie odsetków pacjentów, którzy uzyskali poprawy w ich zakresie. Z tego względu w celu wykonania właściwych obliczeń konieczne było wtórne wyliczenie liczby pacjentów z odsetków zaprezentowanych w badaniu. W związku z tym, w niektórych przypadkach wartości końcowe w zakresie miar względnych i bezwzględnych uzyskane w niniejszej analizie mogą nieco się różnić od tych prezentowanych na stronie clinicaltrials.gov. Różnice te są jednak nieznaczne i nie wpływają na ostateczne wnioskowanie dotyczące istotności statystycznej otrzymanych wyników.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

„Zgodnie z ChPL produktu w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie opierano się o badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ jest to dawka licencjonowana i odpowiednia dla większości pacjentów.”

Wnioskodawca zgodnie z powyższym w swoich analizach w pierwszej kolejności prezentował wyniki dla BARI w dawce 4 mg vs PLC. W przypadku porównań pośrednich wykorzystano dane dla BARI w dawce 4 mg vs. DUPI.

Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednie BARI vs PLC (BREEZE-AD4)

W odnalezionym abstrakcie konferencyjnym Bieber 2021 przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.), jednak ze względu wąski zakres danych dla dłuższego okresu obserwacji, dane z publikacji Bieber 2021 zostały przedstawione w dalszej części rozdziału.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu BREEZE-AD4 była procentowa zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej. W zakresie tego punktu kocowego wykazano istotną statystycznie przewagę BARI, zarówno w dawce 4 mg jak i 2 mg, nad PLC.

Dla BARI w dawce 4 mg wykazano istotną statystycznie przewagę dla większości punktów końcowych, w tym zmian w skalach EASI, DLQI, ADSS, NRS i SCORAD względem wartości początkowej w badaniu. Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę w zużyciu mGKS (różnica= -71,42 g (95% CI: -141,24; -1,60), p=0,045) oraz w stopniu nasilenia bólu -0,58 pkt (95% CI: -0,86; -0,29), p<0,001. Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla średniej liczby dni, w których nie stosowano mGKS (BARI 4 mg – 19,43 vs PLC 12,18).

We wszystkich punktach końcowych przedstawionych w tabeli powyżej zauważalna jest bardziej zarysowana przewaga względem PLC dla dawki 4 mg w porównaniu do 2 mg. Dla BARI w dawce 2 mg, nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic dla zmian w skalach DLQI, ADSS, a także dla średniego zużycie mGKS oraz średniej liczby dni, w których nie stosowano mGKS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: BARI vs PLC, badanie BREEZE-AD4

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
Zmiana wyniku w skali EASI w stosunku do wartości początkowej (%)	4 mg	16 tyg.	-63,31	-42,69	-20,62 (-31,54; -9,70), 0,0003
	2 mg	16 tyg.	-56,05	-42,69	-13,35 (-22,83; -3,87); 0,006
Zmiana wyniku w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-7,95	-4,95	-3,01 (-5,00; -1,02), 0,003
	2 mg	16 tyg.	-6,57	-4,95	-1,62 (-3,35; 0,11); 0,066
Zmiana wyniku w skali ADSS w stosunku do wartości początkowej (jdn. na skali)	4 mg	16 tyg.	-1,42	-0,63	-0,79 (-1,19; -0,39), <0,001
	2 mg	16 tyg.	-0,85	-0,63	-0,21 (-0,56; 0,14); 0,233
Zmiana nasilenia bólu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-3,02	-1,56	-1,45 (-2,21; -0,69); <0,001
	2 mg	16 tyg.	-2,40	-1,56	-0,84 (-1,51; -0,17); 0,013
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-37,24	-17,48	-19,76 (-32,71; -6,81); 0,003
	2 mg	16 tyg.	-32,89	-17,48	-15,41 (-26,67; -4,15); 0,007
	4 mg	24 tyg.	-33,16	-15,35	-17,82 (-32,02; -3,62), 0,014
	2 mg	24 tyg.	-30,11	-15,35	-14,76 (-27,15; -2,37); 0,020
Zmiana wyniku w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-31,74	-21,98	-9,77 (-15,51; -4,03), 0,001
	2 mg	16 tyg.	-28,54	-21,98	-6,56 (-11,54; -1,58); 0,010
Zmiana w p.c. dotkniętej chorobowo w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-28,17	-19,76	-8,41 (-14,37; -2,45), 0,0066
	2 mg	16 tyg.	-25,26	-19,76	-5,50 (-10,68; -0,32); 0,037
Średnie zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do wartości początkowej (g)	4 mg	16 tyg.	171,17	242,59	-71,42 (-141,24; -1,60), 0,045
	2 mg	16 tyg.	185,70	242,59	-56,90 (-117,57; 3,77); 0,066
Średnia liczba dni, w których nie stosowano mGKS	4 mg	16 tyg.	19,43	12,18	7,25 (-1,66; 16,16), 0,111
	2 mg	16 tyg.	17,65	12,18	5,48 (-2,24; 13,20); 0,164
Zmiana całkowitego wyniku w skali POEM w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-9,27	-4,18	-5,09 (-7,48; -2,70), <0,001
	2 mg	16 tyg.	-7,27	-4,18	-3,09 (-5,17; -1,01); 0,004

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
Zmiana nasilenia bólu w skali PGI-S-AD w stosunku do wartości początkowej (pkt)	4 mg	16 tyg.	-1,07	-0,49	-0,58 (-0,86; -0,29), <0,001
	2 mg	16 tyg.	-0,77	-0,49	-0,27 (-0,52; -0,02); 0,034

W zakresie poprawy wyniku w skali EASI, wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o 50% (dla 4 mg i 2 mg), oraz poprawy o 75% (dla dawki 4 mg) w stosunku do wartości początkowej w porównaniu do PLC. W poprawie wyniku w skali EASI o 90% nie wykazano istotnej statystycznie przewagi BARI nad PLC.

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI nad PLC w redukcji świądu, mierzonej poprzez ≥ 4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej (BARI 4 mg vs PLC: OR=6,88 (2,79; 16,93), $p < 0,001$; BARI 2 mg vs PLC: OR=3,31 (1,41; 7,77), $p = 0,0060$).

W zakresie poprawy wyniku w skali SCORAD, wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o 75% dla BARI 2 stosowanego w dawce mg (OR=8,12 (95% CI: 1,06; 62,43), $p = 0,044$), natomiast stwierdzono brak istotnej statystycznie przewagi dla dawki 4mg względem PLC. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi BARI nad PLC w zakresie poprawy wyniku w skali SCORAD o 90%.

Stosowanie BARI w dawce 4 mg w miejsce PLC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym (OR=2,59 (1,11; 6,05), $p = 0,0276$) w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej (brak istotności dla dawki 2 mg) w okresie obserwacji trwającym 16.tyg, jednak w okresie obserwacji trwającym 24 tyg, nie odnotowano istotnej statystycznie przewagi nad PLC dla żadnej z dawek BARI. Również w zakresie zmiany odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej nie wykazano istotnej statystycznie przewagi BARI nad PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: BARI vs PLC, badani BREEZE-AD4 c.d.

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	BARI n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI), p	RD [%] (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Poprawa wyniku w skali EASI o 50% w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	48/92 (52,2%)	33/93 (35,5%)	1,98 (1,10; 3,58), 0,0228	16,69 (2,59; 30,79), 0,0203	NNT=5,99 (3,25; 38,58)
	2 mg	16 tyg.	95/185 (51,4%)	33/93 (35,5%)	1,92 (1,15; 3,21), 0,0128	15,87 (3,77; 27,97), 0,0102	NNT=6,30 (3,58; 26,55)
Poprawa wyniku w skali EASI o 75% w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	29/92 (31,5%)	16/93 (17,2%)	2,22 (1,11; 4,44), 0,0250	14,32 (2,11; 26,52), 0,0215	NNT=6,98 (3,77; 47,35)
	2 mg	24 tyg.	51/185 (27,6%)	16/93 (17,2%)	1,83 (0,98; 3,43), 0,0588	10,36 (0,35; 20,38), 0,0425	NNT=9,65 (4,91; 287,30)
	4 mg	24 tyg.	23/92 (25,0%)	16/93 (17,2%)	1,60 (0,78; 3,28), 0,1958	7,80 (-3,91; 19,51), 0,1920	-
	2 mg	16 tyg.	51/185 (27,6%)	16/93 (17,2%)	1,83 (0,98; 3,43), 0,0588	10,36 (0,35; 20,38), 0,0425	NNT=9,65 (4,91; 287,30)
Poprawa wyniku w skali EASI o 90% w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	13/92 (14,1%)	6/93 (6,5%)	2,39 (0,87; 6,58), 0,0928	7,68 (-1,02; 16,37), 0,0835	-
	2 mg	16 tyg.	19/185 (10,3%)	6/93 (6,5%)	1,66 (0,64; 4,31), 0,2979	3,82 (-2,82; 10,46), 0,2595	-
Odsetek pacjentów z ≥ 4 punktową zmianą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	29/76 (38,2%)	7/85 (8,2%)	6,88 (2,79; 16,93), <0,001	29,92 (17,54; 42,31), <0,001	NNT=3,34 (2,36; 5,70)
	2 mg	16 tyg.	38/166 (22,9%)	7/85 (8,2%)	3,31 (1,41; 7,77), 0,0060	14,66 (6,00; 23,32), 0,0009	NNT=6,82 (4,29; 16,68)
Poprawa wyniku w skali SCORAD o 75% w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	6/92 (6,5%)	1/93 (1,1%)	6,42 (0,76; 54,41), 0,0882	5,45 (-0,02; 10,91), 0,0507	-
	2 mg	16 tyg.	15/185 (8,1%)*	1/93 (1,1%)*	8,12 (95% CI: 1,06; 62,43), 0,044*	7 (3; 11), 0,002*	NNT=15 NNT (9; 39)*
Poprawa wyniku w skali SCORAD o 90% w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	2/92 (2,2%)	0/93 (0,0%)	5,17 (0,24; 109,09), 0,2913	2,17 (-1,43; 5,78), 0,2367	-
	2 mg	16 tyg.	2/185 (1,1%)	0/93 (0,0%)	2,55 (0,12; 53,61), 0,5474	1,08 (-1,13; 3,29), 0,3385	-

