



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Dupixent (dupilumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z ciężką postacią
atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”
u dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.19.2022

Data ukończenia: 26 maja 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 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: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem 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

AD/ AZS	atopowe zapalenie skóry (ang. <i>atopic dermatitis</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
APJAI	<i>The Dermatological Society of Thailand; the Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand; and the Pediatric Dermatological Society of Thailand</i>
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	Azatiopryna
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	stężenie białka C-reaktywnego/ostrej fazy (ang. <i>C reactive protein</i>)
CRSwNP	przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CyA	Cyklosporyna
CZN	cena zbytu netto
dGKS	doustne glikokortykosteroidy
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DUPI	Dupilumab
EAACI	<i>The European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EADV	<i>The European Academy of Dermatology and Venerology</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETFAD	<i>The European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FTU	reguła opuszki palca (ang. <i>finger tip unit</i>)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HSV	wirus opryszczki zwykłej
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JAK	inhibitory kinaz białkowych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mGKS	glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego
mIK	inhibitory kalcyneuryny do stosowania miejscowego
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	skala numeryczna oceny świadczeń (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PDE4	inhibitor fosfodiesterazy
PKB	produkt krajowy brutto
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PUVA	fotokemioterapia (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
Q2W	podawanie co dwa tygodnie
Q4W	podawanie co cztery tygodnie

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
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. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
SCORAD	skala oceny nasilenia zmian w przebiegu atopowego zapalenia skóry (ang. <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>)
SCS	ogólnoustrojowe kortykosteroidy
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SITA	swoista immunoterapia alergenowa
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	elektroniczny system monitorowania programów terapeutycznych
TCI	miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i>)
TCS	miejscowe kortykosteroidy
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
TEWL	transepidermalna utrata wody (ang. <i>transepidermal water loss</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
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	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
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	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.03.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.214.2022.13.RBO
PLR.4500.215.2022.12.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435,
 - Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”
-

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
-

[Redacted]

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi-Aventis Groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris, France

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.03.2022 r., znak PLR.4500.214.2022.13.RBO i PLR.4500.215.2022.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 18.03.2022 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.04.2022 r., znak OT.4231.19.2022.OZ.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28 kwietnia 2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, [REDACTED], HealthQest, Warszawa 2022 r.,
- Analiza kliniczna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat, [REDACTED], HealthQest, Warszawa 2022 r.,
- Analiza ekonomiczna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, [REDACTED], HealthQest, Warszawa 2022 r.,
- Analiza wpływu na budżet dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, [REDACTED], HealthQest, Warszawa 2022 r.,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, [REDACTED], HealthQest, Warszawa 2022 r.,
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Dupixent zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.19.2022.OZ.5, [REDACTED].

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 Dupixent

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dupixent, dupilumab, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk., 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435 Dupixent, dupilumab, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk., 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741											
Kod ATC	D11AH05 Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów											
Substancja czynna	Dupilumab											
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat											
Dawkowanie	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Kolejne dawki (co dwa tygodnie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg do mniej niż 60 kg</td> <td>300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia</td> <td>300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia</td> </tr> <tr> <td>60 kg lub więcej</td> <td>600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)</td> <td>300 mg co dwa tygodnie (Q2W)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza. Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inh bitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.</p>			Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki (co dwa tygodnie)	15 kg do mniej niż 60 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia	60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg co dwa tygodnie (Q2W)
Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki (co dwa tygodnie)										
15 kg do mniej niż 60 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia										
60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg co dwa tygodnie (Q2W)										
Droga podania	Podskórnice											
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.											

Źródło: ChPL Dupixent (data dostępu 08.04.2022 r.)

Skróty: CRSwNP – przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*), Q2W – podawanie co dwa tygodnie, Q4W – podawanie co 4 tygodnie

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

- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 ampułko-strzykawka szklana 2 ml (150 mg/ml)
- Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 ampułko-strzykawki szklana 2 ml (150 mg/ml)

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/dupixent-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf (data dostępu: 08.04.2022 r.)

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

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Dupixent

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/17/1229/006 (Dupixent 300 mg) EU/1/17/1229/010 (Dupixent 200 mg) Data wydania pierwszego pozwolenia: 26 września 2017 r., EMA</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> <u>Dorośli i młodzież</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. Astma <u>Dorośli i młodzież</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, 3 charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p>

	<p><u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis</i>)</p> <p>Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p> <p>Produktowi nadano oznaczenie symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.</p>

Źródło: ChPL Dupixent (data dostępu 13.05.2022 r.)

Skróty: CRSwNP – przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent podlegał ocenie Agencji 3-krotnie. W 2020 roku lek uzyskał pozytywną rekomendację w zakresie stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” w populacji pacjentów dorosłych (raport nr OT.4331.11.2020). W tym samym roku uzyskał również pozytywną ocenę w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (raport nr OT.422.81.2020) w populacji leczonej dotychczas miejscowo glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym: cyklosporyną A, metotreksatem oraz doustnymi glikokortykosteroidami (Encorton, Metypred). W 2021 roku Dupixent podlegał ocenie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)” (raport nr OT.4231.28.2021), otrzymując pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości. Produkt leczniczy Dupixent do tej pory nie podlegał ocenie w Agencji w analizowanej populacji pacjentów tj. dzieci w wieku 6-11 lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Dupixent 300 mg (150 mg/ml) oraz Dupixent 200 mg (175 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa [redacted] za niewystarczającą.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.</p> <p>Dowody naukowe pochodzą z wysokiej jakości badania LIBERTY AD ADOL, w którym dupilumab porównano do placebo, co nie w pełni odpowiada zaproponowanemu programowi, w którym leczenie [redacted], w tym miejscowych glikokortykosteroidów. Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzona w populacji ITT, wykazała istotnie statystycznie większą szansę poprawy nasilenia choroby w skalach EASI-50, 75, i 90 oraz znamiennej poprawę jakości życia.</p> <p>Główne argumenty decyzji dotyczą skuteczności w niezaspokojonej potrzebie medycznej oraz rekomendacji większości wytycznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie [redacted] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD ADOL oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W najbardziej zbliżonej do analizowanej populacji, tj. młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, po niepowodzeniu immunosupresyjnej terapii ogólnej, leczenie dupilumabem wykazuje [redacted]</p> <p>Należy jednak podkreślić, że zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, [redacted]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), (...), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. [redacted]</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie w scenariuszu istniejącym jest często nieskuteczne, lecz również bardzo drogie. [redacted]</p> <p>Jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena. W opinii Rady, lek powinien być refundowany, pod warunkiem [redacted]</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), (...), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek.</p> <p>Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. <i>open-label extension</i>, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja [redacted]. Analiza wpływu na budżet [redacted] płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dupilumabu. Z tego względu konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej progu efektywności kosztowej ocenianego leku.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawką 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.].</p> <p>Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada sugeruje jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia atopowego zapalenia skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane w przypadku RDTL.
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL.</p> <p>Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów.</p> <p>Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanim w badaniach klinicznych.</p> <p>Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

[Redacted]	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa
[Redacted]	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)
--	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Ponowne włączenie do programu	[REDACTED]
Dawkowanie	Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT, 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu, 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania po 8 tygodniach (+/- 7 dni), po 16 tygodniach (+/- 7 dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 7 dni): <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu, 2) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI. 2. Badania nie rzadziej niż co 6 miesięcy (+/- 7 dni): <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, CRP – stężenie białka C-reaktywnego/ostrej fazy (ang. *C Reactive Protein*), EASI – kwestionariusz Eczema Area and Severity Index score, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SMPT – elektroniczny system monitorowania programów terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Dupixent (dupilumab) jest [redacted] i odnosi się do pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Dupixent będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach rozszerzenia wskazań istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0. Produkt leczniczy Dupixent jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej). Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Podstawę limitu w grupie limitowej 1230.0 stanowi Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk., 2 ml.

[redacted]

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

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

Klasyfikacja

W zależności od faz choroby i wieku, w którym zauważyć można konkretne objawy wyróżniamy:

- faza niemowlęca (do 2. r. ż);
- faza dziecięca (od 3. do 11. r. ż);
- faza młodzieżowa/osób dorosłych (od 12. do 23 r. ż, niekiedy dłużej).

Do pomiaru nasilenia objawów skórnych AZS wykorzystuje się zwalidowane skale. Obecnie istnieje wiele tego rodzaju skal, Mnogość skal powoduje pewne problemy z interpretacją sformułowań typu „łagodne, umiarkowane, ciężkie nasilenie AZS”. W kontekście patofizjologii zapalenia AZS na podstawie skali SCORAD, najpowszechniej stosowanej metody oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS rozróżnia się trzy stopnie ciężkości objawów:

- postać łagodna (< 25 punktów w skali SCORAD);
- postać umiarkowana (25–50 punktów w skali SCORAD);
- postać ciężka (> 50 punktów w skali SCORAD).

Nie istnieją jednoznaczne wytyczne, określające które z narzędzi jest najbardziej wiarygodne i odpowiednie do oceny nasilenia objawów w każdym przypadku. Wybór skali należy do lekarza i jest często uzależniony od jego preferencji, jak również od indywidualnych cech chorego i czasu, jaki może zostać poświęcony ocenie.

Źródło: AZS w Polsce Raport, marzec 2021

Epidemiologia

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego. Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. U 40–80% dzieci choroba ma tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia. W pierwszych latach życia częstość występowania AZS u obu płci jest podobna, jednak po 6. roku życia stwierdza się przewagę płci żeńskiej nad męską.

W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Nie istnieją również rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry dot. populacji Polski. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. W dużych miastach obserwuje się wzrost występowania AZS. Odsetek chorych dzieci mieści się w przedziale od 4,7% do 9,2%, natomiast osób dorosłych od 0,9% do 1,4%.

Źródło: AWA OT.4331.11.2020, PTD 2020

Etiologia i patogenez

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

Atopowe zapalenie skóry może towarzyszyć innym zależnym od IgE chorobom atopowym, takim jak: astma oskrzelowa (20-35%), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych (34%) i nieżyt spojówek czy alergia pokarmowa (15%). Zauważalna jest określona sekwencja występowania schorzeń atopowych, co zostało zdefiniowane jako marsz alergiczny.

Źródło: AWA OT.4331.11.2020, PTD 2020

Rokowanie

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

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

Źródło: AWA OT.4331.11.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano opinię jednego eksperta – prof. dr hab. Joanny Narbutt – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Ekspert zapytana o epidemiologię atopowego zapalenia skóry w populacji dzieci od 6. do 11. roku życia, w swojej odpowiedzi zaznaczyła, iż nie ma dostępnych „bardzo dokładnych danych epidemiologicznych”, wskazując jednocześnie, że „szacowana grupa chorych w pierwszych dwóch latach refundacji powinna wynosić około 150-200 pacjentów”.

Dane NFZ

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2018 – 2021 dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 (Inne postacie atopowego zapalenia skóry) oraz L20.9 (Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone). Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ liczba pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat z rozpoznaniem L20.8 i L20.9 korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej w ramach NFZ wynosiła od 17 201 pacjentów w 2020 r. do 19 768 osób w 2018 r. Jednocześnie liczba pacjentów w tej grupie wiekowej hospitalizowanych w ramach JGP J39: Duże choroby dermatologiczne wyniosła 102 w 2018 r., 218 w 2019 r., 181 w 2020 r. i 148 pacjentów w 2021 r. (dane za rok 2021 dotyczą jedynie pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca). Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wielkość populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wg kodu ICD-10: L20.8 oraz L20.9 na podstawie danych NFZ

Parametr Rok	6-11 r.ż.	
	Pacjenci korzystający ze świadczeń refundowanych przez NFZ	Pacjenci hospitalizowani w ramach JGP J 39**
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 i L20.9		
2018	19 768	102
2019	19 410	218
2020	17 201	181
2021*	13 884	148

* dane za rok 2021 dotyczą pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca

** J 39 – JGP: Duże choroby dermatologiczne

Komentarz analityków

Należy zaznaczyć, że w Polsce dupilumab refundowany jest od listopada 2021 r. w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” jedynie w populacji dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej). Do dnia zakończenia powyższego raportu nie dysponowano danymi NFZ z ostatnich 6 miesięcy, które mogłyby przybliżyć obraz stosowania dupilumabu w populacji dorosłych pacjentów.

Według eksperta Agencji liczba pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do analizowanego leczenia obejmuje od 150 do 200 pacjentów rocznie. Analitycy Agencji pozyskali jednocześnie dane NFZ dotyczące liczby pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat z rozpoznaniem L20.8 i L20.9 hospitalizowanych w ramach jednorodnej grupy pacjentów (JGP): Duże choroby dermatologiczne (J 39), które mogłyby odpowiadać liczbie pacjentów z ciężkim przebiegiem atopowego zapalenia skóry. Uzyskane wartości są zbliżone do oszacowań eksperta. Niemniej, należy zaznaczyć, iż z uwagi na fakt, że w ramach grupy J39 rozliczane są świadczenia u pacjentów z różnymi rozpoznaniem, nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 28 marca – 01 kwietnia 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia AZS u dzieci w wieku 6-11 lat. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) — <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) — <http://www.ptderm.pl/>;
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) — <https://www.aaaai.org/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) — <https://www.aad.org/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- British Association of Dermatologists (BAD) — <http://www.bad.org.uk/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) — <https://www.eadv.org/>;
- European Dermatology Forum (EDF) — <http://www.euroderm.org/>;
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<http://www.sign.ac.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

W celu przedstawienia najbardziej aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w AZS w populacji dzieci w wieku od 6 do 11 lat wyszukiwanie ograniczono do dokumentów wytycznych, które zostały opublikowane lub zostały zaktualizowane po dacie zatwierdzenia dupilumabu przez amerykańską FDA u dzieci w wieku

