



Tralokinumab (Adtralza[®]) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
2 Cel analizy	14
3 Metodyka.....	16
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	17
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	18
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	18
3.5 Metody syntezy danych	19
3.6 Metody porównania pośredniego	21
3.6.1 Przyjęte założenia	21
3.6.2 Analiza wrażliwości.....	22
3.6.3 Zmienne modelu	23
4 Wyniki	24
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	24
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	29
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	31
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	31
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	33
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	36
4.2.1.4 Opis populacji	40
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	42
4.3 Heterogeniczność badań	46
4.3.1 Badania tralokinumabu	46
4.3.2 Badania włączone do MAIC	48
4.4 Analiza skuteczności - porównanie bezpośrednie.....	55
4.4.1.1 Odsetek pacjentów z IGA 0/1	55
4.4.1.2 Odsetek pacjentów z EASI 75.....	56
4.4.1.3 Odsetek pacjentów z EASI 50.....	58
4.4.1.4 Odsetek pacjentów z EASI 90.....	59
4.4.1.5 Co najmniej 4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS	60
4.4.1.6 Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI	62
4.4.1.7 Zmiana wyniku SCORAD	62
4.4.1.8 Zmiana wyniku EASI.....	63
4.4.1.9 Zmiana wyniku POEM.....	64

4.4.1.10	Zmiana nasilenia świądu w skali NRS.....	65
4.4.1.11	Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS	66
4.4.1.12	Zmiana wyniku DLQI	66
4.5	Długoterminowa analiza skuteczności	67
4.5.1	Odsetek pacjentów z IGA 0/1 i EASI 75	68
4.5.2	Odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90	68
4.5.3	Zmiana wyniku DLQI.....	69
4.6	Analiza bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie.....	70
4.6.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	70
4.6.1.2	Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	71
4.6.1.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	71
4.6.1.4	Zakażenia i zarażenia	71
4.6.1.5	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	72
4.6.1.6	Zaburzenia oczu.....	73
4.6.1.7	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	74
4.6.1.8	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	75
4.6.1.9	Zaburzenia naczyniowe	75
4.6.1.10	Zmiany nowotworowe	75
4.7	Wyniki analizy MAIC.....	77
4.7.1	Skuteczność.....	77
4.7.2	Bezpieczeństwo	78
4.7.3	Analiza wrażliwości.....	78
4.7.3.1	Skuteczność.....	79
4.7.3.2	Bezpieczeństwo	80
4.8	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	82
5	Ograniczenia	84
5.1	Porównanie bezpośrednie	84
5.2	Analiza MAIC	86
6	Dyskusja.....	89
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	89
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	91
6.2.1	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie.....	91
6.2.2	Długoterminowa analiza skuteczności	93
6.2.3	Wyniki analizy MAIC	93
6.3	Wyniki innych analiz	99
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	99
6.3.2	Jednoramienne badanie przedłużone	99
7	Wnioski	103

8	Aneks	104
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących tralokinumabu	104
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dupilumabu	106
8.3	Skala AMSTAR	108
8.4	Kryteria Cook’a	110
8.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	111
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu	113
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu	114
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu	116
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu	117
8.10	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dupilumabu	119
8.11	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dupilumabu	119
8.12	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	121
8.12.1	Skala DLQI	121
8.12.2	Skala EASI	124
8.12.3	Skala HADS	126
8.12.4	Skala IGA	127
8.12.5	Skala NRS	128
8.12.6	Skala POEM	129
8.12.7	Skala SCORAD	132
8.13	Przegląd systematyczny badań klinicznych dupilumabu	134
8.13.1	Metodyka	134
8.13.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	134
8.13.3	Metodologia badań dupilumabu włączonych do analizy	136
8.13.4	Wiarygodność zakwalifikowanych badań	138
8.13.5	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach	140
8.13.6	Opis populacji	141
8.13.7	Opis punktów końcowych	143
8.13.8	Skuteczność dupilumabu w porównaniu z BSC	145
8.13.8.1	Dychotomiczne punkty końcowe	145
8.13.8.2	Ciągłe punkty końcowe	148
8.13.9	Bezpieczeństwo dupilumabu w porównaniu z BSC	150
8.14	Szczegółowa metodologia analizy MAIC	155
8.15	Uzasadnienie wybranego podejścia MAIC i analiz wrażliwości	156
8.16	Dane do MAIC	157
8.17	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	162
	Spis rycin	163
	Spis tabel	166
	Bibliografia	169

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZS	Atopowe zapalenie skóry
b.d.	Brak danych
BSA	Powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe (ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CsA	Cyklosporyna A
DLQI	Skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DUPI	Dupilumab
EASI	Skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HADS	Skala określająca poziom lęku i depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IGA	Ogólna ocena badacza (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	Numeryczna skala oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLC	Placebo
POEM	Ocena egzemii przez pacjenta lub opiekuna (ang. <i>Patient Oriented Eczema Measure</i>)
PYE	Pacjento-lata ekspozycji (ang. <i>patient-years of exposure</i>)
Q2W	Co dwa tygodnie
Q4W	Co cztery tygodnie
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>relative risk</i>)
SCORAD	Skala punktacji atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis Index</i>)
SUCRA	Analiza klasyfikująca SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)
TRA	Tralokinumab