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	BARI n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI), p	RD [%] (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości początkowej	4 mg	16 tyg.	20/92 (21,7%)	9/93 (9,7%)	2,59 (1,11; 6,05), 0,0276	12,06 (1,71; 22,41), 0,0224	NNT=8,29 (4,46; 58,46)
	2 mg	16 tyg.	28/185 (15,1%)	9/93 (9,7%)	1,66 (0,75; 3,69), 0,2098	5,46 (-2,47; 13,38), 0,1770	-
	4 mg	24 tyg.	12/92 (13,0%)	12/93 (12,9%)	1,01 (0,43; 2,39), 0,9774	0,14 (-9,54; 9,82), 0,9774	-
	2 mg	24 tyg.	35/185 (18,9%)	12/93 (12,9%)	1,58 (0,77; 3,20), 0,2093	6,02 (-2,83; 14,86), 0,1826	-
Zmiana odsetka pacjentów osiągających wynik w skali IGA 0 w stosunku do wartości początkowej.	4 mg	16 tyg.	3/92 (3,3%)	0/93 (0,0%)	7,31 (0,37; 143,60), 0,1903	3,26 (-0,88; 7,40), 0,1225	-
	2 mg	16 tyg.	2/185 (1,1%)	0/93 (0,0%)	2,55 (0,12; 53,61), 0,5474	1,08 (-1,13; 3,29), 0,3385	-

* Oszacowane na podstawie danych z <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03428100>, por. AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.2.5, tab. 54.

Jakość życia

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic u pacjentów stosujących BARI 4 mg vs PLC w średnim wyniku w skali HADS w domenie oceniającej niepokój (różnica średnich: -0,85 (95% CI: -1,86; -0,16) p=0,097 – brak. W przypadku dawki 2 mg, występowała istotna statystycznie różnica na korzyść BARI względem PLC: -1,12 (95% CI: -2,00; -0,24); p=0,012.

W domenie oceniającej depresję w grupie różnice średnich wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg) w porównaniu z PLC: -1,17 (-2,18; -0,15), p=0,0257 oraz brak istotnej statystycznie przewagi BARI w dawce 2 mg w porównaniu z PLC -0,63 (-1,51; 0,25); p=0,161.

Tabela 17. Zmiana wyniku w skali HADS w domenach dotyczących niepokoju i depresji w stosunku do wartości początkowej, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	Dawka	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
Niepokój (pkt)	4 mg	-1,32	-0,48	-0,85 (-1,86; 0,16), 0,097
	2 mg	-1,59	-0,48	-1,12 (-2,00; -0,24); 0,012
Depresja (pkt)	4 mg	-1,57	-0,40	-1,17 (-2,18; -0,15), 0,0257
	2 mg	-1,03	-0,40	-0,63 (-1,51; 0,25); 0,161

Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między BARI 4 mg, BARI 2 mg a PLC, we wszystkich ocenianych domenach. Wyniki dla upośledzenia aktywności w porównaniu BARI 4 mg vs PLC znajdowały się na granicy istotności statystycznej – różnica LSM: -7,45 (-14,96; 0,06), p=0,052.

Tabela 18. Zmiana wyników w domenach skali WPAI-AD w stosunku do wartości początkowej, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	Dawka	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
Absencja (pkt)	4 mg	-4,56	-4,77	0,21 (-6,11; 6,53), 0,948
	2 mg	-2,98	-4,77	1,79 (-3,76; 7,34); 0,527
Prezenteizm (pkt)	4 mg	-14,81	-14,86	0,05 (-8,35; 8,45), 0,991
	2 mg	-14,56	-14,86	0,30 (-7,02; 7,62); 0,936
Spadek produktywności (pkt)	4 mg	-14,12	-13,22	-0,90 (-10,36; 8,56), 0,852
	2 mg	-13,07	-13,22	0,15 (-8,08; 8,38); 0,972
Upośledzenie aktywności (pkt)	4 mg	-23,92	-16,46	-7,45 (-14,96; 0,06), 0,052
	2 mg	-20,86	-16,46	-4,40 (-10,92; 2,12); 0,186

Wyniki badania BREEZE-AD4 wskazują na istotną statystycznie przewagę BARI (4 mg i 2 mg) nad PLC w zakresie wyników EQ-5D-US oraz EQ-5D-UK. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BARI a PLC w skali EQ-5D-VAS.

Tabela 19. Zmiana nasilenia bólu w skali EQ-5D⁵ w stosunku do wartości początkowej, okres obserwacji: 16 tyg.

Punkt końcowy	Dawka	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
EQ-5D-US (pkt)	4 mg	0,11	0,04	0,06 (0,01; 0,11), 0,009

⁵ EQ-5D jest ogólną miarą stanu zdrowia, która ocenia pięć dziedzin, w tym mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresję. EQ-5D-US – zwalidowany dla USA, EQ-5D-UK – zwalidowany dla Wielkiej Brytanii. EQ-5D-VAS zawiera ocenę wizualnej skali analogowej (VAS) stanowiącą „stan zdrowia dzisiaj”.

Punkt końcowy	Dawka	BARI	PLC	Różnica LSM (95% CI); p
	2 mg	0,09	0,04	0,05 (0,01; 0,09), 0,016
EQ-5D-UK (pkt)	4 mg	0,15	0,06	0,09 (0,03; 0,15), 0,003
	2 mg	0,13	0,06	0,07 (0,01; 0,13), 0,013
EQ-5D-VAS (pkt)	4 mg	11,03	7,64	3,39 (-2,96; 9,74), 0,295
	2 mg	8,76	7,64	1,12 (-4,41; 6,65); 0,691

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji

W abstrakcie konferencyjnym Bieber 2021 zaprezentowano 52-tygodniowe wyniki badania BREEZE-AD4., obejmujące pacjentów, u których uzyskano $\geq 75\%$ poprawę w skali EASI (EASI75), wynik IGA 0/1 z poprawą o ≥ 2 punkty ("IGA (0/1)"), poprawę o ≥ 4 punkty w skali numerycznej oceny świądu (Itch NRS ≥ 4).

W 52. tygodniu wskaźnik odpowiedzi EASI75 był liczbowo wyższy w przypadku BARI 4 mg (37,0%) niż BARI 2 mg (30,3%) i placebo (26,9%). Podobną tendencję zaobserwowano dla IGA (0,1). W przypadku świądu NRS ≥ 4 zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem BARI 4 mg (33,8%) w porównaniu z BARI 2 mg (22,9%) i z placebo (18,8%; $p < 0,05$).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 81,0% pacjentów stosujących BARI 2 mg, u 89,1% pacjentów — BARI 4 mg i 66,7% pacjentów przyjmujących placebo. Większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Poważne działania niepożądane dotyczyły 10,9% pacjentów stosujących BARI 4 mg (4,9% — BARI 2 mg) oraz 5,4% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Nie zaobserwowano, aby występowanie SAE było powiązane ze stosowaniem BARI w dawce 4-mg. W przypadku placebo zgłoszono jedno zachorowanie na nowotwór złośliwy, w przypadku BARI 2-mg — jeden zawał mięśnia sercowego. Nie obserwowano zgonów ani zdarzeń zakrzepowych.

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie BARI vs PLC (BREEZE-AD4)

Stosowanie BARI w miejsce placebo wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem AEs (bez SAE) ogółem oraz grypy i zapalenia nosogardzieli. W obrębie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W badaniu BREEZE-AD4 nie odnotowano zgonów w żadnym z porównywanych ramion.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla AEs, które wystąpiły u co najmniej 5% uczestników badania BREEZE-AD4.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u \geq 5% pacjentów; porównanie bezpośrednie BARI vs PLC, okres obserwacji: do 24 tyg. [BREEZE-AD-4]

Punkt końcowy	Dawka	BARI n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
AEs (bez SAE)	4 mg	50/92 (54,3%)	29/93 (31,2%)	2,63 (1,44; 4,79), 0,0016	23,17 (9,30; 37,03), 0,0011	NNH=4,32 (2,70; 10,75)
	2 mg	69/184 (37,5%)	29/93 (31,2%)	1,32 (0,78; 2,25), 0,2997	6,32 (-5,41; 18,05), 0,2911	-
SAE	4 mg	6/92 (6,5%)	2/93 (2,2%)	3,17 (0,62; 16,16), 0,1641	4,37 (-1,47; 10,21), 0,1426	-
Ból w nadbrzuszu	4 mg	5/92 (5,4%)	2/93 (2,2%)	2,61 (0,49; 13,84), 0,2581	3,28 (-2,21; 8,78), 0,2411	-

Punkt końcowy	Dawka	BARI n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
Biegunka	4 mg	5/92 (5,4%)	3/93 (3,2%)	1,72 (0,40; 7,43), 0,4650	2,21 (-3,65; 8,07), 0,4601	-
Grypa	4 mg	10/92 (10,9%)	2/93 (2,2%)	5,55 (1,18; 26,07), 0,0300	8,72 (1,71; 15,73), 0,0148	NNH=11,47 (6,36; 58,53)
	2 mg	10/184 (5,4%)	2/93 (2,2%)	2,61 (0,56; 12,19), 0,2210	3,28 (-1,12; 7,69), 0,1441	-
Zapalenie nosogardzieli	4 mg	27/92 (29,3%)	13/93 (14,0%)	2,56 (1,22; 5,35), 0,0127	15,37 (3,70; 27,04), 0,0099	NNH=6,51 (3,70; 27,05)
	2 mg	34/184 (18,5%)	13/93 (14,0%)	1,39 (0,70; 2,79), 0,3475	4,50 (-4,51; 13,51), 0,3275	-
Opryszczka jamy ustnej	4 mg	5/92 (5,4%)	4/93 (4,3%)	1,28 (0,33; 4,92), 0,7206	1,13 (-5,07; 7,34), 0,7201	-
Ból pleców	4 mg	5/92 (5,4%)	5/93 (5,4%)	1,01 (0,28; 3,62), 0,9860	0,06 (-6,46; 6,58), 0,9860	-
	2 mg	4/184 (2,2%)	5/93 (5,4%)	0,39 (0,10; 1,49), 0,1695	-3,20 (-8,25; 1,84), 0,2135	-
Ból głowy	4 mg	9/92 (9,8%)	6/93 (6,5%)	1,57 (0,54; 4,61), 0,4097	3,33 (-4,53; 11,19), 0,4062	-
	2 mg	11/184 (6,0%)	6/93 (6,5%)	0,92 (0,33; 2,58), 0,8768	-0,47 (-6,53; 5,58), 0,8782	-