od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego tj. po 2020 roku. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty opisujące polskie wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, dotyczące profilaktyki i leczenia (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019, część a i b) oraz zastosowania leków biologicznych (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, obejmujące populację pediatryczną. Wśród wytycznych zagranicznych odnaleziono 2 publikacje europejskie w tym: dokument Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI 2020) dotyczący zastosowania dupilumabu u dzieci i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz Wytyczne European Task Force on Atopic Dermatitis oraz Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczące diagnostyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci (ETFAD/EADV 2020). Odnaleziono także wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozy i leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci i dorosłych Towarzystwa Dermatologicznego, Towarzystwa Alergii, Astmy i Immunologii oraz Pediatrycznego Towarzystwa Dermatologii Tajlandii (APJAI 2021). Odnaleziono także uaktualnione w 2021 r. wytyczne NICE 2007, dotyczące atopowego zapalenia skóry u dzieci poniżej 12. roku życia, nie zawierają one jednak rekomendacji odnośnie stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 (Nowicki 2020) (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili brak występowania konfliktu interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotyczące aktualnych rekomendacji leczenia atopowego zapalenia skóry lekami biologicznymi</u></p> <p>Wytyczne obejmują analizę skuteczności oraz działania niepożądane dupilumabu w populacji dzieci od 6. roku życia, młodzieży oraz dorosłych, jednak rekomendacja dotycząca stosowania dupilumabu dotyczy pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe.</p> <p>Wytyczne opierają się na danych z badania klinicznego III fazy dotyczącego leczenia dzieci w wieku 6-11 lat z ciężką postacią AZS i niedostatecznie kontrolowanym leczeniem miejscowym (jednoczesne miejscowe podawanie GKS). W 16-tygodniowym badaniu udział wzięło 367 dzieci.</p> <p>Przyjęte optymalne dawkowanie u dzieci w wieku 6-11 lat wynosiło 300 mg co 4 tygodnie u dzieci ważących mniej niż 30 kg i 200 mg co 2 tygodnie dla dzieci o wadze \geq 30 kg.</p> <p>Dupilumab okazał się być skuteczny i poprawiać jakość życia w tej grupie wiekowej.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>PTD/PTA/PTP/PTMR 2019 (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili brak występowania konfliktu interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotyczące profilaktyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS)</u></p> <p>Rekomendacje uzależniają wybór terapii AZS od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy są uzupełnieniem poprzedniego leczenia).</p> <p>Ciężkie AZS SCORAD $>$50, brak poprawy po leczeniu miejscowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalizacja, ○ Cyklosporyna A (CyA) – u dzieci stosowanie off-label w oparciu o wyniki pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badań kontrolowanych z randomizacją (lek I wyboru u dorosłych z przewlekłym ciężkim AZS – 5 mg/kg m.c./dobę w dwóch dawkach, z redukcją o 0,5–1 mg/kg m.c./ dobę co 2 tygodnie, gdy skuteczność kliniczna zostanie osiągnięta, cykl 12-tygodniowe), ○ Dupilimab (DUPI) – lek II wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej, może być aplikowany z mGKS lub bez, poprawa objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawa o \geq 4 pkt wyniku oceny świądu wg skali numerycznej (Numeric Rating Scale – NRS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo, poprawa zaburzeń snu, jakości życia i dobra tolerancja leku, najczęstsze działania niepożądane: odczyn po podskórnym podaniu leku i zapalenie spojówek, wysoki profil bezpieczeństwa, brak toksyczności zależnej od dawki. Dupilumab podaje się w schemacie: 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie 300 mg s.c. co 2 tygodnie, ○ doustne GKS – głównie u pacjentów dorosłych w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach w zaostrzeniu choroby, maksymalnie 7 dni, nie należy przekraczać ekwiwalentu 0,5 mg prednizonu/kg m.c., ○ Metotreksat (MTX) – off-label u pacjentów z AZS po nieefektywnym leczeniu cyklosporyną lub przeciwskazaniem do leczenia cyklosporyną, zalecany w ciężkich przypadkach AZS opornych na inne metody leczenia (głównie u dorosłych, istnieją pojedyncze doniesienia na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci, teratogenny), 7,5-15(20)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>mg/tydz. (podawane w 1 lub 2 dawkach 1 raz w tyg.) u dorosłych i 0,2–0,7 mg/kg m.c./tydz. u dzieci,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mykofenolan mofetylu (MMF) – off-label u pacjentów z AZS po nieefektywnym leczeniu cyklosporyną lub przeciwskazaniem do leczenia cyklosporyną, w dawce do 3 g/ dobę, lek może być wykorzystywany w leczeniu dzieci i młodzieży z AZS, teratogeny (konieczna skuteczna antykoncepcja), ○ Azatiopryna (AZA) – off-label u pacjentów z AZS po nieefektywnym leczeniu cyklosporyną lub przeciwskazaniem do leczenia cyklosporyną u dorosłych, ale może być też stosowana u dzieci. Zaleca się stosowanie AZA w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę. Obserwuje się liczne działania niepożądane (monitorowanie trasaminaz i morfologii krwi). <p>W okresie zaostrzeń choroby należy rozważyć leczenie p/bakteryjne (ryzyko infekcji gronkowcem złocistym: oktenidyna, chlorheksydyna, mupirocynam kwas fusydowy, retapamulina, kąpiele z dodatkiem podchlorynu sodu, nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na ryzyko antybiotykooporności), p/wirusowe (acyklowir w przypadku zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV)) i p/grzybicze (ketokonazol lub cyklopirosolamina, w przypadku zakażeń drożdżakami <i>Malassezia sp.</i>), p/drobnoustrojowe. Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się fototerapię lub leczenie systemowe.</p> <p>Zastosowanie u pacjentów z AZS znajdują także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki p/histaminowe I generacji – działanie p/świądowe i sedatywne (korzystne u pacjentów u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu), leki p/histaminowe II generacji – u pacjentów z zapaleniem spojówek i alergicznym nieżytem nosa, • swoista immunoterapia alergenowa (SITA) – jedyna metoda przyczynowego leczenia chorych na AZS, • probiotyki – indukowanie przez zawarte w nich bakterie odpowiedzi immunologicznej typu Th1 zamiast Th2 i hamowanie produkcji przeciwciał IgE. (ograniczone dowody), • leczenie alternatywne: balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fototerapii (AZS łagodny do umiarkowanego), • nowe metody terapii: PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy – do stosowania miejscowego w terapii AZS (dostępny jedynie w USA od 2016 r.), krisaborol (badania u dzieci powyżej 2. roku życia z łagodnym i umiarkowanym AZS, po podawaniu 2 razy dziennie przez 4 tygodnie uzyskano redukcję zmian chorobowych w skali IGA oraz istotną redukcję świądu już po 2 dniach leczenia, leki biologiczne, antagoniści fosfodiesterazy 4 (PDE4) oraz inh bity kinaz białkowych JAK (w fazie badań klinicznych), terapia spersonalizowana przyszłością terapii AZS. <p><i>Brak informacji na temat poziomu i stopnia rekomendacji.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>APJAI 2021 (Tajlandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozy i leczenia atopowego zapalenia skóry Towarzystwa Dermatologicznego Tajlandii, Towarzystwa Alergii, Astmy i Immunologii Tajlandii oraz Pediatrycznego Towarzystwa Dermatologii Tajlandii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomocne w leczeniu powinno być regularne stosowanie emolientów [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 2a]. • W atopowym zapaleniu skóry rekomendowane są miejscowe kortykosteroidy z lepszym stosunkiem ryzyka do korzyści [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b]. • Rozcieńczone kortykosteroidy do stosowania miejscowego mogą być stosowane pod mokrym okładem przez krótki okres czasu w ostrej postaci atopowego zapalenia skóry w celu zwiększenia ich skuteczności [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b]. • Terapia proaktywna polegająca na długoterminowym stosowaniu miejscowych kortykosteroidów dwa razy w tygodniu może zmniejszać liczbę nawrotów [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b]. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny mają istotny wpływ w krótko i długoterminowym leczeniu atopowego zapalenia skóry [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są szczególnie odpowiednie dla wrażliwych obszarów skórnych (twarz, okolice wyprysku, okolice odbytu i narządów płciowych) [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. • Terapia proaktywna polegająca na stosowaniu miejscowych inhibitorów kalcyneuryny dwa razy w tygodniu może zmniejszyć liczbę nawrotów [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) są bezpieczne i skuteczne u dzieci poniżej drugiego roku życia [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b]. • Miejscowe inhibitory fosfodiesterazy IV są skuteczne u dzieci powyżej 3. miesiąca życia [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. • Krótkotrwałe leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi jeśli skóra jest nadkażona bakteryjnie [Siła rekomendacji: B, Poziom dowodów: 2b]. • Nie ma wystarczających dowodów na skuteczność powszechnego stosowania leków antyhistaminowych H1-AH zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji w atopowym zapaleniu skóry [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b]. • Leki uspakajające AH pierwszej generacji mogą pozwolić na zapewnienie lepszego snu w ostrych stanach przy zaostrzeniu egzemii [Siła rekomendacji: D, Poziom dowodów: 4].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe (do dwóch tygodni) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami może stanowić opcję leczenia ostrego zaostrzenia AZS. Dawka dobową powinna być dostosowana i nie powinna przekraczać 0,5-1 mg/kg/dobę [Siła rekomendacji: D, Poziom dowodów: 4]. • Immumomodulatory ogólnoustrojowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azatiopryna jest lekiem II linii u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują na leczenie lub u których wystąpiły działania niepożądane po cyklosporynie. Zalecana dawka u dorosłych i dzieci to odpowiednio 1 - 3 mg/kg/dzień i 1-2 mg/kg/dzień. Nie należy stosować w połączeniu z terapią UV [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1b] ○ Cyklosporyna – jest lekiem I rzutu w krótkoterminowym leczeniu AZS w stopniu umiarkowanym do zaawansowanego, skojarzenie cyklosporyny z promieniowaniem ultrafioletowym (UV) nie jest zalecane, zalecana jest najniższa dawka kontrolująca chorobę, leczenie należy rozpocząć od dawkowania 3 mg/kg/dobę, a następnie obniżyć dawkę o 0,5-1 mg/kg/dobę co dwa tygodnie. <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a] ▪ u dzieci i młodzieży z opornym lub ciężkim [Siła rekomendacji: B, Poziom dowodów: 2b] ○ Metotreksat zalecany jako terapia II linii u osób dorosłych z ciężką postacią AZS, działanie teratogenne [Siła rekomendacji: C, Poziom dowodów: 4] ○ Mykofenolan mofetylu, rekomendowana dawka u dzieci 600-1200 mg/m²/dziennie, w dawce podzielonej dwa razy na dobę, i nie więcej niż 2 g/dzień u dorosłych [Siła rekomendacji: C, Poziom dowodów: 4]. • Związki biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dupilumab [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. <p>Autorzy rekomendacji powołują się na rekomendacje UE i USA FDA z 2017 r., które zatwierdzają dupilumab w ramach leczenia I linii u pacjentów w wieku powyżej 6 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowych lub gdy terapie ogólnoustrojowe nie są wskazane. Rekomendacje uwzględniają leczenie dupilumabem pacjentów z Tajlandii w wieku 12 lat i starszych z AD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane. Może być stosowany z lub bez miejscowych kortykosteroidów (TCS).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Omalizumab, rytuxymab, alefacept – brak wystarczających dowodów, nie są zatwierdzone przez amerykańską FDA, mogą być rozważane u pacjentów, nie reagujących na inne terapie [Siła rekomendacji: C, Poziom dowodów: 4]. <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia (opcja leczenia dorosłych oraz dzieci powyżej 12 r.ż.) <ul style="list-style-type: none"> ○ Wąskopasmowe promieniowanie ultrafioletowe B jest skuteczniejszą terapią niż ultrafiolet szerokopasmowy B [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. ○ Ultrafiolet A1 jest skuteczny w ostrej fazie [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. • Immunoterapia alergenowa [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. • Interwencje psychologiczne i psychosomatyczne [Siła rekomendacji: A, Poziom dowodów: 1a]. <p>Suplementy witaminowe mogą odgrywać skuteczną rolę w leczeniu AD. Suplementacja witaminy D może zmniejszać objawy AD zwłaszcza u pacjentów z niskim poziomem witaminy D. Niepewne są korzyści ze stosowania probiotyków, nasion konopii, selenu, pirydoksyny, oleju rybnego, kwasu dokozaheksaenowego, cynku, oleju z wiesiołka. Suplementacja nie jest rutynowo zalecana u pacjentów.</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>1a – Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych 1b – Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne 2a - Przegląd systematyczny badań kohortowych 2b - Pojedyncze badania kohortowe i randomizowane badania kliniczne niskiej jakości 3a - Przegląd systematyczny oparty na opisach przypadków 3b - Pojedyncze badania przypadków 4 - Serie przypadków, serie badań kohortowych lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A – poziom rekomendacji 1a, 1b B – poziom rekomendacji 2a,2b,3a,3b C – poziom rekomendacji 4 D – opinie ekspertów</p>
EAACI 2020 (Europa)	<u>Wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej dotyczące zastosowania dupilumabu u dzieci i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne przedstawiają odrębne zalecenia dotyczące stosowania dupilumabu w populacji dzieci w wieku 6–11 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest rekomendowany u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, niewystarczająco kontrolowaną za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane, w celu: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenia aktywności choroby, co potwierdzają skale EASI i IGA [warunkowa rekomendacja na podstawie opinii eksperta], ○ poprawy jakości życia [warunkowa rekomendacja na podstawie opinii eksperta]. • Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane [rekomendacja warunkowa na podstawie opinii eksperta]. <p>Rekomendację oparto na trwającym 16 tygodni badaniu klinicznym przeprowadzonym w populacji pediatrycznej w wieku od 6 do 11 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, w którym wykazano znaczną poprawę w zakresie aktywności choroby, objawów oraz poprawy jakości życia w przypadku leczenia dupilumabem dodanym do miejscowych kortykosteroidów.</p>
<p>ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020)</p> <p>(Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne Europejskiej Grupy Zadaniowej ds. Atopowego Zapalenia Skóry oraz Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczące diagnostyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci</u></p> <p>Wytyczne przedstawiają schemat leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci:</p> <p><u>Terapia podstawowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • programy edukacyjne • emolienty • dodawanie olejków do kąpieli • unikanie alergenów istotnych klinicznie. <p>ETFAD jeśli występują kliniczne objawy silnej kolonizacji lub obecne są nadkażenia bakteryjne, zaleca stosowanie miejscowych leków antyseptycznych oraz kąpieli antyseptycznych jako dodatku do odpowiedniego działania przeciwzapalnego za pomocą miejscowych glikokortykosteroidów (TCS) i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (TCI). Długotrwale, miejscowe stosowanie antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko wzrostu oporności i uczuleń. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AD) z rozległym i ciężkim zakażeniem <i>S. aureus</i> można rozważyć krótkie leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi (cefalosporyna I generacji). Zwłaszcza u dzieci poniżej 2. roku życia autorzy rekomendacji zalecają zwiększenie uwagi na bezpieczeństwo, tolerancję i hipoalergiczne właściwości wszystkich produktów do miejscowego leczenia i pielęgnacji skóry.</p> <p><u>Postać ciężka SCORAD >50 lub przewlekła egzema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • dupilumab <p>Dupilumab powinien być stosowany przy codziennym stosowaniu emolientów i w razie potrzeby może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi. W pierwszych tygodniach po rozpoczęciu leczenia można kontynuować stosowanie konwencjonalnych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, aż do osiągnięcia pełnej odpowiedzi klinicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETFAD rekomenduje dupilumab w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do terapii systemowej. Autorzy rekomendacji zaznaczają, że dostępne są dane pochodzące z badania klinicznego III fazy obejmującego dzieci w wieku 6 lat i starsze. Autorzy spodziewają się zatwierdzenia stosowania dupilumabu także w tej grupie wiekowej. • Cykl systemowej immunosupresji: cyklosporyną A (dzieci i dorośli), metotreksatem (dzieci i dorośli), azatiopryną (dorośli), mykofenolanem mofetylu (dzieci i dorośli). Autorzy wytycznych podają, iż najczęściej stosowanym lekiem p/zapalnym jest CyA, następnie ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS) i AZA. Wykazano, że MTX ma dobry profil bezpieczeństwa u dzieci nawet w przypadku długotrwałego stosowania, a skuteczność jest porównywalna z CyA. Autorzy podają, iż oczekuje się przejścia na leczenie dupilumabem po uzyskaniu rejestracji dla dzieci w większości przypadków AD u dzieci i młodzieży. Leczenie systemowe powinno być inicjowane wyłącznie przez doświadczonych specjalistów. <p><i>Brak informacji na temat poziomu i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>NICE 2007 aktualizacja 2021</p> <p>(Brytyjskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje National Institute for Health and Care Excellence dotyczące postępowania oraz diagnostyki atopowego zapalenia skóry u dzieci poniżej 12 roku życia</u></p> <p>Rekomendacje nie obejmują zastosowania dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 6. do 11. roku życia.</p> <p>Leczenie atopowego zapalenia skóry u dzieci powinno być dostosowane do nasilenia wyprysku atopowego:</p> <p><u>Ciężka postać:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • emolienty <p>Nieperfumowane emolienty do nawilżania, mycia i kąpieli, dostosowane do potrzeb i preferencji pacjenta powinny stanowić podstawę leczenia i być stosowane codziennie, nawet przy braku</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>objawów (250-500 g tygodniowo) zamiast szamponów, mydeł i środków piorących na bazie detergentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu <p>Siła działania miejscowych kortykosteroidów powinna być dostosowana do nasilenia wyprysku atopowego u dziecka, który może się różnić w zależności od umiejscowienia na ciele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ w ciężkiej postaci AZS zaleca się mGKS o silnym działaniu ○ mGKS o łagodnym działaniu do stosowania na twarz i szyję, z wyjątkiem krótkotrwałych zaostrzeń (3 do 5 dni), kiedy zaleca się mGKS o umiarkowanej sile działania ○ mGKS o umiarkowanym lub silnym działaniu tylko krótkookresowo (7 do 14 dni) w przypadku zaostrzeń zlokalizowanych we wrażliwych miejscach (pachwiny) ○ mGKS o bardzo silnym działaniu nie powinny być stosowane bez porady specjalistycznej dermatologa ○ zaleca się, aby miejscowe kortykosteroidy były stosowane raz lub dwa razy dziennie. • miejscowe inhibitory kalcyneuryny <p>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie są zalecane w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego, a także w przypadku pierwszego rzutu w wyprysku atopowym o dowolnym nasileniu.</p> <p>Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) zaleca się do stosowania miejscowego w ramach II linii leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, którzy nie odpowiadali na leczenie miejscowymi kortykosteroidami i gdy istnieje ryzyko poważnych działań niepożądanych wynikających z dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry.</p> <p>Miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu wyprysku atopowego u dzieci nie należy stosować pod opatrunkami okluzyjnymi bez specjalistycznej porady dermatologicznej.</p> <p>W przypadku zmian zlokalizowanych na twarzy dziecka, wymagających długotrwałego lub częstego stosowania łagodnych miejscowych kortykosteroidów, należy rozważyć zwiększenie intensywności leczenia miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny.</p> • bandaże <p>Opatrunki okluzyjne i suche bandaże:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w wyprysku atopowym u dzieci i powinny być rozpoczynane wyłącznie przez personel medyczny, ○ nie należy stosować u dzieci w leczeniu nadkażonego wyprysku atopowego. Można je stosować z emolientami jako leczenie obszarów przewlekłego liszajowatego (miejscowego pogrubienia skóry) atopowego zapalenia skóry u dzieci lub w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń (7 do 14 dni), ○ z miejscowymi kortykosteroidami, powinny być stosowane wyłącznie w leczeniu wyprysku atopowego u dzieci przez 7 do 14 dni (lub dłużej po konsultacji ze specjalistą); można kontynuować leczenie za pomocą emolientów, aż do opanowania wyprysku atopowego. • fototerapia <p>Fototerapia lub leczenie systemowe powinno być rozważane w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci, gdy inne opcje są nieskuteczne i gdy istnieje znaczący negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Leczenie powinno przebiegać wyłącznie pod specjalistycznym nadzorem dermatologicznym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie systemowe. <p>Nawroty: Leczenie nawrotów wyprysku atopowego u dzieci należy rozpocząć natychmiast po pojawieniu się objawów, a następnie kontynuować przez około 48 godzin po ustąpieniu objawów.</p> <p>Doustnych leków przeciwhistaminowych nie należy rutynowo stosować w leczeniu wyprysku atopowego u dzieci.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu i stopnia rekomendacji.</i></p>