Streszczenie

Tło kliniczne

Atopowe zapalenie skóry (AZS, ang. *atopic dermatitis*) to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, charakteryzująca się występowaniem typowych zmian - zaczerwień, grudek, pęcherzyków, czasem sączących się ranek, które z czasem mogą zmienić się w suchą, pogrubiałą skórę. Zmianom towarzyszy nasilony świąd. Choroba ma złożoną i nie do końca znaną etiologię. Do rozwoju AZS dochodzi na skutek współdziałania czynników genetycznych, środowiskowych, uszkodzenia bariery skórnej i zaburzeń układu immunologicznego. Choroba zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd znacznie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, a także mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. W ponad 60% przypadków zachorowań występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Z racji tego, że atopowe zapalenie skóry jest chorobą nawrotową i przewlekłą, głównym celem leczenia jest kontrola objawów chorobowych, zapobieganie jej zaostrzeniom oraz poprawa jakości życia chorego.

Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13R α 1/IL-4R α . IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2. Wnioskowane wskazanie refundacyjne tralokinumabu (Adtralza®) jest [REDAKTOWANE] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów [REDAKTOWANE]. Komparator stanowić będzie: dupilumab [REDAKTOWANE] oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*) [REDAKTOWANE].

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu i dupilumabu w leczeniu AZS [REDAKTOWANE] w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 2 randomizowane badania kliniczne tralokinumabu stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami

(mGKS) w porównaniu z BSC, rozumiane jako przyjmowanie leczenia mGKS w monoterapii (ECZTRA-3 i ECZTRA-7) oraz 1 randomizowane badanie dupilumabu w skojarzeniu z mGKS w porównaniu do placebo z mGKS (CAFE). Badania obejmowały pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. W większości analizowana populacja badań leczona była uprzednio cyklosporyną lub wykazała nietolerancję czy przeciwwskazania do jej stosowania.

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem [redacted] przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji). Analiza obejmowała wyniki badań tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE.

Po dokładnym przeanalizowaniu heterogeniczności badań tralokinumabu i dupilumabu [redacted] tj. ECZTRA-7 i CAFE odstąpiono od przeprowadzenia uproszczonego porównania pośredniego metodą Buchera (1997). Badanie ECZTRA-7 i CAFE istotnie różniły się między sobą pod względem metodologicznym oraz klinicznym.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z BSC (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym oceniono w badaniach ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Pacjenci otrzymywali tralokinumab w dawce 300 mg (po dawce początkowej wynoszącej 600 mg) do 16. i 26. tygodnia, odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Pacjenci z obu grup tj. z grupy tralokinumabu i grupy kontrolnej byli w miarę potrzeby jednocześnie leczeni miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami podawanymi na czynne zmiany chorobowe. Wszystkich pacjentów poinstruowano, aby stosowali emolienty dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) co najmniej 14 dni przed randomizacją i przez cały okres trwania badania.

Badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7 obejmowały dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 53,2% i 49,8% odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4). Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych według skali EASI była wyższa w badaniu ECZTRA-7, w którym mediana wynosiła 28,6 i 29,1 punktów, odpowiednio dla grupy z tralokinumabem i placebo, w porównaniu do odpowiednio 24,7 i 26,5 punktów. Różnice te wynikają z kryteriów włączenia do obu badań, które w zakresie EASI różniły się między sobą tj. kryterium włączenia był wynik EASI ≥ 16 i ≥ 20 , odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Wcześniejszemu leczeniu cyklosporyną poddanych zostało 31,1% i 74,7% pacjentów odpowiednio z badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Różnica w zakresie stosowania uprzednio cyklosporyny w obu badaniach wynika z kryteriów włączenia przyjętych w badaniu ECZTRA-7, według których kwalifikowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania (w badaniu ECZTRA-3 brak w kryteriach kwalifikacji informacji odnośnie statusu leczenia cyklosporyną).

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania ECZTRA-3 obejmowały: odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równy 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oraz odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia. Do pierwszorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-7 należał wyłącznie odsetek pacjentów z EASI-75 w 16 tygodniu leczenia.