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

Wnioskodawca wskazał, iż: „W wyniku dodatkowego przeszukiwania przeglądarki internetowej odnaleziono wstępne wyniki wielośrodowego, podwójnie zaślepionego badania fazy III — BREEZE AD-3 obejmującego długoterminową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności trzech schematów dawkowania BARI (4 mg, 2 mg i 1 mg podawane doustnie raz dziennie) u dorosłych pacjentów z AZS przyjmujących BARI w monoterapii w porównaniu z placebo, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (wynik w skali vIGA-AD równy 0, 1 lub 2) po zakończeniu udziału w badaniu BREEZE-AD1 lub BREEZE-AD2. W BREEZE AD-3. Pacjenci ci pozostali na pierwotnie przydzielonym leczeniu przez 52 tygodnie (68 tygodni ciągłej terapii). Wyniki badania BREEZE AD-3 wykazały długotrwałą skuteczność BARI w dawkach 4 mg (do 68 tygodni) u dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie w zakresie kluczowych punktów końcowych, takich jak EASI 75% (70,0% w 16. tygodniu i 55,7% w 68. tygodniu), poprawa w zakresie świądu w skali NRS ≥ 4 punktów (52,5% w 16. tygodniu i 45,9% w 32. tygodniu) czy vIGA-AD (45,7% w 16. tygodniu i 47,1% w 68. tygodniu) [Silverberg 2021]. Pomimo, iż są to dane

wyniki dowodzą skuteczności długotrwałego stosowania BARI wśród pacjentów z AZS.”

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA / DrugLib / WHO/Uppsala Monitoring Centre

Wnioskodawca wskazał, iż na stronie URPL nie odnaleziono komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczącego Olumiantu. Na ww. stronie odnaleziono jedynie informację Prezesa z 30 kwietnia 2021 r. w sprawie rozpoczęcia przez Europejską Agencję Leków oceny leku Olumiant w hospitalizacji pacjentów z COVID-19 wymagających tlenoterapii. Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu baricytynib (Olumiant). EMA poinformowała o rozpoczęciu oceny wniosku dotyczącego rozszerzenia wskazań do stosowania dla preparatu Olumiant (baricytynib) w leczeniu choroby COVID-19 u hospitalizowanych pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA przeprowadzi przyspieszoną ocenę danych, aby jak najszybciej wydać rekomendacje na temat rozszerzenia wskazań do stosowania. Opinia CHMP zostanie następnie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną wiążącą decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.

Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa leku Olumiant (baricytynib) odnalezione w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance).

Zgodnie z danymi do 12 października 2021 roku, odnotowano ogółem 2 920 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Olumiant®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji kobiet w wieku od 18 do 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła infekcji i zakażeń, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowych wyników badań, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia.

Na stronach DrugLib oraz nie Uppsala Monitoring Centre zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu baricytynib (Olumiant).

Analitycy Agencji 10.05.2022 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA.

FDA

Opisało wymaganie nowych i zaktualizowanych ostrzeżeń dotyczących dwóch innych leków na zapalenie stawów z tej samej klasy leków co Xeljanz, zwanych inhibitorami kinazy Janus lub JAK, Olumiant (substancja czynna baricytynib) i Rinvoq (substancja czynna upadacitinib). Olumiant i Rinvoq nie były badane w badaniach podobnych do dużego badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu Xeljanz,

więc ryzyko nie zostało odpowiednio ocenione. Jednak, ponieważ mają one wspólne mechanizmy działania z lekiem Xeljanz, FDA uważa, że leki te mogą wiązać się z podobnym ryzykiem, jak w badaniu dotyczącym bezpieczeństwa Xeljanz.

EMA

Komitet ds. bezpieczeństwa EMA, PRAC, rozpoczął przegląd bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Janus (JAK) stosowanych w leczeniu kilku przewlekłych chorób zapalnych (w tym AZS). Wstępne wyniki badania obserwacyjnego z udziałem inhibitora JAK, Olumiantu (baricytynib), sugerują zwiększone ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych i VTE u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych Olumiantem w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF-alfa.

W leczeniu schorzeń zapalnych, Olumiant i inne inhibitory JAK działają w podobny sposób jak Xeljanz. PRAC przeprowadzi zatem przegląd w celu ustalenia, czy te zagrożenia są związane ze wszystkimi inhibitorami JAK dopuszczonymi do leczenia zaburzeń zapalnych w UE1 i czy należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych leków.

Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania BARI na stronie URPL.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Olumiant (ostatnia aktualizacja: 6.05.2022 r.)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu BARI należą: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz hipercholesterolemia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem baricytynibu są zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (25,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (16,7%), ból głowy (4,9%), zakażenia wirusem opryszczki (3,7%) i zakażenia dróg moczowych (2,7%). Ciężkie zapalenie płuc i ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca występowały niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL przeprowadzono porównanie bezpośrednie BARI vs PLC. Dla BARI w dawce 4 mg wykazano istotną statystycznie przewagę (w porównaniu do PLC) dla większości punktów końcowych, w tym zmian w skalach EASI, DLQI, ADSS, NRS i SCORAD względem wartości początkowej w badaniu oraz różnicę w zużyciu mGKS i stopniu nasilenia bólu. We wszystkich punktach końcowych przedstawionych w tabeli powyżej zauważalna jest bardziej zarysowana przewaga względem PLC dla dawki 4 mg w porównaniu do 2 mg. Dla BARI w dawce 2 mg, nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic dla zmian w skalach DLQI, ADSS, a także dla średniego zużycia mGKS oraz średniej liczby dni, w których nie stosowano mGKS. Jednocześnie warto mieć na uwadze, zbliżony profil bezpieczeństwa BARI do PLC (stosowanie BARI w miejsce placebo wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem AEs (bez SAEs) ogółem oraz grypy i zapalenia nosogardzieli, w obrębie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami).

RAPORT HTA NICE 2020

W AKL wnioskodawcy uwzględniono również wyniki raportu HTA NICE 2020, w którym oceniono BARI w zgodnej z wnioskowaną populacją docelowej (włączono badania BREEZE-AD4 oraz CAFE).

W raporcie NICE 2020 zaprezentowano wyniki dla porównania BARI w dawce 4 mg z BSC. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie BARI 4 mg vs. DUPI w dawkowaniu 300 mg podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dwa tygodnie. Prezentowane wyniki są spójne w zakresie wyższej skuteczności BARI w porównaniu z PLC oraz braku istotnych różnic między BARI a PLC w zakresie bezpieczeństwa.

„Jednocześnie, pomimo faktu, iż w badaniu BREEZE AD-4 prezentowano wyniki dla różnych dawek preparatu, w raporcie NICE skupiono się na ocenie BARI w dawce 4 mg. Komitet NICE uznał takie działania za właściwe, ponieważ jest to dawka preferowana i zalecana w przypadku większości pacjentów z AZS.”

Zwrócono także uwagę na porównanie pośrednie z DUPI, które możliwe było wyłącznie w horyzoncie 16 tygodni, dlatego skuteczność BARI vs. DUPI w dłuższym horyzoncie pozostaje niepewna. Nie dokonano również oceny bezpieczeństwa, ponieważ autorzy raportu uznali badania za niewystarczająco porównywalne, np. pod względem stosowania leków ratunkowych.”

Szczegóły raportu przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 2.2.2.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Olumiant (substancja czynna baricytynib, BARI) w dawce 4 mg⁷ finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL)”.

W ramach AE wskazano, iż komparatorem dla BARI jest BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące, ang. best supportive care), które wnioskodawca określa jako terapia standardowa, do której zalicza: terapię proaktywną z zastosowaniem preparatów mIK (miejscowe inhibitory kalcyneuryny) oraz systemowe leczenie immunosupresyjne. Ponadto, „(...) w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMIT dotyczącymi produktu leczniczego Dupixent, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku nie jest objęty refundacją, wybrano go jako komparator dodatkowy (...)” (AWA Dupixent). **(komentarz analityka Agencji:** ze względu na objęcie refundacją dupilumabu (DUPI) u pacjentów z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego B.124, DUPI stanowi aktualnie refundowany komparator dla części wnioskowanej populacji tj. u pacjentów z ciężką postacią AZS).

Dla porównania z BSC zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (62 lata). Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla populacji z ciężkim nasileniem AZS wykorzystując dane kliniczne z badania BREEZE AD 4 ograniczone do subpopulacji JAIN-severe (patrz rozdz. 3.2 AE wnioskodawcy).

AE przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego i opracowany przez firmę ICON, który zaadoptowano do warunków polskich w zakresie: kosztów i zużycia zasobów. Wnioskodawca zaznaczył, że potraktowano „(...) parametryzację prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w polonizowanym modelu.”