Skróty: AD – atopowe zapalenie skóry (ang. *Atopic dermatitis*), APJAI – *The Dermatological Society of Thailand; the Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand; and the Pediatric Dermatological Society of Thailand*, AZA – azatiopryna, AZS – atopowe zapalenie skóry, CyA – cyklosporyna, DUPI – Dupixent, EAACI - *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EADV – *The European Academy of Dermatology and Venerology*, EASI – kwestionariusz Eczema Area and Severity Index score, ETFAD – *The European Task Force on Atopic Dermatitis*, FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), FTU – reguła opuszki palca (ang. *Finger tip unit*), HSV – wirus opryszczki zwykłej, IGA – ang. *Investigator Global Assessment*, JAK – inhibitory kinaz białkowych, mGKS – glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego, mIK – miejscowe inhibitory kalcyneuryny, MMF – mykofenolan mofetylu, MTX – metotreksat, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, NRS – skala numeryczna oceny świądu (ang. *Numeric Rating Scale*), PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTMR - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTP – Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PUVA – fotochemioterapia (ang. *Psoralen Ultra-Violet A*), SCORAD – skala oceny nasilenia zmian w przebiegu atopowego zapalenia skóry, SCS – ogólnoustrojowe kortykosteroidy, SITA - swoista immunoterapia alergenowa, TEWL – transepidermalna utrata wody (ang. *Transepidermal Water Loss*)

W opracowaniu przedstawiono wytyczne kliniczne organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry (AZS).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotyczące profilaktyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019, część a i b) opisują postępowanie terapeutyczne u pacjentów z AZS (zarówno u dzieci, jak i u dorosłych), wytyczne nie obejmują jednak zastosowania dupilumabu. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 r.) stanowi uzupełnienie powyższych wytycznych i zawiera aktualne rekomendacje leczenia atopowego zapalenia skóry lekami biologicznymi. Dokument obejmuje analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w populacji dzieci od 6. roku życia, młodzieży oraz dorosłych, jednak w ramach wytycznych nie przedstawiono zaleceń dla analizowanej w niniejszej analizie populacji.

Europejskie wytyczne Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej dotyczące zastosowania dupilumabu u dzieci i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (EAACI 2020) jako jedyne prezentują odrębne zalecenia dotyczące leczenia AZS i uwzględniają stosowanie dupilumabu w populacji dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wytyczne te zalecają u tych pacjentów stosowanie dupilumabu w przypadku niewystarczająco kontrolowanej choroby za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane. Natomiast wytyczne European Task Force on Atopic Dermatitis oraz Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (ETFAD/EADV 2020) dotyczące diagnostyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci rekomendują dupilumab w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujących się do terapii systemowej. Autorzy tej rekomendacji zaznaczają, że dostępne są dane pochodzące z III fazy badania klinicznego, które obejmuje dzieci w wieku 6 lat i starsze, w związku z czym spodziewane jest zatwierdzenie stosowania dupilumabu także w tej grupie wiekowej i wówczas przejście na leczenie dupilumabem w większości przypadków AZS u dzieci i młodzieży.

W niniejszej analizie uwzględniono także uaktualnione w 2021 r. wytyczne NICE 2007, dotyczące atopowego zapalenia skóry u dzieci poniżej 12. roku życia. Aktualizacja nie zawiera rekomendacji odnośnie stosowania dupilumabu w tej grupie wiekowej.

Rekomendacje Towarzystwa Dermatologicznego, Towarzystwa Alergii, Astmy i Immunologii oraz Pediatricznego Towarzystwa Dermatologii Tajlandii (APJAI 2021) wskazują jedynie na istnienie rekomendacji UE i USA FDA z 2017 r., które zatwierdzają dupilumab w ramach leczenia I linii u pacjentów w wieku powyżej 6 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowych lub gdy terapie ogólnoustrojowe nie są wskazane.

W ramach opisu wytycznych wnioskodawca powołał się również na najnowsze włoskie wytyczne z 2022 roku oraz koreański dokument z 2021 roku. Dokumenty te nie przedstawiają rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej grupie wiekowej i z tego powodu nie zostały opisane szczegółowo w niniejszym raporcie. Włoskie wytyczne (SIDeMaST/ AAIITO/ ADOI/ SIDAPA/ SIAAIC 2022) dotyczą długoterminowego leczenia dorosłych osób z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i zalecają stosowanie dupilumabu w tej grupie pacjentów. Koreańskie wytyczne leczenia AZS (KADA 2021) nie obejmują populacji dzieci poniżej 12. roku życia. We wspomnianych wytycznych zaznaczono jedynie iż dupilumab został zatwierdzony w 2020 r przez amerykańską FDA jako pierwszy lek biologiczny odpowiedni u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie fazy II-III obejmujące pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do 6 lat w toku).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię 1 eksperta – prof. dr hab. Joanny Narbutt, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Leczenie ogólne dzieci i młodzieży prowadzone jest w formie off-label, gdyż leki nie mają rejestracji.</i>
Jakie są rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Refundacja leków zarejestrowanych do leczenia tej choroby w danej populacji.</i>
Jakie są potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Brak</i>
Jakie są możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Brak</i>
Czy istnieje subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Ciężka postać atopowego zapalenia skóry, istotne obniżenie jakości życia, brak poprawy bądź działania niepożądane po stosowaniu terapii off-label, a także brak zgody rodziców/opiekunów do stosowania terapii off-label.</i>
Czy istnieje subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Przeciwwskazania do stosowania dupilumabu.</i>

Poniżej zaprezentowano informację o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku refundacji ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

Tabela 9 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. nadzw. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii		
Emolienty	100%	100%
mGKS	80%	50-70%
mIK	40-50%	40-50%
dGKS	40% - <i>bardzo krótko 7 dni</i>	0%
Cyklosporyna off-label	15% <i>off-label</i>	2-5%
Metotreksat off-label	2-5%	2-5%
Ewentualnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu	<i>Sporadyczne przypadki (opisy piśmiennictwa)</i>	

Skróty: AZS – atopowe zapalenie skóry, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, dGKS – doustne glikokortykosteroidy, GKS – glikokortykosteroidy, mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy, mIK – miejscowe inhibitory kalcyneuryny, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTP – Polskie Towarzystwo Pediatriczne

Ekspert podkreśla, iż w ocenianej populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat brakuje zarejestrowanych terapii do leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry i obecnie leczenie tych pacjentów opiera się o terapie stosowane off-label. Wśród stosowanych aktualnie form leczenia ekspert wymienia emolienty, miejscowe i doustne GKS, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, cyklosporynę, metotreksat oraz sporadycznie stosowane azatioprynę i mykofenolan mofetylu.

Emolienty są najczęściej stosowaną formą leczenia (wg. eksperta 100% pacjentów stosuje i będzie stosowało emolienty po wprowadzeniu refundacji wioskowanej technologii).

Profesor jako najtańszą opcję terapii atopowego zapalenia skóry wskazuje leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami, które są aktualnie stosowane u około 80% pacjentów, natomiast miejscowe inhibitory kalcyneuryny są stosowane w grupie około 40-50% chorych.

Do terapii najskuteczniejszych w opinii eksperta należy leczenie cyklosporyną. Ekspert szacuje, iż około 15% pacjentów w omawianej populacji stosuje cyklosporynę w ramach procedury off-label, natomiast w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, ograniczyłoby to użycie cyklosporyny we wnioskowanej populacji do około 2-5%.

Z opinii profesora Joanny Narbutt wynika również, że aktualnie około 40% pacjentów stosuje doustne GKS w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ekspert zaznacza jednak, że „zgodnie z rekomendacjami i doświadczeniem klinicznym ogólne sterydy stosujemy jedynie w przypadkach nagłych na kilka dni. Nie stanowią one opcji terapeutycznej atopowego zapalenia skóry”.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent zdaniem eksperta dojdzie do zmniejszenia stosowania cyklosporyny i doustnych GKS.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 82), obecnie dupilumab refundowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab”.

Do pozostałych terapii obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, należą:

- 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania – poziom odpłatności 50%
- 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania – poziom odpłatności – 50%
- 81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego – poziom odpłatności – 50%
- 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – poziom odpłatności ryczałt.
- 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu – poziom odpłatności – 50%
- 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – triamcynolon – poziom odpłatności – 30%
- 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne – poziom odpłatności – ryczałt
- 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne – poziom odpłatności – ryczałt
- 207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne – poziom odpłatności – 30%
- 207.2 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne – poziom odpłatności – 30%
- Fototerapia refundowana w ramach procedury „Leczenie naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (ICD-9: 99.821).

Wszystkie ww. leki finansowane są w ramach refundacji aptecznej. Szczegółowe dane dotyczące grup produktów stosowanych w atopowym zapaleniu skóry zaprezentowano w rozdziale 3.2. i w Aneksie 7.2 APD wnioskodawcy.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Dupixent (dupilumabum) wskazał placebo w dodaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo*	<p>Zgodnie z zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenia atopowego zapalenia skóry (...), standardowe postępowanie w tej chorobie stanowi zastosowanie emolientów, mokrych opatrunków, odpowiedniej diety oraz unikania czynników ryzyka. W przypadku gdy postępowanie takie nie przyniesie odpowiednich rezultatów, rekomendowane jest zastosowanie kortykosteroidów do stosowania miejscowego oraz inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo.</p> <p>(...) Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (DUPI ChPL), dupilumab zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci (6 - 11 lat), którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, a więc, zgodnie z powszechną praktyką kliniczną, dupilumab może być zastosowany jedynie w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazania do leczenia miejscowego (...). W związku z tym, w praktyce klinicznej, dupilumab nie zastąpi kortykosteroidów do stosowania na skórę.</p> <p>Terapie ogólne wymieniane w wytycznych klinicznych (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) nie są ani zarejestrowane ani refundowane w leczeniu AZS we wnioskowanej populacji dzieci w wieku 6-11 lat, w związku z tym nie mogą być uznane jako efektywne komparatory.</p> <p>(...) glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym nie są rekomendowane do stosowania u chorych w analizowanej grupie wiekowej. Leki te stosowane są jedynie w krótkotrwałym (do 1 tygodnia) leczeniu zaostrzeń choroby w wyjątkowych przypadkach AZS i wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w związku z tym nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu. Podobnie jak leki przeciwhistaminowe, (...) mogą być rozpatrywane co najwyżej jako element najlepszej terapii wspomagającej (BSC).</p> <p>Fototerapia, (...) wymieniana jest w wytycznych klinicznych jako opcja leczenia w umiarkowanym AZS, którą można kontynuować w kolejnych etapach leczenia tj. ciężkiego AZS. W związku z tym, fototerapia, nie będzie zastępowana przez dupilumab w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6–11 lat, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dupilumab w tej grupie chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie formalnego komparatora tj. placebo i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako stosowanie emolientów oraz innych preparatów miejscowych stosowanych w przypadku zaostrzeń choroby. Należy pamiętać, że leki refundowane w tym wskazaniu stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.</p>	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora należy uznać za zasadny.

** w dodaniu do BSC (najlepsza terapia wspomagająca, ang. best supportive care);

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), PLA – placebo, AZS – atopowe zapalenie skóry. DUPI – dupilumab, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat, kwalifikujących się do leczenia ogólnego oraz spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku 6 – 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego 	-	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> dupilumab (Dupixent) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego* 	<ul style="list-style-type: none"> różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> obserwacja (placebo) 	-	Wnioskodawca jako komparator w analizie klinicznej wskazał obserwację – placebo. Jednocześnie w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca w odnośn ku do placebo dodał informację, iż placebo w rozpatrywanym problemie stanowi terapię dodaną do BSC (najlepsza terapia wspomagająca, ang. <i>best supportive care</i>).
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skal, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> EASI SCORAD IGA POEM NRS powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi jakość życia <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane poważne zdarzenia niepożądane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia Badania odnoszące się jedynie do wyników miar laboratoryjnych 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania pierwotne: badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych Liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych 	Brak uwag

* Zgodnie z ChPL Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych (...).
Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*, EASI – Eczema Area and Severity Index, SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis, IGA – Investigator's Global Assessment, POEM – Patient-oriented Eczema Measure, NRS – Numerical Rating Scale

W ramach przeglądu wnioskodawcy poszukiwano również badań dotyczących efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat.

Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych, spełniających kryteria przeglądu systematycznego (sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej) oraz raportów HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 3 stycznia 2022 r.

Dodatkowo w dniu 31.12.2021 r. przeszukano strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMSG). Ponadto dokonano przeszukania bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). Korzystano również z wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu badań wtórnych wnioskodawcy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Wnioskodawca wskazał, iż brak badań wtórnych może być wynikiem niedawnej rejestracji dupilumabu w analizowanym wskazaniu, tj. 30.11.2020 r.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca włączył 1 badanie pierwotne spełniające kryteria włączania do analizy:

- LIBERTY AD PEDS – wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, RCT, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z placebo, u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym z zastosowaniem leczenia miejscowego. Wyniki badania zostały opublikowane w 5 publikacjach oraz 41 abstraktach.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyniki

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania klinicznego LIBERTY AD PEDS.

Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12 Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY AD PEDS</p> <p>(publikacje pełnotekstowe: Paller 2020, Kamal 2021, Paller 2021, Simpson 2021_1, Simpson 2021_2; abstrakty wymieniono w rozdziale 14.4 analizy wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: międzynarodowe (61 ośrodków), wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane</p> <p>Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1</p> <p>Pacjentów stratyfikowano pod względem masy ciała (<30 kg lub ≥30 kg) i regionu</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja:*</p> <ul style="list-style-type: none"> dupilumab w dawce 100 mg (pacjenci z masą ciała <30 kg) lub 200 mg (pacjenci z masą ciała ≥30 kg) co 2 tyg. (pierwsza dawka 200 mg lub 400 mg w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami dupilumab w dawce 300 mg podawany co 4 tyg. (pierwsza dawka 600 mg) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami placebo w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami <p>Leczenie ratunkowe:</p> <p>Miejscowe kortykosteroidy i terapia systemowa dozwolona u pacjentów z 4 punktami w skali IGA lub nietolerujących objawów choroby (stosowanie kortykosteroidów o bardzo wysokiej sile działania było niedozwolone).</p>	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjent w wieku od ≥6 do <12 lat w czasie wizyty skringowej; diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) zgodnie z kryteriami konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii podczas wizyty skringowej; przewlekłe AZS zdiagnozowane co najmniej 1 rok przed wizytą skringową; wynik IGA = 4 podczas badań przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; wynik EASI ≥21 podczas badań przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; średnia ocena NRS ≥4; ≥15% powierzchni ciała zajęta chorobowo podczas wizyt przesiewowych i podczas rozpoczęcia przyjmowania leku; pacjenci z udokumentowaną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skringową) niewłaściwej odpowiedzi na miejscowe leki przeciw AZS; pacjenci stosujący stałą dawkę miejscowych emolientów dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed rozpoczęciem przyjmowania leku (co najmniej 11 dawek z 14); <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu; leczenie ogólnoustrojowym lekiem będącym przedmiotem badania przed wizytą rozpoczynającą leczenie w ramach badania; leczenie miejscowym środkiem będącym przedmiotem badania, crisaborolem lub miejscowymi inh bitorami kalcyneuryny w ciągu 2 tyg. przed wizytą rozpoczynającą leczenie w ramach badania; historia poważnych skutków ubocznych kortykosteroidów miejscowych o średniej sile działania według oceny badacza lub lekarza prowadzącego pacjenta; zastosowanie któregośkolwiek z poniższych zabiegów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub jakkolwiek stan, który zdaniem badacza może wymagać takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia: <ul style="list-style-type: none"> leki immunosupresyjne / immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, interferon gamma, inh bitory kinazy janusowej, azatiopryna, metotreksat itp.), fototerapia w ramach leczenia AZS; leczenie za pomocą środków biologicznych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> wszelkie środki atakujące komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed wizytą początkową lub do momentu powrotu liczby limfocytów i limfocytów CD 19+ do normy, w zależności od tego, który jest dłuższy, inne leki biologiczne w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; leczenie żywą szczepionką w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową; masa ciała <15 kg w momencie rozpoczęcia badania; 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z ≥ 75% poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia procentowa zmiana w skali EASI odsetek pacjentów z ≥ 50% poprawą w skali EASI odsetek pacjentów z ≥ 90% poprawą w skali EASI średnia procentowa zmiana w skali SCORAD średnia zmiana w wyniku domeny snu kwestionariusza SCORAD średnia zmiana w skali POEM średnia zmiana w wyniku domeny snu kwestionariusza POEM średnia zmiana w skali NRS średnia zmiana w wyniku kwestionariusza CDLQI średnia zmiana w wyniku domeny snu kwestionariusza CDLQI średnia zmiana w skali DFI

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza podwójnie zaślepiąca – 16 tyg. ocena bezpieczeństwa u pacjentów niebiorących udziału w otwartej fazie badania – 28 tyg. (12 dodatkowych tyg.) <p>Analiza danych</p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: populacja ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania) Bezpieczeństwo: pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia AZS lekami nawilżającymi na receptę lub środkami nawilżającymi zawierającymi dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub produkty degradacji filagryny w okresie badań przesiewowych (pacjenci mogą kontynuować stosowanie stałych dawek takich środków nawilżających, jeśli zostanie to zainicjowane przed wizytą skringingową); regularne korzystanie (więcej niż 2 wizyty/ tyg.) z solarium w ciągu 8 tyg. przed wizytą początkową; aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub przeciwwgrzybiczymi w ciągu 2 tyg. przed wizytą początkową; rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności zgodnie z oceną lekarza prowadzącego; historia przebytej lub obecnej gruźlicy lub innej infekcji mykobakteryjnej; zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub seropozytywność HIV podczas wizyty skringingowej; zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C w momencie badania skringingowego lub dodatni wyn k w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub rdzenia przeciwciała przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBcAb) lub z dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C w czasie badania skringingowego; aktualne leczenie choroby wątroby lub jej objawy; obecność 1 lub więcej nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas badań skringingowych; obecność chorób towarzyszących skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; historia nowotworów złośliwych przed wizytą początkową i ciężkie choroby towarzyszące; aktywne infekcje pasożytnicze; podejrzenie lub wysokie ryzyko zakażenia pasożytami, chyba że ocena kliniczna i (w razie potrzeby) laboratoryjna wykluczyła aktywne zakażenie przed randomizacją; <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> dupilumab 100/200 mg + mGKS, n=122, w tym dupilumab 200 mg n=59 dupilumab 300 mg + mGKS, n=122 placebo + mGKS, n=123 <p>Utrata pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> dupilumab 100/200 mg + mGKS, n=3 (2,5%) dupilumab 300 mg + mGKS, n=4 (3,3%) placebo + mGKS, n=9 (7,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana w skali domen niepokoju oraz depresji PROMIS w stosunku do wartości początkowych odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4) odsetek pacjentów z ≥ 3-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3) zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi średnie zużycie miejscowych kortykosteroidów o niskiej i umiarkowanej sile działania <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane

*pacjenci otrzymywali miejscowe kortykosteroidy 1 raz dziennie przez 2 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie trwania badania

Skróty: AZS – atopowe zapalenie skóry, EASI (ang. Eczema Area and Severity Index), SCORAD (ang. SCORing Atopic Dermatitis), IGA (ang. Investigators' Global Assessment), POEM (ang. Patient-oriented Eczema Measure), NRS (ang. Numerical Rating Scale), CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index), mGKS – gl kokortykosteroidy miejscowe, DFI – (ang. Dermatitis Family Index), PROMIS – (ang. Patient-reported Outcome Measures Information System)

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

Tabela 13. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

Skala	Opis
SCORAD	<p>SCORing Atopic Dermatitis</p> <p>Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, ocenia się za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany). Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne (< 25 punktów); • umiarkowane (25–50 punktów); • ciężkie (> 50 punktów). <p>Całkowity zakres punktacji SCORAD wynosi od 0 (choroba nieobecna) do 103 (choroba ciężka). Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy.</p>
EASI	<p>Eczema Area and Severity Index</p> <p>Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczasy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik na skali wynosi 72 punkty. W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - bez zmian, • 0,1–1,0 - prawie bez zmian, • 1,1–7,0 - łagodne nasilenie, • 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie, • 21,1–50,0 - duże nasilenie, • 50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie.
IGA	<p>Investigator Global Assessment</p> <p>Jest to ogólna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry. W badaniu włączonym do analizy zastosowano skalę 5-stopniową od 0 (bez zmian) do 4 (ciężkie).</p>
NRS	<p>Numerical Rating Scale</p> <p>Stosowana w celu oceny intensywności świądu. Składa się z jednej domeny, która może przyjąć wynik od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorszy możliwy do wyobrażenia”). Osoby badane były proszone o udzielenie odpowiedzi na 2 pytania dziennie przez całe badanie (okres przesiewowy, okres leczenia i okres obserwacji). Dzienny wynik najgorszego swędzenia obliczano jako gorszy wynik dla 2 pytań.</p>
CDLQI	<p>Children's Dermatology Life Quality Index</p> <p>Kwestionariusz stanowi wersję kwestionariusza Dermatology Life Quality Index przeznaczoną dla pacjentów pediatrycznych. Służy on do oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Dziewięć pytań jest punktowanych w następujący sposób: bardzo mocno = 3 punkty, dość mocno = 2 punkty, tylko trochę = 1 punkt, wcale lub pytanie pozostawione bez odpowiedzi = 0 punktów. Pytanie 7 ma dodatkową możliwą odpowiedź, która jest punktowana jako 3 punkty. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia.</p> <p>Wynik można interpretować w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 pkt - brak wpływu na jakość życia; • 2-6 pkt. - mały wpływ na jakość życia; • 7-12 pkt. - umiarkowany wpływ na jakość życia; • 13-18 pkt. - duży wpływ na jakość życia; • 19-30 pkt. - wyjątkowo duży wpływ na jakość życia. <p>Minimalna klinicznie istotna różnica wskazana w analizie wnioskodawcy dla CDLQI wynosi 6.</p>
BSA	<p>Body Surface Area</p> <p>Służy do oceny procentowego zajęcia skóry. Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi była oceniana dla każdej części ciała przy użyciu zasady dziewiątek (możliwy najwyższy wynik dla każdego regionu to: głowa i szyja (9%), przednia część tułowia (18%), plecy (18%), kończyny górne (18%), kończyny dolne (36%) i genitalia (1%)) i zgłaszana jako odsetek wszystkich głównych części ciała łącznie. Odsetek przypisywany różnym obszarom ciała jest inny u dzieci młodszych niż u dzieci starszych (obszar głowy i szyi ma przypisywany wyższy odsetek u dzieci młodszych niż u dzieci starszych).</p>

Skala	Opis
POEM	<p>Patient-oriented Eczema Measure</p> <p>POEM to 7-elementowy, zwalidowany kwestionariusz służący do oceny objawów chorobowych u dzieci i dorosłych. Jest narzędziem uwzględniającym tylko objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry (tj. 0 = brak dni, 1 = 1 do 2 dni, 2 = 3 do 4 dni, 3 = 5 do 6 dni i 4 = wszystkie dni) z systemem punktacji od 0 do 28. Wysoki wynik wskazuje na słabą jakość życia.</p> <p>W analizie wnioskodawcy wskazano, iż w oparciu o dane z badania LIBERTY AD PEDS u dzieci z ciężką postacią AZS minimalny próg klinicznie znaczącej zmiany u pacjenta oszacowano na 4 punkty[^].</p>
DFI	<p>Dermatitis Family Index</p> <p>DFI to 10-elementowy kwestionariusz zawierający pytania dotyczące prac domowych, przygotowywania posiłków, snu, spędzania wolnego czasu w rodzinie, zakupów, wydatków, zmęczenia, stresu emocjonalnego, związków i wpływu pomocy w leczeniu na życie głównego opiekuna. Pytania DFI są punktowane w czteropunktowej skali Likerta w zakresie od 0 do 3, tak że całkowity wynik DFI wynosi od 0 do 30. Ramy czasowe odniesienia to miniony tydzień. Wyższy wynik DFI wskazuje na większe pogorszenie jakości życia rodzinnego spowodowane atopowym zapaleniem skóry.</p>
PROMIS	<p>Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems</p> <p>Niepokój – mierzy zgłaszany przez samego pacjenta lęk (strach, panika), niespokojną udrękę (zmartwienie, przerażenie), nadpobudliwość (napiecie, nerwowość, niepokój) i objawy somatyczne związane z pobudzeniem (przyspieszone bicie serca, zawroty głowy). / Depresja – mierzy zgłaszany przez samego pacjenta negatywny nastrój (smutek, poczucie winy), poglądy na siebie (samokrytyka, poczucie bezwartościowości) i poznanie społeczne (samoćność, wyobcowanie interpersonalne) oraz zmniejszony pozytywny afekt i zaangażowanie (utrata zainteresowania, znaczenia i celu).</p> <p>Każde pytanie ma 5 opcji odpowiedzi w zakresie od 1 do 5 (1=nigdy, 2=prawie nigdy, 3=czasami, 4=często, 5=prawie zawsze). Dla formularza 8-elementowego, najniższy możliwy całkowity wynik wynosi 8, a najwyższy możliwy całkowity wynik surowy wynosi 40. Dla formularza 6-elementowego najniższy możliwy całkowity wynik wynosi 6, a najwyższy możliwy całkowity surowy wyn k to 30. Wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie objawów.</p>

Skróty: AZS – atopowe zapalenie skóry, EASI (ang. Eczema Area and Severity Index), SCORAD (ang. SCORing Atopic Dermatitis), IGA (ang. Investigators' Global Assessment), POEM (ang. Patient-oriented Eczema Measure), NRS (ang. Numerical Rating Scale), CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index), BSA – (ang. Body Surface Area), PROMIS – (ang. Patient-reported Outcome Measures Information System)

[^] w analizie wnioskodawcy podano 2 wartości 4 i 6 punktów

Źródło: AWA OT.4331.11.2020, Analiza kliniczna wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego prof. Joanny Narbutt w zakresie istotności klinicznej punktów końcowych.

Tabela 14. Istotność kliniczna punktów końcowych wg eksperta

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Jakie efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe?	<p><u>Istotne klinicznie punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osiągnięcie efektu klinicznego w skali EASI; Ocena bezpieczeństwa terapii (brak SAE). <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 50; Wysoki profil bezpieczeństwa – na poziomie placebo zgodnie z wynikami badań klinicznych.
Jaka jest minimalna istotna klinicznie różnica w nasileniu objawów AZS przy zastosowaniu kwestionariusza EASI?	Istotna klinicznie różnica pomiędzy umiarkowaną, a ciężką postacią AZS wg skali EASI jest na poziomie EASI 21.

Skróty: AZS – atopowe zapalenie skóry, EASI (ang. Eczema Area and Severity Index), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena badania LIBERTY AD PEDS przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badanie to cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach dotyczących randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, niekompletności wyników i selektywnego raportowania. W przypadku domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów oraz domeny zaślepienia oceny efektów ryzyko popełnienia błędu określono jako nieznanne.

W odniesieniu do ryzyka związanego z zaślepieniem badaczy i pacjentów wnioskodawca wskazał, iż w badaniu doszło do odślepienia 68 pacjentów. Niemniej wyniki analizy wrażliwości, w których pominięto wyniki powyższej grupy pacjentów były zgodne z analizami przeprowadzonymi w populacji wszystkich zrandomizowanych chorych.

W przypadku zaślepienia oceny efektów w badaniu wskazano na brak konkretnych informacji odnośnie oceny efektów, niemniej oceny prowadzono z zastosowaniem ściśle zdefiniowanych skal.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
LIBERTY AD PEDS	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane	niskie	niskie

Badanie ocenione również skalą Jadada na 5/5 punktów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie LIBERTY AD PEDS zostało przeprowadzone w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pomimo krótkiego czasu obserwacji, horyzont ten jest wystarczający, aby zaobserwować istotne statystycznie różnice w skuteczności porównywanych metod leczenia. Dodatkowo, wyniki badania wspierane są nieopublikowanymi jeszcze w postaci pełnotekstowej, długoterminowymi wynikami przedłużonej fazy badania, co daje możliwość wnioskowania o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego, jak również długofalowym bezpieczeństwie terapii dupilumabem.*

Komentarz Agencji:

Okres obserwacji dla wyników dotyczących skuteczności wynosił jedynie 16 tyg. Należy przy tym wskazać, iż faza przedłużona badania obejmowała populację szerszą od wnioskowanej (pacjenci w wieku od 05 do 17 lat) i większość wyników przedstawiono dla różnych dawek dupilumabu łącznie.

- *Z uwagi na dawkowanie leku i konstrukcję badania klinicznego, część wyników w subpopulacji pacjentów stosujących dupilumab w dawce 200 mg Q2W nie jest dostępna. Należy jednak podkreślić, że zestawienie wyników wszystkich punktów końcowych cechuje wyjątkowa spójności niezależnie od analizowanej populacji. Wykazana redukcja nasilenia choroby w dostępnych punktach końcowych będzie przekłada się na podobny efekt w przypadku nieujętych w niniejszej analizie punktach końcowych.*
- *Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których oceniano efektywność praktyczną dupilumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Brak badań wtórnych oraz efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej populacji, może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w populacji dzieci w wieku 6-11 lat.*

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

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy):

- *Opis komparatora PLA+BSC nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej. Z kolei konstrukcja badania (dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie formalnego komparatora tj. placebo), jak również praktyka kliniczna, z etycznych powodów narzucają konieczność stosowania BSC niezależnie od przyjmowania bądź nie wnioskowanej terapii. Tym samym, formalnym komparatorem dla Dupixentu jest brak aktywnej terapii i kontynuacja dotychczasowego leczenia wspomagającego.*
- *Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. W analizie uwzględniono jedynie populację, w której dupilumab stosowano w dawce 300 mg raz na cztery tygodnie (n=122) lub 200 mg raz na dwa tygodnie (subpopulacja, n=59), co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.*
- *Analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przeprowadzone w stosunkowo niewielkiej (biorąc pod uwagę rozpowszechnienie choroby) populacji pacjentów, jednakże, należy podkreślić, że profil działania leku (w tym działania niepożądane) został dobrze poznany podczas szeregu wcześniejszych badań z udziałem szerokiej grupy pacjentów (również w innych wskazaniach), a wnioskowane wskazanie stanowi jedynie fragment populacji, która odnosi korzyści z leczenia dupilumabem.*

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w dawkach 200 i 300 mg w skojarzeniu z mGKS względem obranego komparatora. Za analizą wnioskodawcy uwzględniono jedynie ramiona badania, w których pacjenci przyjmowali dupilumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami lub placebo w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami.