Analiza wyników badań wykazała, że stosowanie tralokinumabu w skojarzeniu z mGKS we wnioskowanej populacji chorych wiąże się z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w porównaniu do leczenia skojarzonego placebo z mGKS. Dane uzyskane z 2 badań wskazały na istotnie wyższą skuteczność tralokinumabu w 16. tygodniu leczenia pod względem:

- osiągnięcia poprawy w zakresie nasilenia AZS w ogólnej ocenie badacza w skali IGA na poziomie 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) (RR=1,48; 95%CI: 1,07; 2,07; p=0,0194),
- 75-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=1,41; 95%CI: 1,20; 1,67; p<0,0001),
- 50-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=1,25; 95%CI: 1,05; 1,49; p=0,0128),
- 90-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=1,47; 95%CI: 1,14; 1,88; p=0,0025),
- osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS (RR=1,31; 95%CI: 1,07; 1,60; p=0,0095),
- osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy w zakresie jakości życia związanej z dolegliwościami skórnymi w skali DLQI (RR=1,27; 95%CI: 1,10; 1,46),
- poprawy wyniku w skali SCORAD, pozwalającej ocenić nasilenie choroby (MD=-9,79; 95%CI: -12,87; -6,70; p<0,0001),
- poprawy wyniku w skali EASI, określającej rozległość i nasilenie zmian skórnych (MD=-4,68; 95%CI: -6,27; -3,08; p<0,0001),
- poprawy wyniku w skali POEM, pozwalającej ocenić zmianę w zakresie objawów zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna (MD=-3,72; 95%CI: -4,86; -2,57; p<0,0001),
- poprawy w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS (MD=-1,06; 95%CI: -1,44; -0,69; p<0,0001),
- poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych w skali DLQI (MD=-2,19; 95%CI: -3,46; -0,92; p=0,0007).

Biorąc pod uwagę wyłącznie wyniki badania ECZTRA-7, obejmującego pacjentów którzy uprzednio leczeni byli cyklosporyną lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazano istotnie statycznie wyższą skuteczność tralokinumabu nad BSC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj.: odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-90 i EASI-50, zmiany wyniku w skali SCORAD, EASI, POEM, NRS, NRS w zakresie zaburzeń snu oraz DLQI, zarówno w 16. jak i w 26. tygodniu leczenia. Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, który nie różnił się istotnie między grupą z tralokinumabem a BSC w 16. i 26. tygodniu leczenia.

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że leczenie tralokinumabem w porównaniu do BSC było dobrze tolerowane w czasie 16- i 26-tygodniowego okresu leczenia (odpowiednio wyniki badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7).

Podczas zarówno 16-tygodniowego jak i 26-tygodniowego okresu obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy tralokinumabem a BSC pod względem ryzyka wystąpienia: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, infekcji górnych dróg oddechowych, wyprysku opryszczkowego, zapalenia rogówki i spojówek (łącznie), bólu głowy czy zmian nowotworowych.

Wyniki porównania wskazały, że w czasie 16 tygodni obserwacji terapia tralokinumabem w porównaniu z BSC wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia: wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek, zaburzenia oczu (ogółem), zapalenia spojówek oraz reakcji w miejscu iniekcji. Porównanie bezpieczeństwa leczenia tralokinumabem i BSC w czasie 26 tygodni obserwacji wskazało na wyższe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu wyłącznie bólu jamy ustnej i gardła. Porównanie bezpieczeństwa leczenia tralokinumabem i BSC w czasie 16 i 26 tygodni obserwacji wskazało na wyższe ryzyko wystąpienia w grupie BSC infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

Długoterminowa analiza skuteczności tralokinumabu

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności tralokinumabu pochodzą z badania ECZTRA-3, w ramach którego pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie

tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu mGKS (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa lub co cztery tygodnie, w skojarzeniu z mGKS.

Obie opcje dawkowania tralokinumabu wykazały wysoki poziom utrzymującej się odpowiedzi w 32. tygodniu trwania badania tj. w zakresie IGA 0/1, EASI 75, EASI 50, EASI 90 oraz poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych wg skali DLQI. Nie zaobserwowano wzrostu stosowania mGKS w przypadku dawkowania tralokinumabu co 4 tygodnie.

Wyniki tej analizy sugerują, że tralokinumab może być stosowany co 4 tygodnie u pacjentów, którzy uzyskali IGA równe 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) przy początkowym dawkowaniu co 2 tygodnie. U pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu (tj. IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75) odnotowywana była dalsza poprawa w czasie leczenia tralokinumabem, co wskazuje, że pacjenci ci mogą odnieść korzyść z leczenia po 16. tygodniu.

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (analiza MAIC)

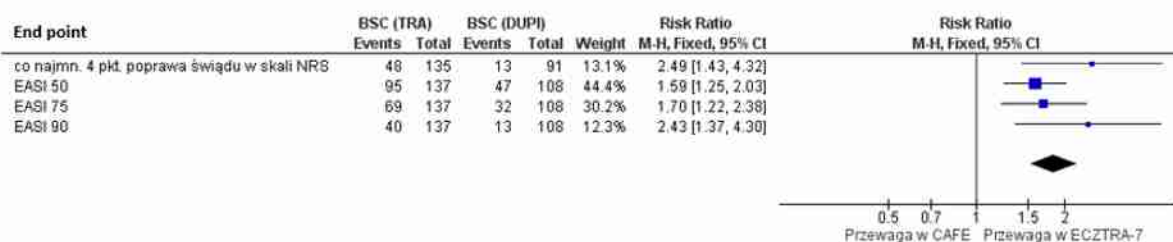
W celu oszacowania względnego efektu terapii tralokinumabem w porównaniu z dupilumabem do analizy zakwalifikowano łącznie dwa badania obejmujące dorosłych pacjentów [REDAKTOWANE], tj. jedno randomizowane badanie kliniczne dla tralokinumabu i jedno randomizowane badanie kliniczne dla dupilumabu, ze wspólnym komparatorem (badanie ECZTRA-7 dla tralokinumabu + mGKS vs. placebo + mGKS oraz badania CAFE dla dupilumabu + mGKS vs. placebo + mGKS). Ze względu na odnotowane istotne różnice między badaniami pod względem metodologicznym i klinicznym zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy MAIC, zamiast prostego porównania pośredniego np. metodą Buchera, aby zredukować (przynajmniej częściowo) potencjalną stronniczość czy błędy wynikające z różnych konstrukcji badań i charakterystyki populacji.