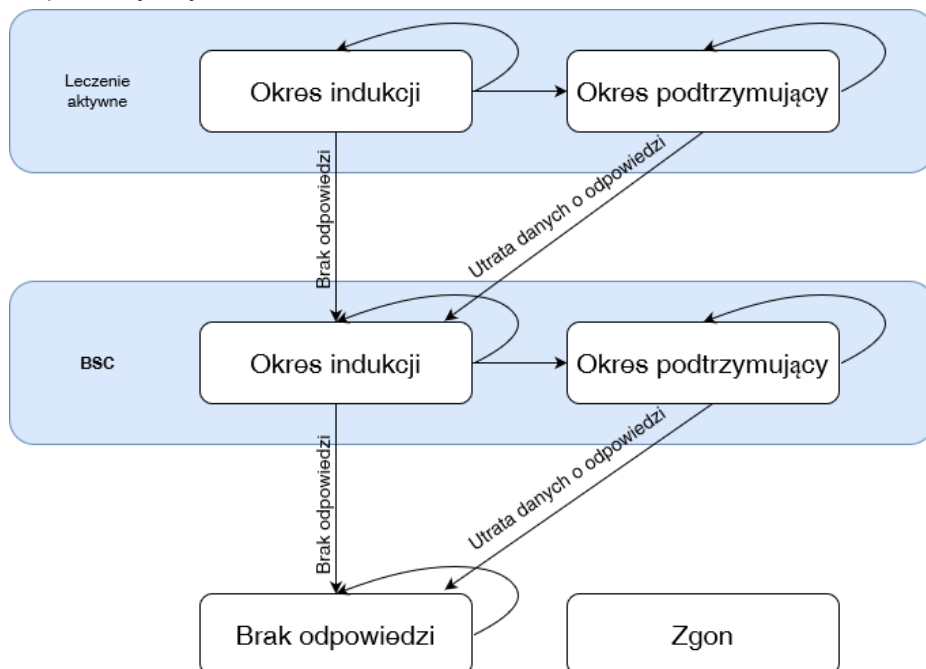
Wykorzystano model kohortowy Markowa z czterema stanami zdrowia: indukcja, podtrzymanie leczenia, brak odpowiedzi i zgon. Wnioskodawca zaznaczył, że „stany zdrowia: indukcja i podtrzymanie leczenia odnoszą

⁷ Wnioskodawca zaznaczył, że „Zgodnie z ChPL produktu Olumiant w przypadku pacjentów z AZS zalecana dawka BARI wynosi 4 mg na dobę. Dawka 2 mg na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę [Olumiant ChPL]. Również w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE 2020, gdzie opierano się o badanie BREEZE AD-4, w którym rozważano różne dawki BARI (1 mg, 2 mg i 4 mg) vs. placebo, za zalecaną oraz priorytetową uznano dawkę 4 mg, ponieważ zgodnie z ChPL jest to dawka odpowiednia dla większości pacjentów. Zgodnie z powyższym w niniejszej analizie pod uwagę wzięto wyłącznie koszt interwencji właściwy dla stosowania BARI w dawce 4 mg raz na dobę, traktując ten schemat dawkowania jako podstawowy i wskazany w przeważającej części populacji. Dodatkowo, dla dawki 2 mg proponowane są identyczne warunki cenowe jak w przypadku dawki 4 mg, dlatego uwzględnienie niższej dawki nie miałyby wpływu na wyniki analizy.”

się do aktywnego leczenia u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie. Dwa pozostałe stany zdrowotne: brak odpowiedzi/zmiana leczenia na BSC i zgon, są wspólne dla obu ramion i nie są bezpośrednio związane z leczeniem.”

W modelu przyjęto czterotygodniowe cykle (28 dni). Korekta połowy cyklu nie została uwzględniona.

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



Ryc. 1. Struktura modelu wnioskodawcy – schemat graficzny modelu Markowa (dla uproszczenia usunięto strzałki do stanu zdrowia „Zgon”. Pacjenci mogą przejść do tego stanu z dowolnego innego stanu zdrowia w dowolnym momencie).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

CUA: BARI vs BSC

Skuteczność kliniczna

Parametry dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa BARI vs BSC w analizie podstawowej CUA zaczerpnięto z badania BREEZE AD-4 uwzględnionego w AKL wnioskodawcy. Do analizy wnioskodawcy włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie („Jako kryterium odpowiedzi na leczenie przyjęto wynik w skali EASI 50, który definiował pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i tym samym pod koniec okresu indukcji przeszli do stanu zdrowia podtrzymującego (...) Po zakończeniu okresu indukcji pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, przechodzą do okresu podtrzymującego. W tej fazie pacjenci mogą przerwać leczenie. Przerwanie leczenia między 16. a 52. tygodniem oparto na prawdopodobieństwie odpowiedzi w 52. tygodniu, uwarunkowanym odpowiedzią w 16. tygodniu. W przypadku BARI i BSC było to oparte na odpowiedzi EASI 75 w analizie post hoc badania BREEZE AD-4”), roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia, śmiertelność.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt BARI,
- koszt BSC,
- koszt leczenia towarzyszącego,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,

- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszt leczenia zaostrzeń,
- koszt zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi,
- koszt hospitalizacji,
- koszty dodatkowe,
- koszty poniesione przy braku odpowiedzi ([REDACTED] , patrz rozdz. 2.4.11 AE wnioskodawcy).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy wykorzystano początkowe wartości użyteczności i ich zmiany w czasie, oszacowane na podstawie danych dotyczących odpowiedzi na leczenie z badania BREEZE AD-4 (według kwestionariusza EQ-5D-5L mapowanego następnie na EQ-5D-3L). (**Komentarz analityka Agencji:** wnioskodawca nie przedstawił obliczeń dla użyteczności, co w odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wytłumaczył następująco: „Brak przedstawienia obliczeń dla użyteczności wynika z kolei z przyjęcia wartości za autorami modelu ekonomicznego, którzy z kolei udostępnili w modelu wyłącznie wartości końcowe użyteczności”).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono również obniżenie użyteczności związane z wiekiem, na podstawie danych brytyjskich (Ara 2011).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 23. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej CUA – podsumowanie

Parametr	Wartość	Źródło/ założenie
Dyskontowanie	dla kosztów 5%	Wytyczne AOTMiT 2016
Dyskontowanie	dla efektów zdrowotnych 3,5%	
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	38,2 lat	BREEZE AD-4
Odsetek mężczyzn	64 %	
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Odpowiedź na leczenie po 16 tyg. (populacja: AZS o nasileniu od umiar-kowanego po ciężkie)	EASI50: BARI - 62,0%, BSC - 40,9%; EASI75: BARI – 34,8%, BSC – 19,4%	BREEZE AD-4
Odpowiedź na leczenie po 16 tyg. (populacja: AZS o ciężkim nasileniu)	EASI50: BARI – 54,1%, BSC – 43,2%; EASI75: BARI – 24,3%, BSC – 13,6%	
Warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 52. tyg. przy odpowiedzi 16-tyg., średnia	BARI: 0,818% BSC: 0,700%	
Odsetek przerwania leczenia 16-52 tygodni	BARI: 0,182 BSC: 0,300	
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	BARI: 0,321 BSC: 0,289	
Użyteczności stanów zdrowia		
Wartość początkowa użyteczności EQ-5D 3L dla pacjentów z AZS o nasileniu	0,6250 (0,2715)	BREEZE AD-4 (na podstawie danych z badania, które

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
umiarkowanym do ciężkiego, EASI, średnia (SD)		mapowano i oszacowano przy użyciu brytyjskiego zestawu wartości Dolan 1997)
Wartość początkowa użyteczności EQ-5D 3L dla pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim, EASI, średnia (SD)	0,5573 (0,2938)	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po 16 tyg. u osób odpowiadających na leczenie wg wybranych kryteriów: LMS (95% CI); dla pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	EASI <50: 0,1432 (0,1101, 0,1763); EASI 50 (do <75): 0,1850 (0,1530, 0,2169); EASI 75 (do <90): 0,2051 (0,1734, 0,2369)	BREEZE AD-4 (zastosowano liniowe modele powtarzanych pomiarów z użytecznością jako zmienną zależną i poziomem odpowiedzi jako zmienną niezależną)
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po 16 tyg. u osób odpowiadających na leczenie wg wybranych kryteriów: LSM (95% CI); dla pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim	EASI <50: 0,1629 (0,1137, 0,2121) EASI 50 (do <75): 0,2304 (0,1779, 0,2829) EASI 75 (do <90): 0,2083 (0,1388, 0,2778)	
Parametry kosztowe*		
CHB za opakowanie leku Olumiant		Dane wnioskodawcy
Schemat stosowania BSC		
Koszt BSC		
Schemat dawkowania terapii towarzyszącej		
Średni tygodniowy koszt terapii towarzyszącej		

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego***	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach PL****	[redacted]	[redacted]
Częstość występowania zaostrzeń	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Schemat dawkowania w leczeniu zaostrzeń	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Koszt leczenia zaostrzeń	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Koszt zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	

Parametr	Wartość							Źródło/założenie
Koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi	[REDACTED]							[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt hospitalizacji	[REDACTED]							[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty dodatkowe	[REDACTED]							[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

*Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych zaznaczył, że „W zakresie danych kosztowych dotyczących stosowanych przez pacjentów preparatów leczniczych zaniechano aktualizacji z uwagi na fakt, iż koszty te w głównej mierze pokrywane są bezpośrednio przez pacjenta, zaś udział NFZ we współpłaceniu jest marginalny. Z kolei w przypadku wyceny świadczeń nie odnotowano znaczących różnic w wartościach zaprezentowanych w analizie w stosunku do zawartych we właściwych, najnowszych Zarządzeniach Prezesa NFZ. Aktualizacja miałaby znaczyć wpływ na ostateczne wyniki analizy, dlatego zaniechano go w zaktualizowanych dokumentach analizy.” Analitycy Agencji zgadzają się opisanym powyżej podejściem (po weryfikacji aktualnych danych kosztowych największa różnica w cenie dotyczyłaby produktu z grupy terapii standardowej: mycophenolas mofetil CellCept, którego cena detaliczna zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. (Obwieszczenie MZ z 20.04.2022 r.) obniżyłaby się o ok. 18 PLN.

[REDACTED]

Szczegółowe parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej CUA przedstawiono w rozdz. 2, 6-9 AE wnioskodawcy.

[Redacted text block]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA: BARI vs BSC

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

⁸ 166 758 zł / QALY

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki CUA: BARI vs BSC

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową i scenariuszową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki oszacowań.