W analizie przedstawiono wyniki uzyskane w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania LIBERTY AD PEDS wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść dupilumabu w skojarzeniu z mGKS w porównaniu z placebo w skojarzeniu z mGKS w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- dla dawki 300 mg Q4W

- 3,8-krotnie wyższą szansę uzyskania wyniku IGA=0 lub 1 (OR=3,80 (95%CI: 1,94; 7,44) p=0,0001; NNT=5 (95%CI: 4; 10)),
- w skali EASI:
 - prawie 6,3-krotnie większą szansę uzyskania 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75) (OR=6,27 (95%CI: 3,60; 10,91) p<0,00001; NNT=3 (95%CI: 2; 4));
 - ponad 13,3-krotnie większą szansę uzyskania 50% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50) (OR=13,33 (95%CI: 6,52; 27,24) p<0,00001; NNT=3 (95%CI: 2; 3));
 - ponad 9,1-krotnie większą szansę uzyskania 90% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90) (OR=9,10 (95%CI: 4,22; 19,61) p<0,00001; NNT=3 (95%CI: 3; 4));
 - o 33,5% większą średnią procentową zmianę w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD=-33,50% (95%CI: -40,29; -26,71) p<0,00001);
- w skali SCORAD (wyższy wynik oznacza większą ciężkość choroby):
 - o 32,6% większą średnią procentową redukcję nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-32,60% (95%CI: -38,71; -26,49) p<0,00001);
 - o 2,3 punktu większą średnią redukcję punktacji w komponencie snu w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-2,30 (95%CI: -3,01; -1,59) p<0,00001);
- skala POEM (wyższy wynik oznacza większe obciążenie objawami):
 - o 8,3 punktu większą średnią redukcję punktacji w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD=-8,30 (95%CI: -10,24; -6,36) p<0,00001) (wynik istotny klinicznie);
 - o 1,1 punktu wyższą średnią redukcję punktacji w zakresie problemów ze snem mierzonych w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,10 [95%CI: -1,38; -0,82] p<0,00001);
- skala NRS (nasilenie świądu – wyższa punktacja oznacza większy świąd; minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 3 pkt.):
 - o 28,7% większą średnią procentową redukcję nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (MD=-28,70% [95%CI: -36,74; -20,66] p<0,00001);
 - o 2,10 punktu większą średnią redukcję punktacji w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (MD=-2,10 [95%CI: -2,65; -1,55] p<0,00001);
 - prawie 7,4 razy większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 4-punktowej poprawy w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4) (OR=7,38 (95%CI: 3,86; 14,10) p<0,00001, NNT=3 (95%CI: 3; 4));

- 5,67 razy większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3) (OR=5,67 (95%CI: 3,22; 9,99) $p<0,00001$; NNT=3 (95%CI: 2; 3);
 - o 18,8% większą redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi (MD=-18,80% (95%CI: -23,37; -14,23) $p<0,00001$);
 - kwestionariusz CDLQI (wyższy wynik oznacza większy wpływ na jakość życia; minimalna istotna klinicznie różnica 6 pkt.):
 - o 4,20 punktu wyższą średnią redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI w stosunku do wartości początkowych (MD=-4,20 (95%CI: -5,59; -2,81) $p<0,00001$) (wynik nieistotny klinicznie);
 - o 0,80 punktu wyższą średnią redukcję punktacji w pytaniu dotyczącym problemów ze snem w skali CDLQI w stosunku do wartości początkowych (MD=-0,80 (95%CI: -1,08; -0,52) $p<0,00001$);
 - o 4,00 punktu wyższą średnią redukcję w wyniku kwestionariusza DFI, tj. w zakresie jakości życia opiekunów pacjentów pediatrycznych z AZS w stosunku do wartości początkowych (MD=-4,00 (95%CI: -5,39; -2,61) $p<0,00001$);
 - skala PROMIS (wyższe wyniki wskazują na wysoki niepokój i ciężką depresję):
 - o 3,00 punktu wyższą redukcję punktacji w domenie niepokoju w skali PROMIS w stosunku do wartości początkowych (MD=-3,00 (95%CI: -5,49; -0,51) $p=0,02$);
 - o 5,40 punktu wyższą redukcję punktacji w domenie depresji skali PROMIS w stosunku do wartości początkowych (MD=-5,40 (95%CI: -7,62; -3,18) $p<0,00001$);
 - zużycie mGKS:
 - o 0,10 mniejszy odsetek dni bez korzystania z mGKS (MD=0,10 (95%CI: 0,05; 0,15) $p<0,0001$);
 - o 5,10 g mniejsze średnie tygodniowe zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile działania (MD=-5,10 g (95%CI: -8,98; -1,22) $p<0,0001$).
- dla dawki 200 mg Q2W (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg)
- prawie 6-krotnie wyższą szansę uzyskania wyniku IGA=0 lub 1 (OR=5,96 (95%CI: 2,21; 16,07) $p=0,0004$; NNT=4 (95%CI: 3; 7)),
 - w skali EASI:
 - ponad 8,4-krotnie większą szansę na uzyskanie 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75) (OR=8,43 (95%CI: 3,73; 19,08) $p<0,00001$; NNT=3 (95%CI: 2; 4));
 - ponad 8,2-krotnie większą szansę na uzyskanie 50% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50) (OR=8,26 (95%CI: 3,36; 20,30) $p<0,00001$; NNT=3 (95%CI: 2; 4));
 - 6,3-krotnie większą szansę na uzyskanie 90% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90) (OR=6,30 (95%CI: 2,19; 18,15) $p<0,0007$; NNT=4 (95%CI: 3; 8));
 - o 32,1% większą średnią procentową redukcję punktów w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD=-32,10% (95%CI: -42,08; -22,12) $p<0,00001$);
 - w skali SCORAD (wyższy wynik oznacza większą ciężkość choroby):
 - o 32,0% większą średnią procentową redukcję nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-32,00% (95%CI: -40,87; -23,13) $p<0,00001$);
 - o 2,4 punktu większą średnią redukcję w komponencie snu w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD=-2,40 (95%CI: -3,38; -1,42) $p<0,00001$);
 - skala POEM (wyższy wynik oznacza większe obciążenie objawami):
 - o 8,9 punktu większą średnią redukcję nasilenia choroby wg skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD=-8,90 (95%CI: -11,39; -6,41) $p<0,00001$) (wynik istotny klinicznie);
 - o 1,4 punktu wyższą średnią redukcję punktacji w zakresie problemów ze snem mierzonych w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,40 (95%CI: -1,95; -0,85) $p<0,00001$);
 - skala NRS (nasilenie świądu – wyższa punktacja oznacza większy świąd):
 - o 33,2% większą średnią procentową redukcję nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (MD=-33,20% (95%CI: -44,29; -22,11) $p<0,00001$);

- ponad 10,7-krotnie większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 4 -punktowej poprawy w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4) (OR=10,74 (95%CI: 4,30; 26,79) $p<0,00001$, NNT=3 (95%CI: 2; 4);
- prawie 6,3 razy większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3) (OR=6,27 (95%CI: 2,81; 13,96) $p<0,00001$; NNT=3 (95%CI: 2; 4);
- o 18,6% większą redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi (MD=-18,60% (95%CI: -25,53; -11,67) $p<0,00001$);
- kwestionariusz CDLQI (wyższy wynik oznacza większy wpływ na jakość życia):
 - o 4,2 punkty wyższą średnią redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI w stosunku do wartości początkowych (MD=-4,20 (95%CI: -6,01; -2,39) $p<0,00001$) (wynik nieistotny klinicznie);
 - o 0,7 punktu wyższą średnią redukcję punktacji w pytaniu dotyczącym problemów ze snem w skali CDLQI w stosunku do wartości początkowych (MD=-0,70 (95%CI: -0,98; -0,42) $p<0,00001$).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu LIBERTY AD PEDS (populacja ITT): dupilumab + mGKS vs placebo +mGKS – zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Dawk a DUPI (mg)	DUPI + mGKS (n/N) (%)	PLC + mGKS (n/N) (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla OR	RD [95%CI]	Wartość p dla RD	NNT [95%CI]
Skala IGA								
IGA=0/1	300	40/ 122 (32,8)	14/123 (11,4)	3,80 (1,94; 7,44)	p=0,0001	0,21 (0,11; 0,31)	p<0,0001	5 (4; 10)
	200	23/ 59 (39,0)	6/62 (9,7)	5,96 (2,21; 16,07)	p=0,0004	0,29 (0,15; 0,44)	p<0,0001	4 (3; 7)
Skala EASI								
EASI-75 (75% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych) [pierwszorzędowy punkt końcowy]	300	85/ 122 (69,7)	33/ 123 (26,8)	6,27 (3,60; 10,91)	p<0,00001	0,43 (0,32; 0,54)	p<0,00001	3 (2; 4)
	200	44/ 59 (74,6)	16/ 62 (25,8)	8,43 (3,73; 19,08)	p<0,00001	0,49 (0,33; 0,64)	p<0,00001	3 (2; 4)
EASI-50 (50% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych)	300	111/ 122 (91,0)	53/ 123 (43,1)	13,33 (6,52; 27,24)	p<0,00001	0,48 (0,38; 0,58)	p<0,00001	3 (2; 3)
	200	51/ 59 (86,4)	27/ 62 (43,5)	8,26 (3,36; 20,30)	p<0,00001	0,43 (0,28; 0,58)	p<0,00001	3 (2; 4)
EASI-90 (90% lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych)	300	51/ 122 (41,8)	9/ 123 (7,3)	9,10 (4,22; 19,61)	p<0,00001	0,34 (0,25; 0,44)	p<0,00001	3 (3; 4)
	200	21/ 59 (35,6)	5/ 62 (8,1)	6,30 (2,19; 18,15)	p=0,0007	0,28 (0,14; 0,42)	p=0,0001	4 (3; 8)
Skala NRS								
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	300	61/120 (50,8)	15/122 (12,3)	7,38 (3,86; 14,10)	p<0,00001	0,39 (0,28; 0,49)	p<0,00001	3 (3; 4)
	200	35/57 (61,4)	8/62 (12,9)	10,74 (4,30; 26,79)	p<0,00001	0,49 (0,33; 0,64)	p<0,00001	3 (2; 4)
3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	300	73/121 (60,3)	26/123 (21,1)	5,67 (3,22; 9,99)	p<0,00001	0,39 (0,28; 0,51)	p<0,00001	3 (2; 3)
	200	38/57 (66,7)	15/62 (24,2)	6,27 (2,81; 13,96)	p<0,00001	0,42 (0,26; 0,59)	p<0,00001	3 (2; 4)

***metoda najmniejszych kwadratów

Skróty: EASI (ang. Eczema Area and Severity Index), IGA (ang. Investigators' Global Assessment), NRS (ang. Numerical Rating Scale), OR – iloraz szans, RD – różnica ryzyk, NNT – ang. *number needed to treat*, DUPI – dupilumab, PLC – placebo, mGKS – glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu LIBERTY AD PEDS (populacja ITT): dupilumab + mGKS vs placebo +mGKS – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Dawka DUPI (mg)	DUPI + mGKS Średnia (SE)	Placebo + mGKS Średnia (SE)	MD [95%CI]	Wartość p
Skala EASI					
Średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych	300	-82,1 (2,4)	-48,6 (2,5)	-33,50% (-40,29; -26,71)	p<0,00001
	200	-80,4 (3,6)	-48,3 (3,6)	-32,10% (-42,08; -22,12)	p<0,00001
Skala SCORAD					
Średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych	300	-62,4 (2,1)	-29,8 (2,3)	-32,60% (-38,71; -26,49)	p<0,00001
	200	-62,7 (3,1)	-30,7 (3,3)	-32,00% (-40,87; -23,13)	p<0,00001
Średnia zmiana w komponencie snu w stosunku do wartości początkowych	300	-4,3 (0,2)	-2,0 (0,3)	-2,30 (-3,01; -1,59)	p<0,00001
	200	-4,5 (0,3)	-2,1 (0,4)	-2,40 (-3,38; -1,42)	p<0,00001
Skala POEM					
Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych	300	-13,6 (0,7)	-5,3 (0,7)	-8,30 (-10,24; -6,36)	p<0,00001
	200	-13,6 (-0,9)	-4,7 (0,9)	-8,90 (-11,39; -6,41)	p<0,00001
Średnia zmiana w pytaniu dotyczącym snu w stosunku do wartości początkowych	300	-2,1 (0,1)	-1,0 (0,1)	-1,10 (-1,38; -0,82)	p<0,00001
	200	-2,3 (1,54)	-0,9 (1,57)	-1,40 (-1,95; -0,85)	p<0,00001
CDLQI					
Średnia zmiana po 16 tyg. w stosunku do wartości początkowych	300	-10,6 (0,5)	-6,4 (0,5)	-4,20 (-5,59; -2,81)	p<0,00001
	200	-9,8 (0,6)	-5,6 (0,7)	-4,20 (-6,01; -2,39)	p<0,00001
Średnia zmiana w domenie snu w stosunku do wartości początkowych	300	-1,4 (0,1)	-0,6 (0,1)	-0,80 (-1,08; -0,52)	p<0,00001
	200	-1,3 (0,1)	-0,6 (0,1)	-0,70 (-0,98; -0,42)	p<0,00001
Skala NRS					
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych*, %	300	-54,6 (2,9)	-25,9 (2,9)	-28,70% (-36,74; -20,66)	p<0,00001
	200	-58,2 (4,0)	-25,0 (4,0)	-33,20% (-44,29; -22,11)	p<0,00001
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*	300	-4,2 (0,2)	-2,1 (0,2)	-2,10 (-2,65; -1,55)	p<0,00001
BSA – powierzchnia ciała pokryta zmianami					
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych*, %	300	-40,5 (1,6)	-21,7 (1,7)	-18,80% (-23,37; -14,23)	p<0,00001
	200	-38,4 (2,5)	-19,8 (2,5)	-18,60% (-25,53; -11,67)	p<0,00001
DFI					
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*, %	300	-10,8 (0,5)	-6,8 (0,5)	-4,00 (-5,39; -2,61)	p<0,00001
PROMIS					
średnia zmiana w domenie niepokoju w stosunku do wartości początkowych*	300	-13,2 (0,9)	-10,2 (0,9)	-3,00 (-5,49; -0,51)	p=0,02
średnia zmiana w domenie depresji w stosunku do wartości początkowych*	300	-12,8 (0,8)	-7,4 (0,8)	-5,40 (-7,62; -3,18)	p<0,00001
Zużycie mGKS					
Średni odsetek dni bez korzystania z mGKS	300	0,2 (0,2)^	0,1 (0,2)^	0,10 (0,05; 0,15)	p<0,0001
Średnie tygodniowe zużycie mGKS o niskiej i umiarkowanej sile działania*, g	300	15,0 (1,4)	20,1 (1,4)	-5,10 (-8,98; -1,22)	p=0,01

*metoda najmniejszych kwadratów

^SD

Skróty: SE – błąd standardowy, SD – odchylenie standardowe, DUPI – dupilumab, PLC – placebo, mGKS – glikokortykosteroidy miejscowe, MD – różnica średnich, EASI (ang. Eczema Area and Severity Index), SCORAD (ang. SCORing Atopic Dermatitis), POEM (ang. Patient-

oriented Eczema Measure), NRS (ang. Numerical Rating Scale), CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index), BSA – (ang. Body Surface Area), PROMIS – (ang. Patient-reported Outcome Measures Information System)

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PEDS przeprowadzono dla okresu 16 tyg. W analizie wnioskodawcy przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane przez co najmniej 5% pacjentów bez względu na ramię badania.