Wspomniane wyżej istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyki populacji badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) obejmowały między innymi:

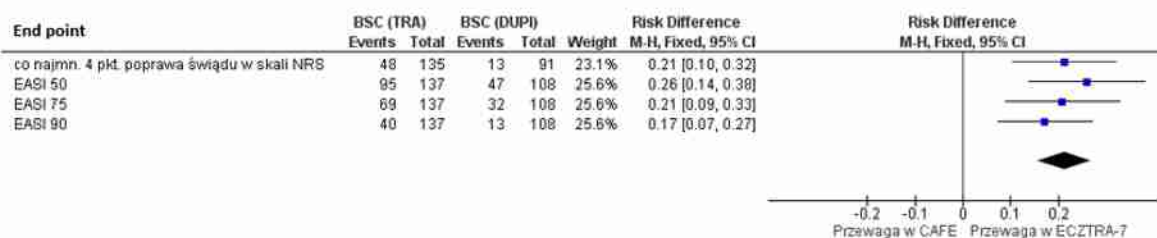
- rodzaj stosowanego mGKS tj. umiarkowana i wysoka siła działania vs. umiarkowana i niska siła działania oraz sposób stosowania mGKS tj. w razie potrzeby vs. raz dziennie, odpowiednio w badaniu tralokinumabu i dupilumabu,
- czas na wymycie danego leku (ang. *wash-out period*) tj. stosowanie mGKS i inhibitorów kalcyneuryny, w przypadku tralokinumabu, należało odstawić na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, w porównaniu do 1 tygodnia w badaniu dupilumabu,
- uprzednie leczenie sterydami - znaczna większość pacjentów z badania tralokinumabu leczona była uprzednio sterydami tj. 70,0% i 66,4% odpowiednio z ramienia tralokinumabu i BSC, w porównaniu do 31,8% i 37,0%, odpowiednio w grupie dupilumabu i BSC.

Analiza odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach wskazała na istotnie statystycznie wyższe odpowiedzi w grupie BSC badania tralokinumabu w porównaniu do wyników grupy kontrolnej badania dupilumabu, w zakresie wszystkich wspólnych dla obu badań punktów końcowych - zarówno dychotomicznych jak i ciągłych (Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3).

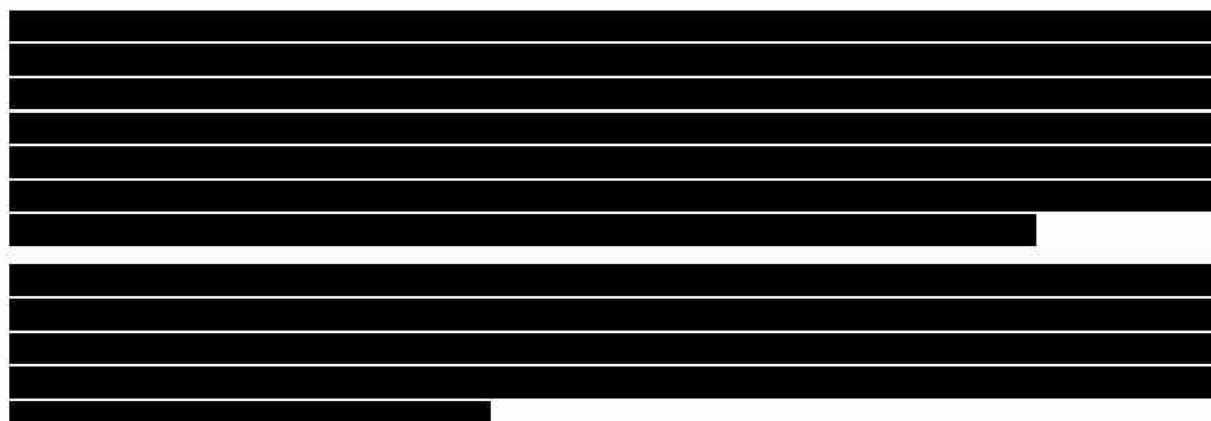
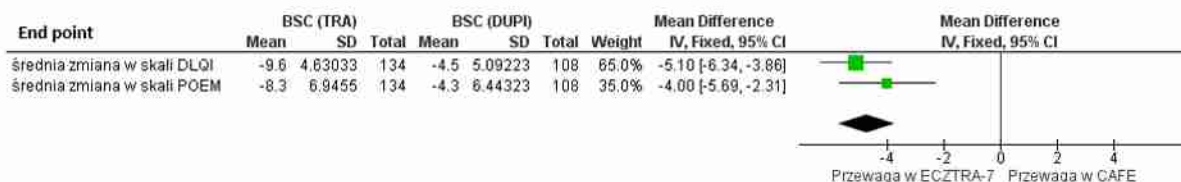
Ryc. 1. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 2. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 3. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu

Dodatkowo, zidentyfikowano długoterminowe, przedłużone badanie ECZTEND przeprowadzone u pacjentów z AZS, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach dotyczących tralokinumabu (badania ECZTRA 1-8 oraz TraSki). ECZTEND to otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie uzupełniające mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u dorosłych pacjentów z AZS. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dostępne dla 2-letniego okresu leczenia tralokinumabem (badanie ECZTEND jest badaniem w toku, z zaplanowaną 5-letnią obserwacją pacjentów). Analizą objęto pacjentów, którzy uczestniczyli w jednym z następujących badań tralokinumabu: ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3 lub ECZTRA-5.

Wyniki badania wskazały, iż **długotrwałe stosowanie tralokinumabu było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa był zgodny z badaniami pierwotnymi, w których uczestniczyli uprzednio pacjenci**. Skorygowany ekspozycją na leczenie wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyniósł 237,8 zdarzeń na 100 osobolet ekspozycji (N=1174). Częstość występowania najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję była porównywalna z badaniami pierwotnymi, jednak przy niższych wskaźnikach. Poprawa w zakresie nasilenia AZS otrzymywała się przez 2 lata leczenia tralokinumabem, a odsetek pacjentów z 75-redukcją zmian AZS w skali EASI (EASI 75) wyniósł 82,5% (N = 345).

Podsumowując, **tralokinumab był dobrze tolerowany i utrzymywał znaczną poprawę kliniczną przez 2 lata u pacjentów z wyjściowo umiarkowanym do ciężkiego nasileniem AZS**.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 2 przeglądy systematyczne wraz z metaanalizami dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa różnych terapii systemowych, w tym tralokinumabu, stosowanych u pacjentów z AZS. W obu odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki badań terapii systemowych skojarzonych z miejscowymi kortykosteroidami tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla tralokinumabu.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż **leczenie tralokinumabem wiąże się z poprawą w zakresie wskaźników pozwalających ocenić nasilenie AZS w porównaniu do BSC. Tralokinumab wykazał także akceptowalny profil bezpieczeństwa**. W przeglądzie Drucker 2022, w którym porównywano pięć różnych terapii systemowych w różnym dawkowaniu, analiza SUCRA wskazywała na przewagę abrocycynibu 200 mg raz dziennie, upadacytynibu w dawkach 15 i 30 mg dziennie oraz dupilumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) względem abrocycynibu 100 mg dziennie, barycycynibu w dawkach 2 i 4 mg dziennie, tralokinumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) i placebo, w zakresie zmian w skali EASI, POEM, DLQI. Z kolei analiza SUCRA w zakresie bezpieczeństwa terapii wskazała, iż **tralokinumab stanowi najbezpieczniejszą terapię spośród abrocycynibu (wyłącznie w dawce 100 mg/dobę), barycycynibu (wyłącznie w dawce 4 mg/dobę), dupilumabu czy upadacytynibu**. Wyniki przeglądu Sedeh 2022 wskazały, że leczenie inhibitorami JAK może wiązać się z porównywalnymi wynikami do leczenia biologicznego, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami. Leczenie dupilumabem wydaje się być jednak najskuteczniejsze w terapii skojarzonej z mGKS. Do wniosków tych należy jednak podejść z ostrożnością, z racji tego, że autorzy badań nie przyglądali się odpowiedziom placebo w analizowanych badaniach, które były wysokie w badaniu tralokinumabu. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia skojarzona tralokinumabem z miejscowymi glikokortykosteroidami w leczeniu pacjentów z ██████████ AZS wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. redukcji zmian AZS w skali EASI (EASI 75, EASI 50, EASI 90), redukcji zmian na podstawie skali IGA, uzyskania mniejszych objawów nasilenia AZS w skali SCORAD, POEM, NRS oraz poprawy jakości życia pacjentów mierzonej skalą DLQI, w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego. Długoterminowe stosowanie tralokinumabu wiązało się z uzyskaniem podobnego do wyników badań krótkoterminowych poziomu skuteczności dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, jakimi są redukcja zmian AZS w skali EASI (EASI 75) oraz osiągnięcie nasilenia zmian skórnych w ocenie badacza wg skali IGA na poziomie 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”).

Terapia tralokinumabem w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego była dobrze tolerowana, choć wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia spojówek.



Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu AZS przez wprowadzenie tralokinumabu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]
Interwencja (I)	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator (C)	Dupilumab (Dupixent®) Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność (zgodnie z odnalezionymi w badaniach ECZTRA): <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik IGA - odpowiedź wg kryterium EASI 75 - wskaźnik SCORAD - ocena świądu (skala NRS) - wskaźnik DLQI - odpowiedź wg kryterium EASI 50 - odpowiedź wg kryterium EASI 90 - jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem - zdarzenia niepożądane wg stopnia ciężkości.
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania wtórne

DLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest [REDACTED] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adtralza® (tralokinumab), w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Adtralza® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wy-

tyczne postępowania klinicznego. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dupilumab stanowi jedyną opcję terapeutyczną finansowaną w AZS w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” u dorosłych, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania oraz po niepowodzeniu fototerapii lub innej terapii ogólnej. Z racji tego, że tralokinumab i dupilumab należą do tej samej grupy leków tj. leki biologiczne oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zasadnym jest przyjęcie dupilumabu jako komparatora dla omawianej interwencji.

[REDAKTOWANE] jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*), rozumiane jako kontynuację dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny (tj. takrolimusu i pimekrolimusu - obecnie nie refundowane we wskazaniu AZS, jednak zalecane przez wytyczne kliniczne).

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryterium IGA 0/1,
- odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryterium EASI 75,
- odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryterium EASI 50,
- odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryterium EASI 90,
- co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie nasilenia świądu w skali NRS,
- co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI,
- zmiana wyniku skali SCORAD,
- zmiana wyniku skali EASI,
- zmiana wyniku skali POEM,
- zmiana nasilenia świądu w skali NRS,
- zmiana wyniku skali DLQI.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych tralokinumabu.

Do analizowanych typów badań należały prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

- Medline (PubMed): do 20.10.2022,
- EMBASE (Embase.com): do 20.10.2022,
- Cochrane Library: do 20.10.2022.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDACTED].

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, dupilumabu, przeprowadzono odrębnie. Szczegółowy opis metodyki przeglądu badań dupilumabu przedstawiono w aneksie 8.13.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami, w leczeniu atopowego zapalenia skóry

kwalityfikowano kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry [redacted] Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji.	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Tralokinumab (stosowanie zgodne z ChPL i zapisami Programu Lekowego tj. w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Dupilumab (stosowanie zgodne z ChPL) Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów i miejscowych kortykosteroidów)	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność: - odsetek pacjentów z IGA 0/1, - odsetek pacjentów z EASI 75, - odsetek pacjentów z EASI 50, - odsetek pacjentów z EASI 90, - co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie nasilenia świądu w skali NRS, - co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI, - zmiana wyniku skali SCORAD, - zmiana wyniku skali EASI, - zmiana wyniku skali POEM,	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- zmiana nasilenia świądu w skali NRS, - zmiana wyniku skali DLQI, - oraz inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach	
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, obejmujące co najmniej jedno badanie tralokinumabu spełniające kryteria PICO	- badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - analizy <i>post hoc</i> , - przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji - doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

DLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny, POEM - ocena egzemy przez pacjenta lub opiekuna, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania █████, a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza █████, pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła

danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników

istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami PRISMA. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy oceniono stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,

- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. *matching--adjusted indirect comparison*) (AOTMiT 2016).

Ze względu na istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyki populacji badań tralokinumabu i dupilumabu oraz wynikające z tego różne od siebie wyniki odpowiedzi w grupach kontrolnych badań (patrz podrozdział 4.3.2) w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). [REDACTED]

[REDACTED] W MAIC uwzględniono jedno badanie tralokinumabu - ECZTRA-7 oraz jedno dupilumabu - CAFE, obejmujące pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji (AOTMiT 2019).

Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań. Na podstawie danych od indywidualnych pacjentów wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora (AOTMiT 2019).

3.6.1 Przyjęte założenia

Na potrzeby porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem przeprowadzono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.2 Analiza wrażliwości

W zakresie analizy wrażliwości uwzględniono następujące warianty:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.3 Zmienne modelu

Cechy populacji wzięte pod uwagę przy dopasowywaniu populacji badania ECZTRA-7 do populacji wyjściowej badania CAFE przedstawiono [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu (Adtralza®) stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi GKS w leczeniu atopowego zapalenia skóry zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 przeglądy systematyczne wraz z metaanalizami: Drucker 2022, Sedeh 2022.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.6, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.7.

W obu odnalezionych badaniach wtórnych oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo różnych terapii systemowych, w tym tralokinumabu, stosowanych u pacjentów z AZS. W opracowaniu Sedeh 2022 analizie poddano jedynie skuteczność terapii. Populację badań wtórnych stanowili dorośli z AZS, a w przeglądzie Drucker 2022 również dzieci i/lub młodzież. Populację obu badań stanowili pacjenci z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W obu odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki badań terapii systemowych skojarzonych z miejscowymi kortykosteroidami tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla tralokinumabu.