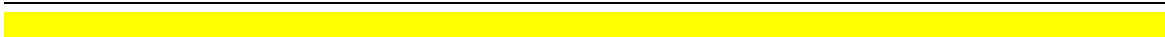
Analiza deterministyczna

W ramach analizy scenariuszowej testowano: brak dyskontowania (scenariusz A), 10-letni horyzont czasowy (scenariusz B) oraz zawężenie odpowiedzi na leczenie do EASI 75 (scenariusz C).

Tabela 38. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przedstawiono w formie wykresów tornado, prezentujących 10 najbardziej wpływowych parametrów, które mają najwyższy wpływ na ICUR (uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów oraz użyteczności w granicach 20% od wartości podstawowej).

⁹ dla dawki 2 mg proponowane są identyczne warunki cenowe jak w przypadku dawki 4 mg



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Analiza probabilistyczna

[Redacted text block]



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS znajdują się w rozdz. 3 AE wnioskodawcy.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	?	W AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności klinicznej oparto o badanie BREEZE AD4 (BARI w połączeniu z mGKS), w którym populacja jest zawężona w stosunku do zapisów wnioskowanego programu lekowego (patrz: Ocena strategii wyszukiwania, rozdz. 4.1.2 oraz komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności klinicznej oparto o badanie BREEZE AD4 (BARI w połączeniu z mGKS), w którym interwencja została zawężona w stosunku do zapisów wnioskowanego programu lekowego – uwzględniono wyłącznie terapię skojarzoną, tym samym pominięto BARI w monoterapii (patrz: Ocena strategii wyszukiwania, rozdz. 4.1.2 oraz komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie ekonomiczne dla BARI względem BSC oraz DUPI. Wnioskodawca w swojej analizie wskazał, że DUPI ze względu na brak refundacji na dzień złożenia wniosku stanowi komparator dodatkowy. Ze względu na refundację DUPI w ramach programu lekowego B.124 u pacjentów z ciężką postacią AZS, aktualnie stanowi on główny komparator w tej populacji. Należy mieć na uwadze, że obecnie trwają również oceny innych leków które potencjalnie mogą w przyszłości stanowić komparator (dla części wnioskowanej populacji) dla BARI (m.in. produkt leczniczy Rinvoq). Według analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę można uznać za akceptowalny (patrz: Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w rozdz. 3.6).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania z BSC zastosowano analizę kosztów użyteczności, natomiast
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca ograniczył populację docelową w kryteriach włączenia badań, co mogło skutkować pominięciem badań dotyczących stosowania BARI w monoterapii (patrz: Ocena strategii wyszukiwania w rozdz. 4.1.2).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Dane pochodzą z badania BREEZE AD-4. Wnioskodawca nie przedstawił jednak szczegółów obliczeń dla użyteczności (patrz rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA), co uniemożliwiło weryfikację. Ponadto, nie jest jasne dlaczego wnioskodawca nie uwzględnił wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz nie przetestował ich w analizie wrażliwości. Stanowi to ograniczenie wiarygodności wnioskowania z niniejszej analizy.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach CUA przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zdaniem analityków Agencji dla porównania BARI z BSC [redacted] wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego RCT dla BARI + mGKS vs BSC [redacted]). Należy jednakże zauważyć, iż w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo BARI w monoterapii (patrz: Ocena strategii wyszukiwania, rozdz. 4.1.2 oraz komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA). Tym samym, kolejnym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest zawężenie populacji w stosunku do zapisów wnioskowanego programu lekowego (patrz: Komentarz Agencji, rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

Nie zidentyfikowano istotnych błędów w strukturze ani formułach w dostarczonych modelach ekonomicznych.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres większości danych wejściowych do modelu. Omówiono większość włączanych do modelu danych i ich źródeł (więcej informacji w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Większość danych wejściowych wydaje się prawidłowa. Jedyne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji dotyczyły niektórych źródeł danych kosztowych i założeń, które były zbyt ogólne i nie pozwalały na jednoznaczną weryfikację informacji, tj.: „MP”, „DOZ.PL”, „ChPL”. Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wyboru zestawu użyteczności stanów zdrowia oraz szczegółów obliczeń dla użyteczności, co w odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wytłumaczył, że autorzy modelu ekonomicznego udostępnili w modelu wyłącznie wartości końcowe użyteczności. Ponadto, nie testowano alternatywnych wartości użyteczności, np. zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż „Autorzy oryginalnego modelu (ICON) przeprowadzili walidację techniczną, zgodnie z najlepszymi praktykami, z dokładnym przeglądem obliczeń i danych wejściowych w odniesieniu do ich pierwotnego źródła, aby upewnić się, że nie występują przypadkowe błędy obliczeniowe, logiczne lub transkrypcyjne. Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, w ramach której wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR wyniesie 0. Test wykazał zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.” W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań, nie wskazano czy zidentyfikowano jakiegokolwiek błędy oraz, w przypadku ich wystąpienia, podjętych w związku z tym działań.

W ramach walidacji konwergencji włączono rekomendacje NICE 2021, zawierające skróte omówienie analizy ekonomicznej porównującej BARI z DUPI i BSC, z perspektywy NHS w populacji pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu co najmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego z powodu nietolerancji, przeciwwskazań lub niewystarczającej kontroli objawów choroby. Analizę oparto o model ekonomiczny o analogicznej strukturze (model Markowa z 4 stanami zdrowia, horyzont czasowy: dożywni). Efekty kliniczne dla BARI zaczerpnięto z 5 badań: 2 dotyczące monoterapii baricytynibem (JAHL [BREEZE-AD1] i JAHM [BREEZE-AD2]), 2 dotyczące terapii skojarzonej baricytynibu z kortykosteroidami (JAIN [BREEZE-AD4] i JAIY [BREEZE-AD7]) oraz długoterminowe badanie uzupełniające (JAHN [BREEZE-

AD3]) dla pacjentów, którzy ukończyli badania JAHL, JAHM lub JAIY. Jednak Komisja zdecydowała, żeby skoncentrować się tylko na dowodach dotyczących terapii skojarzonej, co jest zbieżne z postępowaniem przyjętym w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo w stosunku do źródeł danych wejściowych analizy wnioskodawcy, w rekomendacjach NICE 2021 wykorzystano badanie JAIY, ze względu na szerszą populację uwzględnioną w analizie ekonomicznej NICE. W rekomendacjach NICE efekty kliniczne dla DUPI do porównania pośredniego z BARI zaczerpnięto z badania CAFÉ i CHRONOS (DUPI w monoterapii), dla populacji pacjentów dla których cyklosporyna była przeciwwskazana lub nietolerowana. Wartości użyteczności stanu zdrowia określono według poziomów odpowiedzi zdefiniowanych w skali EASI 50 oraz poprawy w skali DLQI o co najmniej 4 (wartość 0,78 przypisano pacjentom w stanie podtrzymującym, a wartość 0,5979 w stanie indukcji i braku odpowiedzi). Jednak Komisja zaznaczyła, że skale EASI i DLQI mogą nie być odpowiednie dla wszystkich osób z AZS: EASI może zaniżać objawy u osób o ciemnej karnacji, a DLQI może nie uwzględniać lęku i depresji. Wyniki analizy NICE wykazały, że BARI jest efektywną kosztowo opcją leczenia AZS w ramach NHS w porównaniu z DUPI i BSC.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez Agencję weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała znacznych ograniczeń/błędów. W związku z tym Agencja odstąpiła od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że we wnioskowanej populacji (pacjenci z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie)

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z przyjętych założeń, m. in. ograniczenie zastosowania BARI tylko do terapii skojarzonej.

Wątpliwości analityków Agencji budzi także brak przedstawienia uzasadnienia wyboru zestawu użyteczności stanów zdrowia oraz szczegółów obliczeń dla użyteczności.

Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z ciężką postacią AZS) dostępna jest terapia lekiem Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego. Dodatkowo, aktualnie trwa proces refundacyjny produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), który otrzymał pozytywne Stanowisko RP i Rekomendację Prezesa Agencji w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry.

W AWA Dupixent (nr w BIP AOTMiT: 59/2020) wskazano, że komparatorem dla DUPI jest BSC (typ analizy: CUA; horyzont czasowy: dożywotni). Natomiast w AWA Rinvoq (nr w BIP AOTMiT: 11/2022) wnioskowany upadacytynib porównywano z DUPI w populacji dorosłych z ciężką postacią AZS oraz BSC w populacji dorosłych z umiarkowaną postacią AZS oraz populacji młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej AZS (typ analizy: CUA; horyzont czasowy: dożywotni lub 6-letni w przypadku młodzieży 12-17 lat).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS), w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego:

[Redacted text]

w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację obecną, w której BARI nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie terapii standardowej, rozumianej jako terapia proaktywna oraz leczenie środkami immunosupresyjnymi). Przyjęto założenie, iż „leczenie z zastosowaniem leków i preparatów, takich jak mGKS czy emolienty nie wpływa na koszty inkrementalne poniesione z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta, ponieważ są stosowane zarówno w przypadku terapii standardowej, jak i u pacjentów leczonych Olumiantem. W związku z tym zostały one pominięte w analizie”. W scenariuszu nowym założono, że baricytynib będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie zastępował terapię standardową. Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny oraz w ramach analizy wrażliwości: wariant minimalny i maksymalny.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, [Redacted text]

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie danych NFZ udostępnionych w raporcie Atopowe zapalenie skóry w Polsce, które dotyczyły zachorowań w latach 2014-2018. „Na podstawie dostępnych danych, stosując metodę ekstrapolacji liniowej oszacowano liczebność pacjentów z AZS w kolejnych latach” – odpowiednio na [Redacted text], czyli na I i II rok analizy. „Niepewność związaną z wyjściową liczbą dorosłych osób z AZS w Polsce przetestowano w ramach analizy wrażliwości” – w ramach wariantu maksymalnego.

Następnie, na podstawie danych z badania Economedica AD (Economedica 2020) przyjęto, iż „AZS o umiarkowanym nasileniu występuje u 64% chorych, zaś o ciężkim — u 26%” (natomiast u 10% chorych występuje AZS o łagodnym nasileniu, niebędące przedmiotem aktualnej oceny).