Zgony

W trakcie 16 tyg. okresu obserwacji nie odnotowano zgonów pacjentów w żadnym z ramion badania.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą badaną a grupą stosującą komparator w zakresie zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, a także w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem:

- w odniesieniu do dawki 300 mg Q4W

- istotnie statystycznie niższej o 85% szansy wystąpienia astmy w przypadku stosowania dupilumabu w skojarzeniu z mGKS w porównaniu z placebo w skojarzeniu z mGKS (OR=0,15 (95%CI: 0,03; 0,70) p=0,02; NNT=12 (95%CI: 8; 41));
- istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania infekcji skóry (RD=-0,07 (95%CI: -0,15; -0,001) p=0,047; NNT=14 (95%CI: 7; 891)) (należy zwrócić uwagę na bardzo szeroki przedział ufności dla NNH). W przypadku OR nie odnotowano IS różnic.

- w odniesieniu do dawki 200 mg Q2W

- istotnie statystycznie niższej o 82% szansy wystąpienia zaostrzenia atopowego zapalenia skóry w przypadku stosowania dupilumabu w skojarzeniu z mGKS w porównaniu z placebo w skojarzeniu z mGKS (OR=0,18 (95%CI: 0,04; 0,84) p=0,03; NNT=8 (95%CI: 5; 37));
- istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania astmy (RD=-0,08 (95%CI: -0,16; -0,008) p=0,03; NNT=12 (95%CI: 7; 128)) (należy zwrócić uwagę na bardzo szeroki przedział ufności). W przypadku OR nie odnotowano IS różnic.

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu LIBERTY AD PEDS (populacja ITT): dupilumab vs placebo -zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Dawka DUPI (mg)	DUPI + mGKS (n/N) (%)	PLC + mGKS (n/N) (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla OR	RD [95%CI]	Wartość p dla RD
Zdarzenia niepożądane łącznie	300	78/120 (65,0)	88/120 (73,3)	0,68 (0,39; 1,17)	ns	-0,08 (-0,20; 0,03)	ns
	200	36/59 (61,0)	45/60 (75,0)	0,52 (0,24; 1,14)	ns	-0,14 (-0,31; 0,03)	ns
Poważne zdarzenia niepożądane	300	2/120 (1,7)	2/120 (1,7)	1,00 (0,14; 7,22)	ns	0,00 (-0,03; 0,03)	ns
	200	0/59 (0,0)	2/60 (3,3)	0,20 (0,01; 4,18)	ns	-0,03 (-0,09; 0,02)	ns
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	300	0/120 (0,0)	2/120 (1,7)	0,20 (0,01; 4,14)	ns	-0,02 (-0,04; 0,01)	ns
	200	1/59 (1,7)	0/60 (0,0)	3,10 (0,12; 77,71)	ns	0,02 (-0,03; 0,06)	ns
Poszczególne zdarzenia niepożądane							
Zaostrzenie atopowego zapalenia skóry	300	8/120 (6,7)	17/120 (14,2)	0,43 (0,18; 1,05)	ns	-0,07 (-0,15; 0,002)	ns
	200 [^]	2/59 (3,4)	10/60 (16,7)	0,18 (0,04; 0,84)	p=0,03	-0,13 (-0,24; -0,03)	p=0,01
Astma	300 ^{^^}	2/120 (1,7)	12/120 (10,0)	0,15 (0,03; 0,70)	p=0,02	-0,08 (-0,14; -0,02)	p=0,005
	200 ^{^^^}	0/59 (0,0)	5/60 (8,3)	0,08 (0,00; 1,57)	ns	-0,08 (-0,16; -0,008)	p=0,03

Punkt końcowy	Dawka DUPI (mg)	DUPI + mGKS (n/N) (%)	PLC + mGKS (n/N) (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla OR	RD [95%CI]	Wartość p dla RD
Alergiczny nieżyt nosa	300	3/120 (2,5)	5/120 (4,2)	0,59 (0,14; 2,53)	ns	-0,02 (-0,06; 0,03)	ns
	200	1/59 (1,7)	3/60 (5,0)	0,33 (0,03; 3,24)	ns	-0,03 (-0,10; 0,03)	ns
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	300	15/120 (12,5)	8/120 (6,7)	2,00 (0,81; 4,91)	ns	0,06 (-0,02; 0,13)	ns
	200	2/59 (3,4)	6/60 (10,0)	0,32 (0,06; 1,63)	ns	-0,07 (-0,15; 0,02)	ns
Zakażenia górnych dróg oddechowych	300	13/120 (10,8)	12/120 (10,0)	1,09 (0,48; 2,50)	ns	0,01 (-0,07; 0,09)	ns
	200	5/59 (8,5)	7/60 (11,7)	0,70 (0,21; 2,35)	ns	-0,03 (-0,14; 0,08)	ns
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	300	2/120 (1,7)	6/120 (5,0)	0,32 (0,06; 1,63)	ns	-0,03 (-0,08; 0,01)	ns
Wymioty	300	6/120 (5,0)	8/120 (6,7)	0,74 (0,25; 2,19)	ns	-0,02 (-0,08; 0,04)	ns
	200	4/59 (6,8)	4/60 (6,7)	1,02 (0,24; 4,28)	ns	0,00 (-0,09; 0,09)	ns
Kaszel	300	3/120 (2,5)	9/120 (7,5)	0,32 (0,08; 1,20)	ns	-0,05 (-0,10; 0,005)	ns
	200	3/59 (5,1)	4/60 (6,7)	0,75 (0,16; 3,51)	ns	-0,02 (-0,10; 0,07)	ns
Ból głowy	300	6/120 (5,0)	10/120 (8,3)	0,58 (0,20; 1,65)	ns	-0,03 (-0,10; 0,03)	ns
	200	6/59 (10,2)	7/60 (11,7)	0,86 (0,27; 2,72)	ns	-0,01 (-0,13; 0,10)	ns
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	300	52/120 (43,3)	61/120 (50,8)	0,74 (0,44; 1,23)	ns	-0,07 (-0,20; 0,05)	ns
	200	21/59 (35,6)	31/60 (51,7)	0,52 (0,25; 1,08)	ns	-0,16 (-0,34; 0,02)	ns
Zapalenia spojówek*	300	8/120 (6,7)	5/120 (4,2)	1,64 (0,52; 5,17)	ns	0,03 (-0,03; 0,08)	ns
	200	5/59 (8,5)	3/60 (5,0)	1,76 (0,40; 7,72)	ns	0,03 (-0,06; 0,12)	ns
Infekcja skóry**	300 ^{^^^}	7/120 (5,8)	16/120 (13,3)	0,40 (0,16; 1,02)	ns	-0,07 (-0,15; -0,001)	p=0,047
	200	5/59 (8,5)	8/60 (13,3)	0,60 (0,18; 1,96)	ns	-0,05 (-0,16; 0,06)	ns
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	300	12/120 (10,0)	7/120 (5,8)	1,79 (0,68; 4,73)	ns	0,04 (-0,03; 0,11)	ns
	200	8/59 (13,6)	3/60 (5,0)	2,98 (0,75; 11,84)	ns	0,09 (-0,02; 0,19)	ns
Infekcje wirusowe opryszczki	300	2/120 (1,7)	6/120 (5,0)	0,32 (0,06; 1,63)	ns	-0,03 (-0,08; 0,01)	ns
	200	1/59 (1,7)	3/60 (5,0)	0,33 (0,03; 3,24)	ns	-0,03 (-0,10; 0,03)	ns

* włączając zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek, wirusowe zapalenie spojówek, atopowe zapalenie rogówki i spojówki

** włączając infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze

[^]NNH=8 (95%CI: 5; 37)

^{^^}NNH=12 (95%CI: 8; 41)

^{^^^}NNH=12 (95%CI: 7; 128)

^{^^^^}NNH=14 (95%CI: 7; 891)

Skróty: ns – nieistotne statystycznie, DUPI – dupilumab, PLC – placebo, mGKS – glikokortykosteroidy miejscowe, OR – iloraz szans, RD – różnica ryzyk

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

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

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526 i AD-1652. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Reakcje nadwrażliwości – jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu.
- Zakażenie robakami pasożytniczymi – pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej.
- Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki – podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim

u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (...).

- Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą – pacjenci stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.
- Szczepienia – żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała <15 kg. Dane nie są dostępne.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, URPLWMIpB oraz FDA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, które nie zostałyby uwzględnione w ChPL.

4.3. **Komentarz Agencji**

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w skojarzeniu z BSC w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat w porównaniu z BSC.

Analizę kliniczną oparto o wyniki jednego badania RCT LIBERTY AD PEDS, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z placebo, u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym z zastosowaniem leczenia miejscowego.


W ramach analizy klinicznej w ramieniu stosującym dupilumab uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup stosujących lek w dawkach 300 mg raz na 4 tygodnie i 200 mg co 2 tyg. (pacjenci z masą ciała ≥ 30 kg), co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dupixent.

Analiza wyników uzyskanych w dwóch subpopulacjach stosujących różne dawki wnioskowanego leku w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii we wszystkich ocenianych punktach końcowych, w tym wyższy odsetek pacjentów uzyskujących IGA=0 lub 1 oraz istotną statystycznie poprawę wyników w skali EASI, SCORAD, POEM, NRS, DFI, PROMIS i kwestionariuszu CDLQI w porównaniu z placebo stosowanym w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami. U pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi oraz mniejsze zużycie miejscowych kortykosteroidów o niskiej i umiarkowanej sile działania. Niemniej jedynie wyniki w zakresie skali POEM i NRS uzyskały istotność kliniczną.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu w połączeniu z mGKS w badaniu był zbliżony do stosowania PLC + mGKS. Nie odnotowano zgonów, a poważne zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały u pojedynczych pacjentów. W grupie dupilumabu w dawce 300 mg raportowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie astmy i infekcji skóry (różnica IS jedynie dla parametru bezwzględne), natomiast w przypadku dawki 200 mg rzadsze występowanie zaostrzeń atopowego zapalenia skóry i astmy (różnica IS jedynie dla parametru bezwzględne).

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej populacji chorych.

Głównym ograniczeniem AKL jest fakt, iż badanie LIBERTY AD PEDS zostało przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym,

 Ponadto badanie zostało przeprowadzone w stosunkowo niewielkiej grupie chorych, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie AZS.

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 (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 – 11 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Dupixent (DUPI) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*) porównano z placebo w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów). Ponadto wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań z perspektywy społecznej. W ramach niniejszego raportu odstąpiono od przedstawienia wyników oszacowań z tej perspektywy.

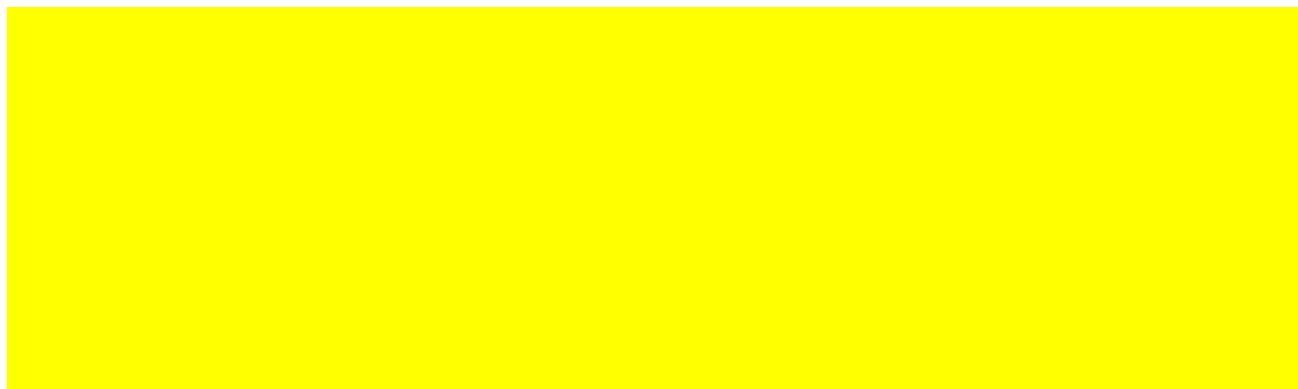
Horyzont czasowy

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

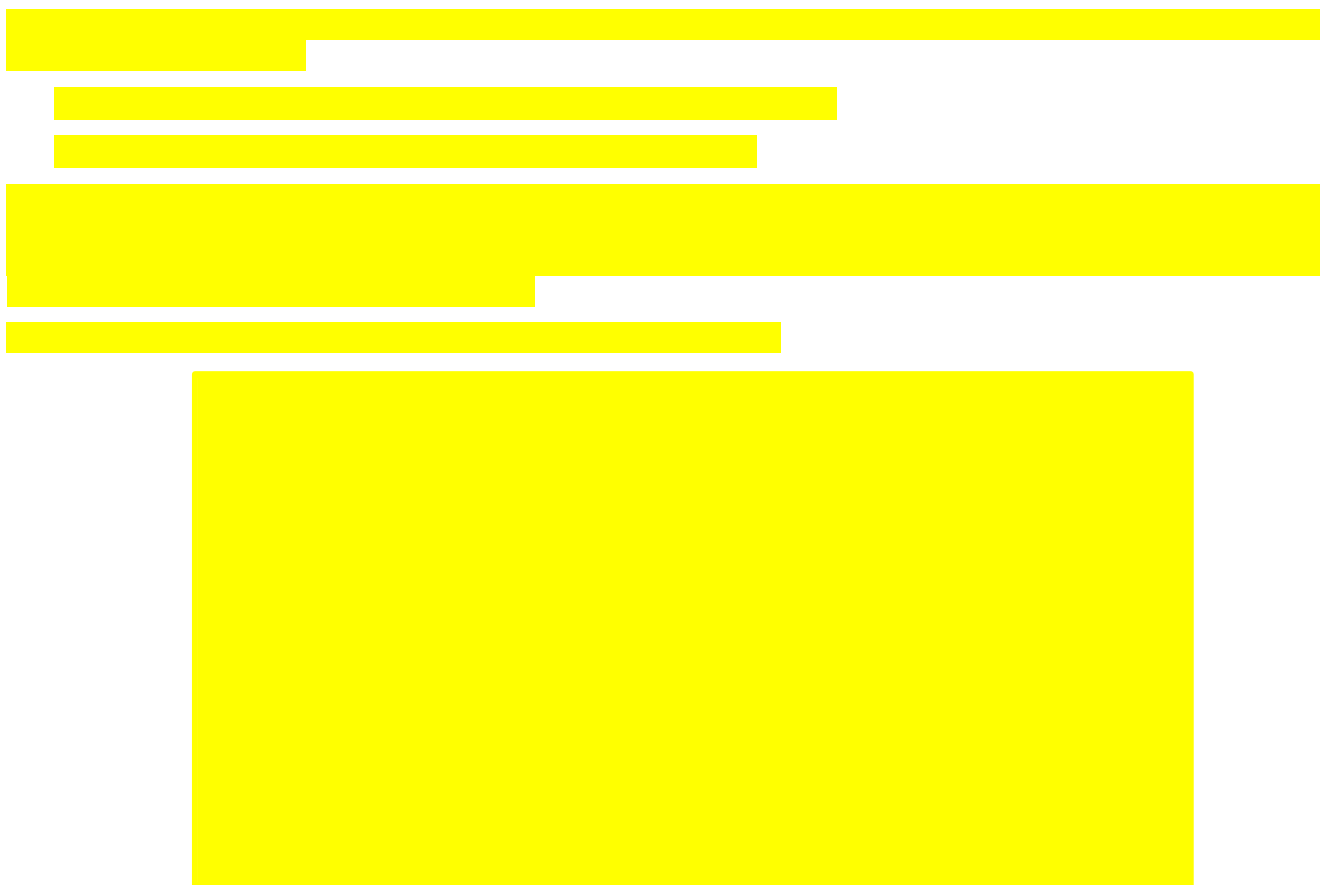
Model

Drzewo decyzyjne



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy – drzewo decyzyjne (źródło: AE wnioskodawcy)

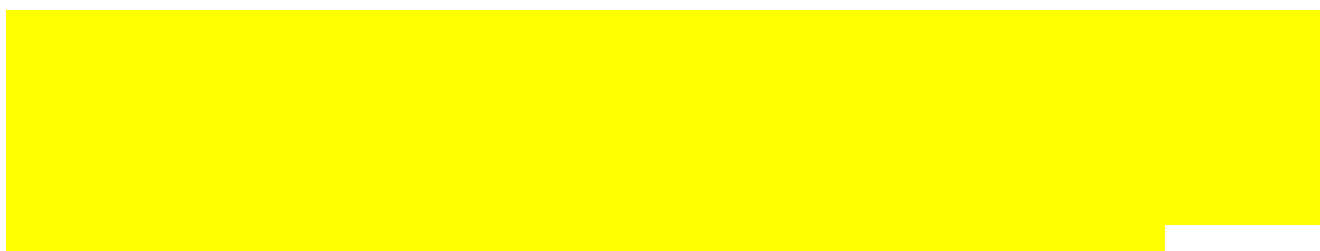
Model Markowa



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – model Markowa (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Bezpieczeństwo

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

Dyskontynuacja leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Śmiertelność

W analizie przyjęto, że chorzy z ciężką postacią AZS nie mają zwiększonego ryzyka zgonu.