W przeglądzie Drucker 2022 poza przeprowadzeniem metaanalizy wyników, wykonano także analizę klasyfikującą SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*), która umożliwia uszeregowanie analizowanych terapii w kolejności od „najlepszej” do „najgorszej” w zakresie danych punktów końcowych.

Autorzy przeglądów, które dotyczyły różnych terapii systemowych, w tym tralokinumabu, stosowanych u pacjentów z AZS, włączali publikacje uwzględnione w niniejszej analizie, z wyjątkiem opracowania Wollenberg 2021, obejmującego badania ECZTRA-1 i ECZTRA-2, Wollenberg 2019 oraz nieopublikowanego w formie pełnotekstowej badania ECZTRA-5 (NCT03562377). Badania tralokinumabu ECZTRA-1 i ECZTRA-2 oraz badanie II fazy Wollenberg 2019 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu, ponieważ obejmowały leczenie tralokinumabem wyłącznie w monoterapii. Z kolei badanie ECZTRA-5 nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na analizowane punkty końcowe, bowiem badanie miało na celu ocenę wpływu leczenia tralokinumabem wyłącznie na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki. W przeglądach nie uwzględniono włączonego do niniejszej analizy klinicznej badania ECZTRA-7, prawdopodobnie z racji jego publikacji w drugiej połowie 2021 roku (przed wykonaniem przeglądu badań w opracowaniach wtórnych).

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż leczenie tralokinumabem wiąże się z poprawą w zakresie wskaźników pozwalających ocenić nasilenie AZS w porównaniu do BSC. Tralokinumab wykazał także akceptowalny profil bezpieczeństwa. W przeglądzie Drucker 2022, w którym porównywano pięć różnych terapii systemowych w różnym dawkowaniu, analiza SUCRA wskazywała na przewagę abrocytynibu 200 mg raz dziennie, upadacytynibu w dawkach 15 i 30 mg dziennie oraz dupilumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) względem abrocytynibu 100 mg dziennie, barycytynibu w dawkach 2 i 4 mg dziennie, tralokinumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) i placebo, w zakresie zmian w skali EASI, POEM, DLQI. Z kolei analiza SUCRA w zakresie bezpieczeństwa terapii wskazała, iż tralokinumab stanowi najbez-