Dane dotyczące [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Założenia dotyczące liczebności populacji w AWB wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci z AZS	
	ciężkie nasilenie choroby	umiarkowane nasilenie choroby
Odsetek pacjentów w populacji z AZS	26%	64%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca wskazał na niepewność kalkulacji w subpopulacji pacjentów z AZS o umiarkowanym nasileniu,

Do oszacowań dotyczących rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w kolejnych latach AWB wykorzystano dane dotyczące [REDACTED]

W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż wnioskowaną technologię w poszczególnych subpopulacjach stosować będzie:

- [REDACTED] pacjentów z AZS o umiarkowanym przebiegu;
- [REDACTED] pacjentów z AZS o ciężkim przebiegu.

Wnioskodawca założył, iż pacjenci będą włączani do wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, z terapii produktem leczniczym Olumiant (baricytynib) będą wyłączeni m.in. [REDACTED]

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanego leku (źródło danych: założenia wnioskodawcy);
- koszty leczenia standardowego (źródło danych: [redacted]);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego (źródło danych: [redacted]);
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (źródło danych: [redacted]);

W związku z tym, iż produkt leczniczy Olumiant (baricytynib) przyjmowany jest doustnie, w AWB wnioskodawcy założono, że [redacted]

Pozostałe koszty uznano za koszty nieróżnicujące, niewpływające na wyniki analizy.

Dane dotyczące poszczególnych preparatów uwzględnionych w AWB zaczerpnięto z AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	[redacted]	[redacted]

* Do oszacowań AWB wnioskodawca wykorzystał liczbę pacjentolat.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/ bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS/ bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki

te z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted] Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. 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?	?	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione. W AWB wskazano, iż [redacted] [redacted] Nie przedstawiono natomiast uzasadnienia przyjęcia takiego założenia, nie testowano go także w ramach analizy wrażliwości. Zgodnie z zadeklarowanym celem AWB wnioskodawcy, BARI będzie stosowany w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami. Natomiast we wnioskowanym programie lekowym wskazano, iż dawkowanie BARI ma być zgodne z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego – według aktualnej (na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) ChPL Olumiant, BARI może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (patrz też rozdz. 4.1.2. i 4.3. niniejszej AWA). Należy jednak zauważyć, iż ostatecznie w oszacowaniach liczebności populacji docelowej nie zastosowano ograniczenia odnoszącego się do konieczności stosowania miejscowych kortykosteroidów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez BARI nie jest możliwe (patrz. też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy BARI porównywano z BSC oraz DUPL, wskazanym jako komparator dodatkowy (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA). Natomiast w AWB wnioskodawcy założono, że w scenariuszu nowym wnioskowana technologia będzie zastępowała terapię standardową.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	BARI nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej wyniesie [redacted] w II roku refundacji (wariant prawdopodobny); w scenariuszu nowym lek Olumiant będzie stosowało, w przeliczeniu na pacjentolata odpowiednio: [redacted] Według ChPL Olumiant zalecana dawka baricytynibu wynosi 4 mg raz na dobę, a u pacjentów ≥ 75 r.ż.: 2 mg. Natomiast zgodnie z wnioskiem refundacyjnych, wnioskodawca zadeklarował roczne dostawy leku Olumiant w kolejnych latach refundacji na poziomie odpowiednio: [redacted] Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dotyczących liczby/odsetka pacjentów, którzy będą stosowali lek Olumiant w dawce wynoszącej 2 mg/d. W związku z tym, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosujący

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym przyjmują BARI w dawce 4 mg/d zadeklarowane roczne dostawy leku Olumiant są niewystarczające.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej „1192.0, Baricytynib”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (wariant maksymalny i wariant minimalny), w ramach których uwzględniono alternatywne wybrane parametry. Jednakże przeprowadzona analiza wrażliwości nie pozwala na wskazanie, które z tych parametrów w największym/najmniejszym stopniu wpływają na wyniki oszacowań wnioskodawcy (patrz też rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 4. w AWB wnioskodawcy):

- „Do głównych ograniczeń analizy należy brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie kwalifikujących się do leczenia Olumintem w Polsce. Dane dotyczące oszacowań liczebności populacji dorosłych pacjentów z AZS, opublikowane w raporcie Atopowe zapalenie skóry, opierającym się o dane NFZ, stanowią wiarygodną podstawę do oszacowań, jednak zawężenie populacji wynikające z zapisów wniosku oraz wskazania refundacyjnego powodują konieczność przyjęcia pewnych założeń.”
- „W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z dedykowanego badania Economedica AZS w populacji polskich dorosłych pacjentów z ciężkim AZS (...).
[Redacted]
- „Z uwagi na fakt, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Olumiant w AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie, pacjenci z umiarkowanym AZS będą stanowili nową, wcześniej nieuwzględnianą grupę przyjęto, że przyrost liczby tych pacjentów w PL będzie odpowiadał przyrostowi osiągniętemu bezpośrednio po rozszerzeniu wskazania dla łuszczycy. Dlatego założono, iż po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej do PL włączonych zostanie 2,10% pacjentów spośród oszacowanej populacji, co odpowiada oszacowaniom dotyczącym 2016 roku w przypadku łuszczycy. Z kolei w przypadku pacjentów z AZS o ciężkim nasileniu założono, iż po refundacji Olumiantu do PL przystąpi 4,33% pacjentów z tej grupy, o odpowiada danym dla 2019 r.”
- „Zaprezentowane koszty terapii standardowej należy traktować, jako orientacyjne i umowne, z uwagi na fakt, iż AZS jest jednostką chorobową, w przypadku której leczenie pacjentów ma charakter indywidualny. Zarówno środki, jak i ich zużycie będzie różnić się między pacjentami. Zużycie leków w postaci maści i kremów jest uzależnione od powierzchni skóry zajętej chorobowo. Z kolei w przypadku doustnych preparatów immunosupresyjnych, które są stosowane w AZS poza wskazaniem medycznym (off label), w ChPL brakuje zapisów dotyczących dawkowania ich u pacjentów z AZS. Dobór i dawka są uzależnione od decyzji lekarza.”
- W analizie uwzględniono wyłącznie preparaty właściwe dla pacjentów spełniających warunki określone we wniosku refundacyjnym, a dodatkowo przyjęto konserwatywne założenie, iż leczenie inne niż przy zastosowaniu określonej terapii standardowej nie będzie generować kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, dlatego zostały one pominięte. Wynika to w głównej mierze z faktu, iż leki i preparaty, takie jak mGKS, czy emolienty i inne są stosowane powszechnie przez wszystkich pacjentów, bez względu na stosowaną przez nich terapię główną.”

- „Z uwagi na zbliżoną częstość występowania istotnych działań niepożądanych, a także niską częstotliwość hospitalizacji pacjentów z AZS przyjęto, że koszty te nie będą w istotny sposób różnicować zdefiniowanych scenariuszy i zostały pominięte w analizie. Założono, iż pacjenci będą w pełni przestrzegać zaleceń lekarskich, a także brak zmian lub przerwania terapii w horyzoncie analizy.”

„U wszystkich pacjentów z AZS występują także zaostżenia choroby. Założono, iż ich częstotliwość między pacjentami stosującymi terapię aktywną i standardową jest taka sama. Dlatego koszt ten nie został ujęty w niniejszej analizie. Przyjęte założenie jest konserwatywne i zakłada, że zużycie leków będzie identyczne w przypadku chorych w obu ramionach leczenia. W praktyce należy jednak spodziewać się mniejszego zużycia leków (i kosztów) w grupie chorych odpowiadających na leczenie, zatem przyjęte założenie jest związane z przeszacowaniem kosztów w ramieniu baricytynibu.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o dane NFZ dotyczące zachorowań, natomiast nie jest wiadome, czy oszacowania te obejmują także pacjentów z AZS już aktualnie leczonych. Ponadto, ze względu na brak danych dotyczących

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, liczba dorosłych osób z rozpoznaniem AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie od 100 do 450 osób w I roku i od 200 do 450 osób w II roku refundacji (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Oszacowania wnioskodawcy

w związku z czym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych.

Oszacowania dotyczące rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w kolejnych latach AWB wnioskodawcy oparto o dane. Takie podejście może nie odzwierciedlać przyszłego rozpowszechnienia leku Olumiant we wnioskowanej populacji, w związku z czym wyniki AWB wnioskodawcy należy traktować z dużą ostrożnością.

Należy także zwrócić uwagę, iż wnioskodawca w ramach AWB założył, że w scenariuszu nowym wnioskowana technologia będzie zastępowała jedynie terapię standardową. Natomiast w ramach pozostałych analiz (APD, AKL i AE) wskazywano, iż poza BSC, dodatkowym komparatorem dla BARI jest DUPI, który na dzień złożenia wniosku nie był objęty refundacją, ale uzyskał pozytywne Stanowisko RP i Rekomendację Prezesa Agencji w leczeniu ciężkiego AZS. Wnioskodawca założył arbitralnie, iż

W ramach analizy wrażliwości (wariant maksymalny), wnioskodawca przetestował jedynie założenie,

(patrz rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA). Aktualnie produkt leczniczy Dupixent (dupilumab) jest już refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, więc dla części wnioskowanej populacji jest aktualnie refundowanym aktywnym komparatorem (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA). Objęcie refundacją wnioskowanej technologii może sprawić, iż BARI przejmie część rynku DUPI, a oszacowania w AWB wnioskodawcy mogą nie odzwierciedlać przyszłej struktury i zmian w analizowanym rynku leków. W związku z powyższym, wyniki AWB należy traktować z ostrożnością.

W oszacowaniach w ramach AWB wnioskodawcy koszty leczenia standardowego oszacowano na podstawie [redacted]. Natomiast aktualnie (na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) [redacted]. Jednakże ze względu na fakt, iż zmiany cen leków uwzględnionych w AWB wnioskodawcy w ramach leczenia standardowego uległy niewielkim zmianom (patrz też rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA) oraz założenie, że leczenie standardowe stosowane jest zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych uwzględniających aktualne ceny leków stosowanych w ramach leczenia standardowego.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych:

- wariant maksymalny analizy, w ramach którego uwzględniono:

[redacted]

[redacted]

- wariant minimalny analizy, w ramach którego uwzględniono:

[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych AWB wnioskodawcy.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny i wariant minimalny, oszacowania wnioskodawcy (wyniki inkrementalne [mln PLN])

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/ bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS/ bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż przyjęcie alternatywnych wartości w ramach wariantu maksymalnego [redacted] AWB wnioskodawcy, z perspektywy NFZ [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]). Natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] AWB wnioskodawcy [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]).