Charakterystyka populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Uwzględnione koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe założenia dotyczące oszacowań i modelowania kosztów przyjętych w analizie zaprezentowano w rozdziale 7.6 AE wnioskodawcy.

Koszt interwencji wnioskowanej

[REDACTED]

Tabela 25. Koszty dupilumabu uwzględnione w analizie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]				
[Redacted]				

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

Ponadto wyniki randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD PEDS wskazują, że dodanie dupilumabu do BSC związane jest z istotną statystycznie redukcją objawów ocenianych za pomocą skal EASI, SCORAD, POEM i NRS w stosunku do wartości początkowych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Terapię produktem leczniczym Dupixent (DUPI) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC porównano z placebo w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	
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	Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10, str. 84-88 analizy ekonomicznej):

-

Komentarz analityków Agencji:

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

-

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10, str. 84-88 analizy ekonomicznej):

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji wewnętrznej modelu, jednak przeprowadzenie analizy wrażliwości, w której testowano różne scenariusze i warianty danych wejściowych, można uznać za element walidacji wewnętrznej. Ponadto w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 26 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu stosowanego w populacji dzieci w wieku 6-11 lat w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego w analizowanej populacji chorych. Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

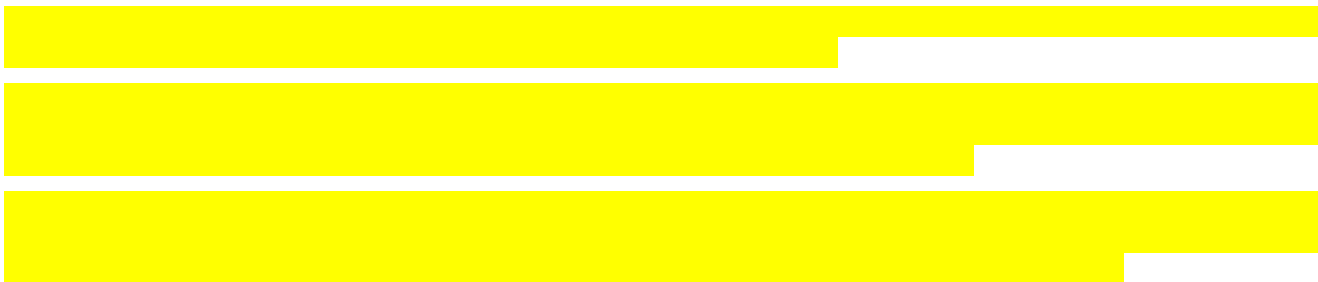
5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała [redacted]. Jednakże brak jest alternatywnych źródeł informacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 – 11 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Terapię produktem leczniczym Dupixent (DUPI) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*) porównano z placebo w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC. Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).



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 wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent (dupilumab, DUPI) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Perspektywa

W ramach analizy podstawowej analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez chorego (perspektywa wspólna, tj. NFZ oraz chorego) oraz kosztów pośrednich (perspektywa społeczna).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy [REDACTED]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Dupixent w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Dupixent będzie finansowana ze środków publicznych.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych i analizę scenariuszy, które zdaniem wnioskodawcy charakteryzują się największą niepewnością i mają największy wpływ na otrzymane wyniki.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącego programu lekowego B.124: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych o wskazanie do stosowania u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach istniejącej grupy limitowej „1230.0, Dupilumab”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią pacjenci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu ciężkim.

Rozpowszechnienie terapii

ponadto wnioskodawca wskazał na brak dostępu do danych epidemiologicznych w Polsce dla tak specyficznego wskazania pediatrycznego (jak i wielu innych), i z tego względu wykorzystanie danych epidemiologicznych do wyznaczenia populacji leczonej dupilumabem w kolejnych latach nie było możliwe.

Charakterystykę wejściową populacji opisano w niniejszym raporcie w ramach AE w rozdziale 5.1.2.

Koszty

Dawkowanie

W oparciu o ChPL Dupixent i projekt programu lekowego przyjęto, że dupilumab może być podawany pacjentom w wieku od 6 do 11 lat w dawce 300 mg w przypadku masy ciała >15 kg <60 kg oraz w dawce 600 mg w przypadku masy ciała ≥ 60 kg.

Założenia dotyczące charakterystyki wejściowej populacji opisano w niniejszym raporcie w ramach AE w rozdziale 5.1.2.

Inne założenia

Analizę wpływu na budżet oparto o wyniki modelowania ekonomicznego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

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

* zgodnie z dostępnym wnioskiem RDTL (nie wiadomo, czy chory ten jest wciąż leczony)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]


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

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	[REDACTED] Prof. Joanna Narbutt wskazała, że nie ma dostępnych <i>bardzo dokładnych danych epidemiologicznych</i> , a także, że <i>szacowana grupa chorych w pierwszych dwóch latach refundacji powinna wynosić około 150-200 pacjentów</i> . Co więcej w czasie prac nad raportem otrzymano dane NFZ za lata 2018-2021, zgodnie z którymi liczba pacjentów w wieku 6-12 lat z AZS hospitalizowanych w ramach JGP J39: Duże choroby dermatologiczne wyniosła 102 w 2018 r., 218 w 2019 r., 181 w 2020 r. i 148 pacjentów w 2021 r. (dane za rok 2021 dotyczą jedynie pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca). Powyższe dane mogłyby odpowiadać liczbie pacjentów z ciężkim przebiegiem atopowego zapalenia skóry. W związku z powyższym uzyskane przez analityków Agencji dane są zbliżone do oszacowanych przez wnioskodawcę.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Z uwagi na fakt, iż komparatorem dla wnioskowanej terapii jest placebo (w dodaniu do BSC) po wprowadzeniu leku do refundacji wnioskodawca nie zakłada znaczących zmian w rynku względem innych terapii. 
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca we wszystkich analizach zakłada spójnie, że terapia lekiem Dupixent będzie terapią dodaną do obecnie stosowanych terapii tj. BSC, natomiast jako komparator wybrano placebo w dodaniu do obecnie stosowanych terapii czyli BSC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak jest danych umożliwiających oszacowanie wielkości aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji na podstawie danych w przedłożonym modelu, zadeklarowana liczba opakowań leku we wnioskach jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania pacjentów.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy



Komentarz analityków Agencji

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się z dużą niepewnością. Nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów w wieku 6-11 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry. Z uwagi na brak dowodów w postaci danych epidemiologicznych nie można zweryfikować [redacted] liczebności pacjentów. Analitycy Agencji w czasie prac nad raportem otrzymali opinię od Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii prof. Joanny Narbutt, która potwierdziła, iż nie ma dostępnych bardzo dokładnych danych epidemiologicznych, a także, że szacowana grupa chorych w pierwszych dwóch latach refundacji powinna wynosić około 150-200 pacjentów. Ponadto w czasie prac nad raportem otrzymano również dane NFZ za lata 2018-2021, zgodnie z którymi liczba pacjentów w wieku 6-12 lat z AZS hospitalizowanych w ramach JGP J39: Duże choroby dermatologiczne wyniosła 102 w 2018 r., 218 w 2019 r., 181 w 2020 r. i 148 pacjentów w 2021 r. (dane za rok 2021 dotyczą jedynie pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca). Powyższe dane mogłyby odpowiadać liczbie pacjentów z ciężkim przebiegiem atopowego zapalenia skóry. Powyższa opinia eksperta, a także dane NFZ są zbliżone do wartości oszacowanych przez wnioskodawcę.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W celu oszacowania populacji pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim wnioskodawca [redacted], przyjmując podobne odsetki osób z ciężkim nasileniem choroby w populacji pediatrycznej jak w populacji dorosłych chorych. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali przyjętego w ramach analiz odsetka osób z ciężkim nasileniem AZS [redacted]. Jednakże należy również wskazać, że atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych, ponadto zgodnie z opinią prof. Joanny Narbutt „*atopowe zapalenie skóry jest chorobą, która zwykle rozpoczyna się do 5 r.ż. W populacji dziecięcej jest więc więcej przypadków atopowego zapalenia skóry niż u pacjentów dorosłych, niemniej zdecydowana duża część pacjentów ma postać łagodną i nie wymaga leczenia ogólnego.*”
- Ponadto należy wskazać, iż oszacowania kosztów w AWB oparto na wynikach AE wnioskodawcy, zatem wszystkie ograniczenia dotyczące szacowania kosztów leczenia wnioskowanym lekiem zidentyfikowane w AE dotyczą również AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. [redacted]

[Redacted text block]

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

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

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zdaniem analityków Agencji istnieje niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, jednak ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent w ramach programu lekowego z perspektywy NFZ nastąpi [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent w ramach programu lekowego, nastąpi [REDACTED]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej, ponieważ nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów w wieku 6-11 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry. Z uwagi na brak dowodów w postaci danych epidemiologicznych nie można zweryfikować przyjętych [REDACTED] odsetków pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

W ramach opinii udzielonej na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji prof. dr hab. Joanna Narbutt nie zgłosiła uwag do przedstawionego projektu programu lekowego, niemniej w ramach konsultacji prowadzonych przez MZ wyraziła prośbę o wykreślenie z treści programu lekowego zapisu: „*Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.*”, jednocześnie zwracając się z prośbą o pozostawienie zapisu: „*Dawkowanie dupilumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego*”.

Zgodność z ChPL

W porównaniu zapisów programu lekowego z ChPL Dupixent nie zidentyfikowano niezgodności.

Uwagi analityków Agencji

Zdaniem analityków Agencji zapisy proponowanego programu lekowego są zgodne z obowiązującą ChPL i analizowanym wskazaniem. Analitycy nie zgłaszają uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)” u dzieci w wieku 6-11 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.05.2022 r. Zastosowano słowa kluczowe: Dupixent, dupilumabum.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania leku Dupixent w populacji chorych z atopowym zapaleniem skóry (AZS) w wieku od 6 do 11 lat: pozytywną rekomendację HAS 2021, w której podkreśla się, iż wykazano wyższość wnioskowanej terapii nad placebo w analizowanej populacji pacjentów w dwóch pierwszorzędowych punktach końcowych, pozytywną rekomendację G-BA 2021 oraz pozytywną rekomendację AWMSG 2021.

Ponadto, podczas wyszukiwania na kanadyjskiej stronie CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) odnaleziono informację dotyczącą toczącego się postępowania w zakresie wydania rekomendacji dla leku Dupixent (dupilumab) w leczeniu pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy terapie te nie są zalecane. Dupixent można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich. Natomiast irlandzka organizacja NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics Ireland) nie zaleca rozpatrywania refundacji leku Dupixent w ciężkim atopowym zapaleniu skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, kwalifikujących się do leczenia systemowego przy zaproponowanej cenie. Nie zaleca się również przeprowadzania oceny HTA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku Dupixent we wskazaniu obejmującym AZS dzieci w wieku od 6 do 11 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2021 (Walia)	Leczenie pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry w wieku od 6 do 11 lat	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab (Dupixent) jest zarejestrowany do leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia systemowego (od 14 sierpnia 2020 r.). • Stosowanie dupilumabu (Dupixent) jest ograniczone do leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia systemowego, w przypadku gdy inne terapie systemowe nie są wskazane. • Nie rekomenduje się stosowania dupilumabu (Dupixent) poza wskazaną subpopulacją. • Rekomendacja ma zastosowanie tylko w sytuacji, gdy stosowany jest zatwierdzony System Dostępu Pacjenta (PAS, ang. Patient Access Scheme) lub gdy zaproponowana cena jest równa lub niższa od ceny PAS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2021 (Francja)</p>	<p>Leczenie pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry w wieku od 6 do 11 lat</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Pozytywna rekomendacja dotycząca refundacji leku w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do terapii systemowej.</p> <p>U dzieci w wieku od 6 do 11 lat Dupixent (dupilumab) jest lekiem drugiej linii leczenia, który należy zarezerwować do leczenia ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry po niepowodzeniu miejscowego leczenia kortykosteroidami.</p> <p>Zalecany poziom refundacji: 65%.</p> <p>Pomimo niepewności co do utrzymania skuteczności powyżej 16 tygodni i długoterminowego profilu bezpieczeństwa (średnia ekspozycja 49 tygodni, okres obserwacji 2 lata), wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotną wyższość dupilumabu w porównaniu z placebo u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry wymagającym leczenia ogólnoustrojowego w odniesieniu do dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych po 16 tygodniach leczenia, tj. odsetka odpowiedzi IGA = 0 lub 1 oraz odsetek odpowiedzi EASI 75, • statystycznie istotną klinicznie poprawę jakości życia (drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo w 16. tygodniu, • znaczną potrzebę medyczną ze względu na brak zwalidowanych alternatyw w postępowaniu z dziećmi wymagającymi leczenia systemowego. <p>Podobnie jak u dorosłych i młodzieży dupilumab zapewnia umiarkowaną klinicznie skuteczność (CAV III) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, kwalifikujących się do leczenia systemowego.</p>
<p>G-BA 2021 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry w wieku od 6 do 11 lat</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Dupixent został zatwierdzony w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia systemowego.</p> <p>Wnioski ze stosowania dupilumabu u pacjentów w wieku od 18 do 40 lat (badanie CHRONOS), wykorzystano do oceny dodatkowej korzyści z jego zastosowania w grupie pacjentów od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.</p> <p>Dostępne są wyniki badań dla dupilumabu+mGKS w porównaniu z placebo+mGKS dotyczące śmiertelności, zachorowalności, jakości życia i skutków ubocznych ich stosowania (do 52 tygodnia trwania badania nie zanotowano żadnych zgonów). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy dupilumabem+mGKS, a placebo+mGKS w zakresie punktów końcowych (pojawiania się świądu i zaburzeń snu, jakości życia).</p> <p>W zakresie profilu bezpieczeństwa istnieją skutki uboczne leczenia dupilumabem związane z zaburzeniami oka, które nie zostały jednak przedstawione w uzupełnieniu badania AD-1652.</p> <p>Korzyści ze stosowania dupilumabu w zakresie zachorowalności i jakości życia przeważają nad skutkami ubocznymi.</p>

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, PAS –ang. Patient Access Scheme, mGKS – miejscowe kortykosteroidy

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18 marca 2022 r., znak PLR.4500.214.2022.13.RBO i PLR.4500.215.2022.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 18.03.2022 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”. Proponowana cena zbytu netto dla leku [redacted] [redacted] wnioskowanych prezentacji leku Dupixent. Wnioskodawca wnioskuje o dołączenie poszczególnych prezentacji leku Dupixent do istniejącej grupy limitowej 1230,0.

W 2020 roku produkt leczniczy Dupixent był przedmiotem oceny AOTMiT dwukrotnie:

- w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” w populacji pacjentów dorosłych, otrzymując pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i stanowisko Rady Przejrzystości,
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, w populacji leczonej dotychczas miejscowo glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym: cyklosporyną A, metotreksatem oraz doustnymi glikokortykosteroidami (Encorton, Metypred) otrzymując pozytywną ocenę zarówno Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości.

W 2021 roku Dupixent otrzymał pozytywną rekomendację w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat”.

Problem zdrowotny

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

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Nie istnieją również rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry dot. populacji Polski. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii obrał placebo w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagające (BSC) z uwagi na fakt, iż brak jest refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6–11 lat. Należy podkreślić, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ jest on terapią typu add-on tj. dodawaną do BSC, na co wskazuje ChPL. Leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany, a nie technologię opcjonalną. Dupilumab w tej grupie chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną.