Należy zauważyć, iż w ramach ww. wariantów (maksymalnego i minimalnego) [redacted] wartości różnych parametrów. Ponadto, w ramach wariantu maksymalnego [redacted]. W związku z tym, nie ma możliwości określenia, które z testowanych założeń mają największy wpływ na oszacowania AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy (porównanie w ramach AWB BARI jedynie z BSC). Należy zaznaczyć, że alternatywne wartości dotyczące [] w związku z czym nie można jednoznacznie określić ich wpływu na wyniki analizy.

Warto zwrócić uwagę, iż aktualnie dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z ciężką postacią AZS) dostępna jest terapia lekiem Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego. Dodatkowo, aktualnie trwa proces refundacyjny produktu leczniczego Rinvoq, który otrzymał pozytywne Stanowisko RP i Rekomendację Prezesa Agencji w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry.

W AWA Dupixent (nr w BIP AOTMiT: 59/2020) wskazano, że komparatorem dla DUPI jest BSC, natomiast AWA Rinvoq (nr w BIP AOTMiT: 11/2022) wnioskowany upadacytynib porównywano z BSC i DUPI. Tym bardziej zasadne wydaje się więc, uznanie, że DUPI stanowi komparator dla baricytynibu, a oszacowania wnioskodawcy oparte na założeniu, że BARI po objęciu refundacją będzie zastępował BSC należy traktować z ostrożnością.

Nie można natomiast porównać oszacowań dotyczących liczebności populacji przedstawionych w AWB wnioskodawcy z AWA Dupixent lub AWA Rinvoq ze względu na rozbieżności dotyczące wnioskowanych wskazań (AWA Dupixent: węższa populacja: pacjenci z ciężką postacią AZS; AWA Rinvoq: szersza populacja: pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, w wieku ≥ 12 r.ż.).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy była „identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z finansowaniem preparatu Olumiant w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów

W ramach AR wnioskodawca zaproponował obniżenie limitu finansowania pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta, grupa limitowa 1147.0, Pertuzumab), który będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji. Wnioskodawca wskazał, iż „preparaty biopodobne dla pertuzumabu są już w fazie badań (...). Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji czynnych — patent dla produktu Perjeta (pertuzumab) wygasa w marcu 2023 roku”.

„Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach. Analiza wpływu na budżet obejmowała 2-letni horyzont czasowy, dlatego w analizie racjonalizacyjnej uwzględniono wyniki analizy w wariancie maksymalnym, bez uwzględnienia RSS, łącznie dla I i II roku analizy.”

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie około oszczędności rocznie. Powyższe oszczędności

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji sugerują połączenie wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym B.124 w jeden: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych, zwrócono się również o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymane uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Uwagi do poszczególnych części programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych

Część programu	dr hab. n. med. Danuta Nowicka Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]	„Brak uwag”	„ok”
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„ok”
Kryteria wyłączenia z programu	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„Proponuję wykreślić zapis: [REDACTED]”
Określenie czasu leczenia w programie	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„ok”
Dawkowanie	„Uzasadniona byłaby zmiana zapisu dotyczącego dawkowania na zgodną z aktualnym ChPL, zamiast ChPL aktualnego na dzień wydania decyzji refundacyjnej”	„Brak uwag”	„Proponuję zmianę na: Dawkowanie baricytynibu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„ok”
Monitorowanie leczenia	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„ok”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym, tj. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.04.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *baricytynib*, *Olumiant*, *atopic dermatitis*, *atopic eczema*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym 3 warunkowe) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną obok DUPI, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na nieakceptowalnie wysoką cenę BARI, co przekłada się na odstąpienie od szczegółowej analizy HTA. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Olumiant (baricytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego	Rekomendacja: pozytywna warunkowa BARI jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, po niepowodzeniu co najmniej 1 linii leczenia systemową immunosupresją związanym z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub niewystarczającą kontrolą choroby. <u>Uzasadnienie:</u> W 4 badaniach III fazy wykazano wyższość baricytynibu w łagodzeniu objawów atopowego zapalenia skóry w porównaniu z placebo w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub po cenie katalogowej (w ramach PAS), która jest równoważna lub niższa.
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS	Rekomendacja: pozytywna warunkowa BARI jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • braku odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linią leczenia systemowego (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu) bądź leczenie takie nie mogło być zastosowane oraz • spełnienia zapisów <i>commercial arrangement</i>. <u>Uzasadnienie:</u> BARI jest alternatywą dla DUPI i BSC, prawdopodobnie będzie oferowany wraz z miejscowymi kortykosteroidami. Wyniki badań klinicznych wykazują, że BARI zmniejsza nasilenie i objawy AZS w porównaniu z PLC. BARI nie był bezpośrednio porównywany z DUPI. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że BARI jest mniej skuteczny niż DUPI. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności BARI mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.
NCPE 2021 (Irlandia)	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS	Rekomendacja: negatywna BARI nie jest zalecany do refundacji przy zaproponowanej cenie. Pełna analiza HTA nie jest zalecana.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa BARI jest zalecany do refundacji w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych pacjentów, którzy mają wskazania do terapii systemowej jedynie w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia cyklosporyną. Jednocześnie refundacja BARI nie jest rekomendowana po niepowodzeniu leczenia miejscowego u pacjentów, którzy nie stosowali cyklosporyny, w związku z brakiem danych dotyczących skuteczności. Zalecany poziom refundacji: 15%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Komisji rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania BARI u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS, którzy mają wskazania do terapii systemowej jedynie w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia cyklosporyną jest niska.</p>
IQWiG/G-BA 2021 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	<p>Rekomendacja: pozytywna Rekomendacja pozytywna pomimo braku udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania BARI, w porównaniu do komparatorów (DUPI, mGKS, inhibitory kalcyneuryny).</p>

Zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, produkt leczniczy Olumiant nie był oceniany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE [NICE 2021].

Państwo	Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825 Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olumiant (baricytynib) [REDACTED]

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2022 r., znak PLR.4500.3269.2021.17.RBO, PLR.4500.3270.2021.16.RBO, 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 w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825 oraz Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (znajduje się już w refundacji w innych wskazaniach). Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego i/lub członków rodziny.

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 15–25% dzieci (w polskiej populacji 4,7–9,2% i 2–8% dorosłych. U 45% dzieci AZS zaczyna się w pierwszych 6 mies. życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9%. Tylko u niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania.

Przebiegu AZS nie można przewidzieć. W ponad 60% przypadków występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się rozwinąć: alergia pokarmowa (15%), alergiczny nieżyt nosa (34%) i astma oskrzelowa (20–35%). Bardzo silny i uporczywy świąd, nadwrażliwość oraz widoczne zmiany zapalne na skórze i stygmatyzacja znacznie obniżają jakość życia i są często przyczyną niepokoju, zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy, izolacji społecznej, a także stanów depresyjnych, chorób psychicznych i myśli samobójczych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w swojej analizie wskazał, że głównym komparatorem jest BSC, natomiast DUPI, ze względu na brak refundacji na dzień złożenia wniosku, stanowi komparator dodatkowy w przeprowadzonych analizach.

W związku z tym, że aktualnie DUPI jest refundowany w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, analitycy Agencji uznali, iż w niniejszej AWA DUPI jest refundowanym komparatorem dla produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w części wnioskowanej populacji, tj. subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS. Dla pozostałej wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z umiarkowaną postacią AZS nie ma aktualnie refundowanej w Polsce aktywnej technologii lekowej, w związku z czym dla tej subpopulacji komparatorem pozostaje wskazane przez wnioskodawcę BSC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL przeprowadzono porównanie bezpośrednie BARI vs PLC. Dla BARI w dawce 4 mg wykazano istotną statystycznie przewagę (w porównaniu do PLC) dla większości punktów końcowych, w tym zmian w skalach EASI, DLQI, ADSS, NRS i SCORAD względem wartości początkowej w badaniu oraz różnicę w zużyciu mGKS i stopniu nasilenia bólu. We wszystkich punktach końcowych zauważalna jest bardziej zarysowana przewaga względem PLC dla dawki 4 mg w porównaniu do 2 mg. Dla BARI w dawce 2 mg nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic dla zmian w skalach DLQI, ADSS, a także dla średniego zużycia mGKS oraz średniej liczby dni, w których nie stosowano mGKS.

Największymi ograniczeniami analizy były, krótki czas obserwacji w badaniach (dla większości punktów końcowych 16 tyg., w związku z czym skuteczność w przypadku porównania BARI vs PLC oraz BARI vs DUPI

w dłuższym horyzoncie pozostaje niepewna, ponadto w kryteriach włączenia badań do przeglądu wnioskodawca, uwzględniając wyłącznie terapię skojarzoną, niezgodnie z zapisami programu ograniczył populację docelową w kryteriach włączenia badań, co stanowi uchybienie i mogło skutkować pominięciem badań dotyczących stosowania BARI w monoterapii, tj. dla części populacji docelowej.

Dodatkowo, aktualnie w subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS refundowany jest DUPI (wskazany w analizach wnioskodawcy jako komparator dodatkowy), natomiast dla pozostałej części wnioskowanej populacji, tj. subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS, nie ma aktualnie refundowanego aktywnego leczenia i komparatorem pozostaje BSC. Natomiast wyniki raportowane w badaniu BREEZE-AD4 (BARI vs BSC) nie zostały przedstawione osobno dla subpopulacji z umiarkowaną postacią AZS, w związku z czym zarówno w AKL wnioskodawcy, jak i w niniejszej AWA, wyniki porównań BARI vs BSC oraz BARI vs DUPI przedstawiono dla populacji ogólnej badania BREEZE-AD4.

Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie BARI w miejsce placebo wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem AEs (bez SAEs) ogółem oraz grypy i zapalenia nosogardzieli, natomiast w obrębie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu BARI należą: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz hipercholesterolemia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem baricytynibu są zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (25,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (16,7%), ból głowy (4,9%), zakażenia wirusem opryszczki (3,7%) i zakażenia dróg moczowych (2,7%). Ciężkie zapalenie płuc i ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca występowały niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BARI w miejsce BSC w populacji pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego baricytynib (Olumiant) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGKS), w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do wnioskowanego programu lekowego.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted] Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted]

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż przyjęcie alternatywnych wartości w ramach wariantu maksymalnego [redacted] AWB wnioskodawcy, z perspektywy NFZ [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio [redacted] i [redacted] Natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] AWB wnioskodawcy [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, że alternatywne wartości dotyczące [redacted] w związku z czym nie można jednoznacznie określić ich wpływu na wyniki analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. Joanna Narbutt (Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii) oraz dr hab. n. med. Danuta Nowicka (Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii) w części dotyczącej dawkowania baricytynibu proponują zapis: „zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego”. Ponadto, prof. dr hab. Joanna Narbutt (Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii) w kryteriach wyłączenia z programu proponuje wykreślenie zapisu: „ [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym 3 warunkowe) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną obok DUPI, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na nieakceptowalnie wysoką cenę BARI, co przekłada się na odstępianie od szczegółowej analizy HTA.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: brak uwag.

Analiza ekonomiczna:

- Wnioskodawca nie przedstawił założeń oraz szczegółów obliczeń dla użyteczności, co uniemożliwiło weryfikację. Ponadto, nie jest jasne, dlaczego wnioskodawca nie uwzględnił wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz nie przetestował ich w analizie wrażliwości.
- Nie zastosowano korekty połowy cyklu, co wnioskodawca tłumaczył jego krótką długością (28 dni).
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu oraz nie omówiono ograniczeń analizy.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bieber 2021	Bieber T. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in moderate-to-severe atopic dermatitis patients with cyclosporine failure, intolerance, or contraindication: 52-week results from the BREEZE-AD4 trial; Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis 2021 Apr 19;101(221)
BREEZE-AD4 NCT03428100	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03428100?term=BREEZE-AD4&draw=2&rank=1 (dostęp 10.05.2022 r.)
CAFE NCT02755649	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02755649 (dostęp 10.05.2022 r.)

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.
AWMSG 2020	baricitinib (Olumiant) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/baricitinib-olumiant1/ (dostęp 21.04.2022 r.)
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, 2020
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceuticals Directive (AM-RL), Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients in accordance with Section 35a SGB V: Baricitinib (new therapeutic indication: moderate to severe atopic dermatitis) https://www.g-ba.de/beschluesse/4808/ (dostęp 21.04.2022 r.)
HAS 2021	Transparency Committee Olumiant 2 mg film-coated tablets, Olumiant 4 mg https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237060/fr/olumiant-dermatite-atopique-moderee-a-severe-de-l-adulte-baricitinib (dostęp 21.04.2022 r.)
ISAD 2020	Misery L., A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force., JEADV 2020
IQWiG 2021	IQWiG Reports – Commission No. A20-95 Baricitinib (atopic dermatitis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V https://www.iqwig.de/projekte/a20-95.html (dostęp 21.04.2022 r.)
NICE 2021	Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis Technology appraisal guidance https://www.nice.org.uk/guidance/ta681 (dostęp 21.04.2022 r.)
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a	Nowicki R., 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., 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
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2020	Nowicki R., Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej; Przegl Dermatol 2020, 107, 409–423
SMC 2021	Baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablets (Olumiant) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/baricitinib-olumiant-full-smc2337/ (dostęp 21.04.2022 r.)

Pozostałe publikacje

129/2021/DSOZ	Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
162/2020/DGL	Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
25/2020/DSOZ	Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
55/2021/DSOZ	Zarządzenia nr 55/2021/DSOZ z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Ara 2011	Ara, R. et al., Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health, 2011. 14(4): p. 539-45.
AWA Dupixent	Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym "Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)". Analiza Weryfikacyjna Nr: OT.4331.11.2020.
AWA Humira	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015.
AWA Remsima	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015.
AWA Rinvoq	Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20). Analiza Weryfikacyjna Nr: OT.4231.2.2022.
ChPL Olumiant	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant (data ostatniej aktualizacji: 29.11.2021 r.)
Dolan 1997	Dolan, P., Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 1997. 35(11): p. 1095-108.
Dolan 1997	Dolan, P., Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 1997. 35(11): p. 1095-108.
DOZ.pl	https://www.doz.pl/
Economedica 2020	Jahnz-Różyk K., et al.: Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD, jhpor, 2020, 2.
Jahnz-Różyk 2021	Jahnz-Różyk K. i in. Atopowe zapalenie skóry w Polsce — Raport, Marzec 2021, https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf (dostęp: 05.04.2022 r.)
MP	Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/
NICE TA534	Single Technology Appraisal Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048], Committee Papers, 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers (dostęp: 05.04.2022 r.)
Nowicki 2019a	Nowicki R, 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. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 354–371.
Nowicki 2019b	Nowicki R. i in. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 475–485, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 475–485
Obwieszczenie MZ z 20.04.2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Obwieszczenie MZ z 20.08.2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

OT.4350.52016	Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: leczenie 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. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.5.2016., AOTMiT, 3 czerwca 2016 r., https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/097/AWA/OT.4350.5.2016_Momecutan[Imometasoni%20furoas]_2016.06.03_BIP.pdf (dostęp: 05.04.2022 r.)
Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL – tekst ujednoczony; z dnia 29 lipca 2021 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Zuberbier 2006	Zuberbier, T., et al., Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2006. 118(1): p. 226-32.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Olumiant (baricytynib) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted] Warszawa, 2021 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Olumiant (baricytynib) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted] Warszawa, 2021 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Olumiant (baricytynib) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted] Warszawa, 2021 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Olumiant (baricytynib) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted] Warszawa, 2021 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Olumiant (baricytynib) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted] Warszawa, 2021 r.;
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo nr OT.4231.16.2022.AMK.3 dotycząca niezgodności względem minimalnych wymagań, [redacted] Warszawa, 2022 r.

15.1. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 49. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	05909997013800	12,85	13,49	16,22	50%	9,48
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	05909990369928	16,63	17,46	16,22	50%	13,45
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	05909997196497	12,85	13,49	16,22	50%	9,48
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml (0,05%)	25 ml	05909997201375	6,43	6,75	8,11	50%	5,15
Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	29,99	ryczałt	4,07
Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	58,57	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	234,36	246,08	265,21	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	241,92	254,02	273,15	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,49	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	46,98	49,33	59,14	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	48,38	50,80	59,97	ryczałt	6,33
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	59,97	ryczałt	8,60
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	527,27	553,04	ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	119,95	ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	14,99	ryczałt	10,17
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42	ryczałt	28,44
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	59,97	ryczałt	8,59
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	7,50	ryczałt	7,09

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	119,93	ryczałt	11,38
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	05909990950317	4,81	5,05	7,07	50%	3,54
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	10,48	11,00	14,71	50%	7,36
Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	10,80	11,34	14,71	50%	7,69
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	11,71	12,30	16,22	50%	8,29
Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	24,79	26,03	32,43	50%	16,22
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	21,60	22,68	28,83	50%	14,42
Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	15,34	16,11	16,22	50%	12,10
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	12,42	13,04	16,22	50%	9,03
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	11,34	11,91	15,15	50%	8,27
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	15,64	16,42	21,20	30%	6,36

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
leki przeciwhistaminowe							
Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990410729	6,48	6,80	8,62	30%	3,30
Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990410736	10,02	10,52	12,93	30%	5,00
Allertec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990569441	10,79	11,33	12,93	30%	5,81
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	6,79	7,13	8,58	30%	3,58
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	11,99	12,59	16,70	30%	5,01
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	9,98	10,48	8,58	30%	6,93
Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990869725	7,10	7,46	8,62	30%	3,96
Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	8,29	8,70	6,43	30%	6,16
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	11,77	12,36	16,47	30%	4,94
Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	12,40	13,02	17,13	30%	5,14
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	12,42	13,04	17,15	30%	5,15
Alarmed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990910793	10,80	11,34	12,93	30%	5,82
Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05907695215250	19,41	20,38	25,85	30%	7,84
Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990184637	11,99	12,59	12,93	30%	7,07
Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	26,46	27,78	24,13	30%	16,18
Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt.	05909990656929	10,37	10,89	8,62	30%	7,39
Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	14,04	14,74	12,06	30%	9,64
Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990656943	15,55	16,33	12,93	30%	10,81
Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	31,23	32,79	38,78	30%	12,71
Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	31,27	32,83	38,78	30%	12,75

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	37,80	39,69	38,78	30%	19,61
Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	17,91	18,81	17,15	30%	10,92
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	14,85	15,59	12,06	30%	10,50
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	20,06	21,06	24,13	30%	9,46
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	30,08	31,58	36,19	30%	13,01
Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	9,77	10,26	12,06	30%	5,16
Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	19,63	20,61	24,13	30%	9,01
Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	29,45	30,92	36,19	30%	12,35
Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	9,81	10,30	12,06	30%	5,20
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	16,59	17,42	17,15	30%	9,53
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	16,63	17,46	17,15	30%	9,57
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	19,38	20,35	17,15	30%	12,46
Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	11,19	11,75	12,06	30%	6,65
Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	14,53	15,26	12,06	30%	10,16
Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	05907695215267	30,06	31,56	36,19	30%	12,99
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	9,29	9,75	10,29	30%	5,40
Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	11,99	12,59	12,93	30%	7,07
Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	23,92	25,12	25,85	30%	12,58
Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	38,23	40,14	38,78	30%	20,06
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	12,10	12,71	12,93	30%	7,19

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	23,91	25,11	25,85	30%	12,57
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	35,96	37,76	38,78	30%	17,68
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	12,42	13,04	12,93	30%	7,52
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	8,93	9,38	10,72	30%	4,84