Ankietowana przez Agencję ekspert prof. Joanna Nabutt wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wymieniła stosowanie emolientów, miejscowych i doustnych glikokortykosteroidów, miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, cyklosporyny, metotreksatu oraz w szczególnych przypadkach azatiopryny lub mekofenolanu mofetylu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną oparto o wyniki jednego badania RCT LIBERTY AD PEDS, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) w porównaniu z placebo w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS), u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym z zastosowaniem leczenia miejscowego.

W ramach analizy klinicznej, spośród ramion stosujących dupilumab uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup stosujących lek w dawkach 300 mg raz na 4 tygodnie i 200 mg co 2 tyg. (pacjenci z masą ciała ≥ 30 kg), co jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dupixent.

Analiza skuteczności

Analiza wyników uzyskanych w dwóch subpopulacjach stosujących różne dawki wnioskowanego leku w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii w porównaniu z PLC + mGKS we wszystkich ocenianych punktach końcowych.

W analizie przeprowadzonej dla dawki dupilumabu wynoszącej 300 mg Q4W wykazano m.in.:

- 3,8 krotnie wyższą szansę uzyskania wyniku IGA=0 lub 1;
- prawie 6,3-krotnie większą szansę uzyskania 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI;
- o 8,3 punktu większą średnią redukcję punktacji w skali POEM;
- prawie 7,4 razy większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 4 -punktowej poprawy w skali NRS;
- o 18,8% większą redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi;
- o 4,20 punktu wyższą średnią redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI.

W analizie przeprowadzonej dla dawki dupilumabu wynoszącej 200 mg Q2W wykazano m.in.:

- prawie 6-krotnie wyższą szansę uzyskania wyniku IGA=0 lub 1;
- ponad 8,4-krotnie większą szansę na uzyskanie 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI;
- o 8,9 punktu większą średnią redukcję nasilenia choroby wg skali POEM;
- ponad 10,7-krotnie większą szansę uzyskania przez pacjentów ≥ 4 -punktowej poprawy w skali NRS;
- o 18,6% większą redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi;
- o 4,2 punktu wyższą średnią redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI.

U pacjentów stosujących dupilumab w dawce 300 mg Q4W zaobserwowano również istotnie statystycznie mniejsze zużycie miejscowych kortykosteroidów o niskiej i umiarkowanej sile działania. Niemniej jedynie wyniki w zakresie skali POEM i NRS uzyskały istotność kliniczną.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu nie odnotowano zgonów. Jednocześnie w przypadku zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu w dawce 300 mg Q4W i 200 mg Q4W + mGKS z placebo + mGKS. W grupie dupilumabu w dawce 300 mg zaraportowano natomiast istotnie statystycznie rzadsze występowanie astmy i infekcji skóry (różnica IS jedynie dla parametru bezwzględne), natomiast w przypadku dawki 200 mg rzadsze występowanie zaostrzeń atopowego zapalenia skóry i astmy (różnica IS jedynie dla parametru bezwzględne).

Głównym ograniczeniem AKL jest fakt, iż badanie LIBERTY AD PEDS zostało przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym,

Ponadto badanie zostało przeprowadzone w stosunkowo niewielkiej grupie chorych, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie AZS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Terapię produktem leczniczym Dupixent (DUPI) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*) porównano z placebo w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą BSC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy w wariantcie podstawowym przewidywana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w I roku wyniesie [redacted], natomiast w II roku [redacted]. Uwzględniając powyższą liczbę chorych i zakładając pozytywną decyzję o refundacji terapii lekiem Dupixent, wydatki NFZ [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji [redacted], oraz [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji [redacted].

Z kolei z perspektywy wspólnej [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji. Natomiast [redacted] z perspektywy wspólnej [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W porównaniu zapisów programu lekowego z ChPL Dupixent nie zidentyfikowano niezgodności. Ekspert nie zgłosiła uwag do proponowanego programu lekowego w ramach opinii udzielonej w odpowiedzi na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, natomiast w ramach konsultacji prowadzonych przez MZ wyraziła prośbę o wykreślenie z treści programu lekowego zapisu: „Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną

na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.”, jednocześnie zwracając się z prośbą o pozostawienie zapisu: "Dawkowanie dupilumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego".

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania leku Dupixent w populacji chorych z AZS w wieku od 6 do 11 lat. W pozytywnej rekomendacji HAS 2021 wskazano, iż Dupixent jest lekiem drugiej linii leczenia, który należy zarezerwować do leczenia ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry po niepowodzeniu miejscowego leczenia kortykosteroidami. Odnaleziono także pozytywną rekomendację niemiecką G-BA 2021, w której Dupixent został zatwierdzony w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia systemowego. Autorzy wytycznych wskazują na niewymierne dodatkowe korzyści związane ze stosowaniem dupilumabu we wnioskowanej grupie wiekowej. W pozytywnej rekomendacji AWMSG 2021 w uzasadnieniu wskazuje się, iż stosowanie leku Dupixent jest ograniczone do leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia systemowego w przypadku gdy inne terapie systemowe nie są wskazane. Nie zaleca się stosowania leku w innych subpopulacjach. Ponadto zaznacza się, że rekomendacja ma zastosowania jedynie przy zastosowaniu Systemu Dostępu Pacjenta (PAS) lub gdy zaproponowana cena jest równa lub niższa od ceny PAS.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
W ramach analizy klinicznej		
1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne nie pochodzące z analizy klinicznej, w związku z powyższym zasadnym wydaje się skrótove przedstawienie założeń i wyników niżej wymienionych badań: SOLO, EpiCARE, CAFE, CHRONOS oraz Ara 2011, wykorzystanych w analizie ekonomicznej.	TAK	Uzupełniono
2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędne zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej w rozdziale 5.2.3.2 w tabeli 48 zidentyfikowano niezgodność pomiędzy wynikami w tabeli, a wykresem forest plot. Proszę o korektę danych.	TAK	Poprawiono
W ramach analizy ekonomicznej		
3. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – MEDLINE (Pubmed). Konieczne jest powtórzenie wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.	TAK	Uzupełniono.
4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W deterministycznej analizie wrażliwości pominięto wariant zakładający brak dodatkowych kosztów z perspektywy pacjenta związanych z wizytami ambulatoryjnymi i dodatkowym leczeniem. Ponadto w analizie probabilistycznej nie uwzględniono niepewności związanej z danymi kosztowymi. Powyższe wymaga uzupełnień.	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy wpływu na budżet		
5. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca liczebność populacji oszacował na podstawie opinii ekspertów. W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia w oszacowaniach również wariantu uwzględniającego	TAK	Przedstawiono wyjaśnienie

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
<p>liczebność populacji docelowej oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych jako wariantu podstawowego.</p> <p>Jednocześnie, biorąc pod uwagę fakt, iż choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia u 40–80% chorych, u 60–90% do 15. roku życia, oszacowania dokonane w analizie wpływu na budżet, uwzględniające odsetek pacjentów z ciężką postacią AZS na podstawie badania ECONOMEDICA AZS (populacja osób dorosłych) wydają się niewiarygodne. W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia w ramach analizy wrażliwości wariantu, uwzględniającego wyższy odsetek pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim.</p>		
W ramach wskazania źródeł		
<p>6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć opinie oraz podać dane osobowe ankietowanych osób.</p>	TAK	Uzupełniono dokumentację

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak niezgodności

Analiza kliniczna:

- Brak niezgodności

Analiza ekonomiczna:

[Redacted]

- Wnioskodawca nie przedstawił raportu z walidacji wewnętrznej modelu, jednak przeprowadzenie analizy wrażliwości, w której testowano różne scenariusze i warianty danych wejściowych, można uznać za element walidacji wewnętrznej.
- W ramach walidacji zewnętrznej modelu nie odnaleziono publikacji dotyczących użyteczności stanu zdrowia w analizowanej populacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

[Redacted]

Analiza wpływu na budżet:

[Redacted]

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Paller 2020	Paller, A. S., E. C. Siegfried, et al. (2020). "Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 2020 Nov;83(5):1282-1293.
Kamal 2021	Kamal M.A., Kovalenko P., Kosloski M.P., Srinivasan K., Zhang Y., Rajadhyaksha M., Lai C.-H., Kanamaluru V., Xu C., Sun X., Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Shumel B., Bansal A., Al-Huniti N., Davis J.D. The Posology of dupilumab in Pediatric Patients With atopic dermatitis. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2021;110(5): 1318-1328.
Paller 2021	Paller A.S., Wollenberg A., Siegfried E., Thaçi D., Cork M.J., Arkwright P.D., Gooderham M., Sun X., O'Malley J.T., Khokhar F.A., Vakil J., Bansal A., Rosner K., Shumel B., Levit N.A. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. [In Process] <i>Pediatric Drugs</i> 2021 23:5 (515-527).
Simpson 2021_1	Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Thaci D., Wollenberg A., Cork M.J., Marcoux D., Huang R., Chen Z., Rossi A.B., Shumel B., Sierka D., Bansal A. Dupilumab Demonstrates Rapid and Consistent Improvement in Extent and Signs of atopic dermatitis Across All Anatomical Regions in Pediatric Patients 6 years of Age and Older. <i>Dermatology and Therapy</i> 2021;11(5): 1643-1656.
Simpson 2021_2	Simpson EL, Bruin-Weller M, Bansal A, et al. Definition of Clinically Meaningful Within-Patient Changes in POEM and CDLQI in Children 6 to 11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2021 Aug;11(4):1415-1422. doi: 10.1007/s13555-021-00543-7. Epub 2021 May 27.
Cork 2021_P006	Cork M.J., Thaci D., Eichenfield L., Arkwright P.D., Chen Z., Delevry D., O'Malley J.T., Bansal A. Long-term efficacy and safety of dupilumab in a phase 3, open-label extension trial in children with uncontrolled, moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Pediatric Dermatology</i> 2021 38:SUPPL 1 (14);P006.
Cork 2021_26880	Cork M.J., Thaci D., Eichenfield L., et al. Long-term efficacy and safety data for dupilumab in a phase 3, open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE) in patients aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis (AD). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021 85:3 Supplement (AB120-);26880.*
Cork 2021	Cork M.J., Thaçi D., Eichenfield L.F., Arkwright P.D., Chen Z., Prescilla R., Delevry D., O'Malley J.T., Bansal A. Long-term efficacy and safety of dupilumab in a phase 3 open-label extension trial (liberty ad ped-ole) in patients aged ≥ 6 to <12 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2021 101:SUPPL 221 (60-).
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
APJAI 2021	Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis, <i>Asian Pac J Allergy Immunol</i> 2021;39:145-155 Źródło: http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/09/4_AP-010221-1050-No-Supplement.pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]
AWMSG 2021	Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, <i>Circulation</i> . 2020;142:e265–e286. Źródło: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920 [data dostępu: 28.03.2022 r.]
CADTH	Źródło: https://www.cadth.ca/dupilumab-2 [data dostępu: 28.03.2022 r.]
EAACI 2020	EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis <i>Allergy</i> . 2021;76:988–1009. Źródło: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14690 [data dostępu: 28.03.2022 r.]
ETFAD/EADV 2020	ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, <i>JEADV</i> 2020,34,2717–2744 Źródło: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16892 [data dostępu: 28.03.2022 r.]
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL) Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Dupilumab (New Therapeutic Indication: Atopic dermatitis, 6 to 11 years of age) Źródło: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4909/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_EN.pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]
HAS 2021	DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique sévère enfant, Opinions on drugs - Posted on Apr 30 2021 Źródło: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262655/en/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-enfant [data dostępu: 28.03.2022 r.]
KADA 2021	Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis

	<p>Źródło: https://anndermatol.org/pdf/10.5021/ad.2021.33.6.497 [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p> <p>Dupilumab (Dupixent®) for severe atopic dermatitis in children 6 to 11 years old. HTA ID: 21035</p>
NCPE	<p>Źródło: https://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent-for-severe-atopic-dermatitis-in-children-6-to-11-years-old-hta-id-21035/ [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
NICE 2007	<p>Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management</p> <p>Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/cg57 [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
NICE 2013	<p>Atopic eczema in under 12s</p> <p>Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/qs44 [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
PTD/PTA/PTP/ PTMR 2019	<p>Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy <i>Dermatology Review</i> 2019/4, 106, 354–371</p> <p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247067/pdf/PDIA-37-93423.pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
PTD/PTA/PTP/ PTMR 2020	<p>Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods <i>Dermatology Review</i> 2019/5, 106, 475–485</p> <p>Źródło: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7262801&blobtype=pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p> <p>Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine <i>Advances in Dermatology and Allergology</i> 5, October/2020, XXXVII (5): 617–624</p> <p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675073/pdf/PDIA-37-42306.pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
SIDeMaST/ AAIITO/ ADOI/ SIDAPA/ SIAAIC 2022	<p>Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), <i>Italian Journal of Dermatology and Venereology</i> 2022 February;157(1):1-12</p> <p>Źródło: https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/U3pobjVXMWw2OFBuVzNwOUVsTzIWVUJhxeUtkM2hLTkRZTUNELzmxQW1nbXJDUIFrOHRsN0YyOGZ3eXBjc00vUw%253D%253D/R23Y2022N01A0001.pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
Pozostałe publikacje	
Ara 2011	<p>Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. <i>Value Health</i>. 2011;14(4):539-45.</p>
AWA 2016	<p>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.</p>
CAFE	<p>de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C.H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)*, <i>British Journal of Dermatology</i>, 2018, 178, pp 1083–1101.</p>
CHRONOS	<p>Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i>, 2017, 389 (10086): 2287-2303.</p>
ChPL Dupixent	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 24.04.2022 r.]</p>
Nowicki 2019a	<p>Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods <i>Dermatology Review</i> 2019/5, 106, 475–485</p> <p>Źródło: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7262801&blobtype=pdf [data dostępu: 28.03.2022 r.]</p>
Obwieszczenie MZ	<p>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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [data dostępu: 06.05.2022 r.]</p>
Opinia Agencji nr 91/2020	<p>Rekomendacja nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

<p>Opinia RP nr 193/2020</p>	<p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/REK/21_08_2020_opinia_RDTL_nr_91_Dupixent.pdf [data dostępu: 27.04.2022 r.]</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0)</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/ORP/U_33_253_17082020_o_193_Dupixent_dupilumab.pdf [data dostępu 27.04.2022 r.]</p>
<p>Raport OT.4331.11.2020</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”, analiza weryfikacyjna, OT.4331.11.2020, data ukończenia 23 lipca 2020 r.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%2020.07.24_bip.pdf [data dostępu: 27.04.2022 r.]</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 99/2021</p>	<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 4 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie [redacted] postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/REK/2021_08_04_BP_Rekomendacja_nr_9_2021_Dupixent_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu 27.04.2022 r.]</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 47/2020</p>	<p>Rekomendacja nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/REK/RP_47_2020_Dupixent.pdf [data dostępu: 27.04.2022 r.]</p>
<p>Stanowisko RP nr 99/2021</p>	<p>Stanowisko Rady /Przejrzystości nr 99/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 r. w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/SRP/U_33_212_02082021_s_99_Dupixent_dupilumabum_AZS_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [data dostępu 27.04.2022 r.]</p>
<p>Stanowisko RP nr 47/2020</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/SRP/U_31_237_05082020_s_47_Dupixent_dupilumabum.pdf [data dostępu: 27.04.2022 r.]</p>
<p>Rozporządzenie MZ</p>	<p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.</p>

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] – Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, HealthQuest, Warszawa 2022
- Zał. 2. [REDACTED] – Analiza kliniczna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, HealthQuest, Warszawa 2022
- Zał. 3. [REDACTED] – Analiza ekonomiczna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, HealthQuest, Warszawa 2022
- Zał. 4. [REDACTED] – Analiza wpływu na budżet dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, HealthQuest, Warszawa 2022
- Zał. 5. [REDACTED] – Analiza racjonalizacyjna dla leku Dupixent® (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 -11 lat, HealthQuest, Warszawa 2022
- Zał. 6. [REDACTED] – Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań dla leku Dupixent zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.19.2022.OZ.5., HealthQuest, Warszawa 2022