piecniejszą terapię spośród abrocytynibu (wyłącznie w dawce 100 mg/dobę), barycytynibu (wyłącznie w dawce 4 mg/dobę), dupilumabu czy upadacytynibu. Wyniki przeglądu Sedeh 2022 wskazały, że leczenie inhibitorami JAK może wiązać się z porównywalnymi wynikami do leczenia biologicznego, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami. Leczenie dupilumabem wydaje się być jednak najskuteczniejsze w terapii skojarzonej z mGKS. Do wniosków tych należy jednak podejść z ostrożnością, z racji tego, że autorzy badań nie przyglądali się odpowiedziom placebo w analizowanych badaniach, które były wysokie w badaniu tralokinumabu. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.3), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Badanie Ducker 2022 charakteryzowało się wysoką jakością wg skali AMSTAR, natomiast przegląd systematyczny Sedeh 2022 charakteryzował się niską jakością i uzyskał <5 punktów w skali AMSTAR. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w aneksie 8.3.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu AZS.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Drucker 2022</p> <p>Źródło finansowania: UK National Institute for Health Research (NIHR), Centrum Badań Biomedycznych NIHR z siedzibą w Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, King's College London, Eczema Society of Canada and the Innovation Fund of the Alternate Funding Plan for the Academic Health Sciences Centres of Ontario</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego AZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS), Global Resource of Eczema Trials (GREAT) database oraz rejestry badań (ISRCTN registry, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical TrialsRegistry, the-WorldHealth Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register)</i> (do 15 czerwca 2021)</p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, leczeni ≥ 8 tygodni i ≥ 2 dawkami ogólnoustrojowych terapii immunomodulujących</p> <p>Porównane interwencje: ogólnoustrojowa terapia immunomodulująca (w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi terapiami) z dowolnym komparatorem, w tym placebo</p> <p>Punkty końcowe: EASI, objawy zgłaszane przez pacjenta, DLQI, PP-NRS, przetrwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 60 RCT, w tym 4 dotyczące tralokinumabu (ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3, ECZTRA-5)</p> <p>Kluczowe wyniki: W okresie do 16 tygodni leczenia dorosłych abrocycynib w dawce 200 mg na dobę (MD=2,2; 95%CrO: 0,2; 4,0) oraz upadacytynib w dawce 30 mg na dobę (MD=2,7; 95%CrI: 0,6; 4,7) związane były z redukcją EASI nieco większą niż w przypadku leczenia dupilumabem w dawce 600 mg, a następnie 300 mg co dwa tygodnie. Abrocycynib w dawce 100 mg na dobę (MD=-2,1; 95%CrI: -4,1; -0,3), barycycynib w dawce 2 mg na dobę (MD=-5,2; 95%CrI: -7,5; -2,9) i tralokinumab w dawce 600 mg, a następnie 300 mg co dwa tygodnie (MD=-3,5; 95%CrI: -5,8; -1,3) związane były z redukcją EASI nieco mniejszą niż dupilumab. Istniała niewielka różnica między upadacytynibem w dawce 15 mg na dobę a dupilumabem (MD=0,2; 95%CrI: -1,9; 2,2). Wyniki były podobne w zakresie POEM, DLQI i PP-NRS.</p> <p>Analiza SUCRA wskazywała na przewagę abrocycynibu 200 mg raz dziennie, upadacytynibu w dawkach 15 i 30 mg dziennie oraz dupilumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) względem abrocycynibu 100 mg dziennie, barycycynibu w dawkach 2 i 4 mg dziennie, tralokinumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) i placebo, w zakresie zmian w skali EASI, POEM, DLQI. Z kolei analiza SUCRA w zakresie bezpieczeństwa terapii wskazała, iż tralokinumab stanowi najbezpieczniejszą terapię spośród abrocycynibu (wyłącznie w dawce 100 mg/dobę), barycycynibu (wyłącznie w dawce 4 mg/dobę), dupilumabu czy upadacytynibu. Do wyników tych należy jednak podejść z ostrożnością, z racji tego, że autorzy badań nie przyglądali się odpowiedziom placebo w analizowanych badaniach, które były wysokie w badaniu tralokinumabu. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych</p>	<p>9/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia.</p> <p>Wnioski: Wyniki przeglądu w zakresie leczenia systemowego AZS wskazały, że leczenie za pomocą inhibitorów JAK tj. abrocycynibem, baricycynibem i upadacycynibem oraz lekiem biologicznym - tralokinumabem związane jest z poprawą wskaźników AZS w porównaniu z placebo oraz jest porównywalne do dupilumabu. Wyniki odnośnie tego, że abrocycynib w dawce 200 mg na dobę i upadacycynib w dawce 30 mg na dobę związane są z uzyskaniem nieco lepszych wyników w zakresie wskaźników AZS niż dupilumab w dawce 600 mg, a następnie 300 mg co 2 tygodnie, poparte są badaniami bezpośrednimi.</p>	
<p>Sedeh 2022</p> <p>Źródło finansowania: Leo Foundation, AbbVie, Afyx, InflaRx, Janssen-Cilag, Novartis, UCB, CSL Behring, Regeneron, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Union Therapeutics, Toosonix, Coloplast, Chemocentryx, LEO Pharma, Incyte, Kymera, VielaBio, Astra Zeneca, Eli Lilly</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności leczenia systemowego dupilumabem, tralokinumabem i inhibitorami kinazy Janus w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane library (brak danych odnośnie daty wyszukiwania)</p>	<p>Populacja: dorośli z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p>Porównane interwencje: dupilumab, tralokinumab, inhibitory JAK, placebo</p> <p>Punkty końcowe: I-rzędowe: EASI-50, EASI-75, EASI-90; II-rzędowe: średnia redukcja w zakresie EASI, DLQI, POEM, NRS, VAS oraz odsetek pacjentów z IGA równym 0 i 1</p> <p>Metodyka badań: RCT (fazy II i III)</p>	<p>Włączone badania: 19 RCT, w tym 4 dotyczące tralokinumabu (Wollenberg 2019, ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3)</p> <p>Kluczowe wyniki: W badaniach dotyczących terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami, dupilumab 300 mg co drugi tydzień wykazał najwyższą skuteczność w odniesieniu do EASI-50, a abrocycynib 200 mg raz na dobę uzyskał najwyższy wynik w odniesieniu do EASI-75 i EASI-90. Analiza dostarczyła dowodów na to, że dupilumab, tralokinumab i wszystkie inhibitory kinazy Janus miały akceptowalny profil skuteczności i skutkowały klinicznie istotną poprawą wyniku EASI.</p> <p>Wnioski: Leczenie inhibitorami JAK może wiązać się z porównywalnymi wynikami do leczenia biologicznego, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami. Leczenie dupilumabem wydaje się być jednak najskuteczniejsze w terapii skojarzonej z mGKS. Do wniosków tych należy jednak podejść z ostrożnością, z racji tego, że autorzy badań nie przyglądali się odpowiedziom placebo w analizowanych badaniach, które były wysokie w badaniu tralokinumabu. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia.</p>	<p>4/11 pkt. Przegląd niskiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
----------------	----------	-------------------------	---------------------------	---------------------------------------

AZS - atopowe zapalenie skóry, DLQI - skala poprawy jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, IGA - *Investigator's Global Assessment*, JAK - inhibitory kinaz białkowych Janusa, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - *Patient Oriented Eczema Measure*, PP-NRS - *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry, TCI - inhibitory kalcyneuryny, VAS - wizualna skala analogowa

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Do dnia 20.10.2022 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 600 mg) w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami z BCS, rozumiane jako przyjmowanie leczenia miejscowego glikokortykosteroidami:
 - ECZTRA-3 (Silverberg 2021), obejmujące pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS,
 - ECZTRA-7 (Gutermuth 2022), obejmujące pacjentów z ciężkim stopniem nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania.

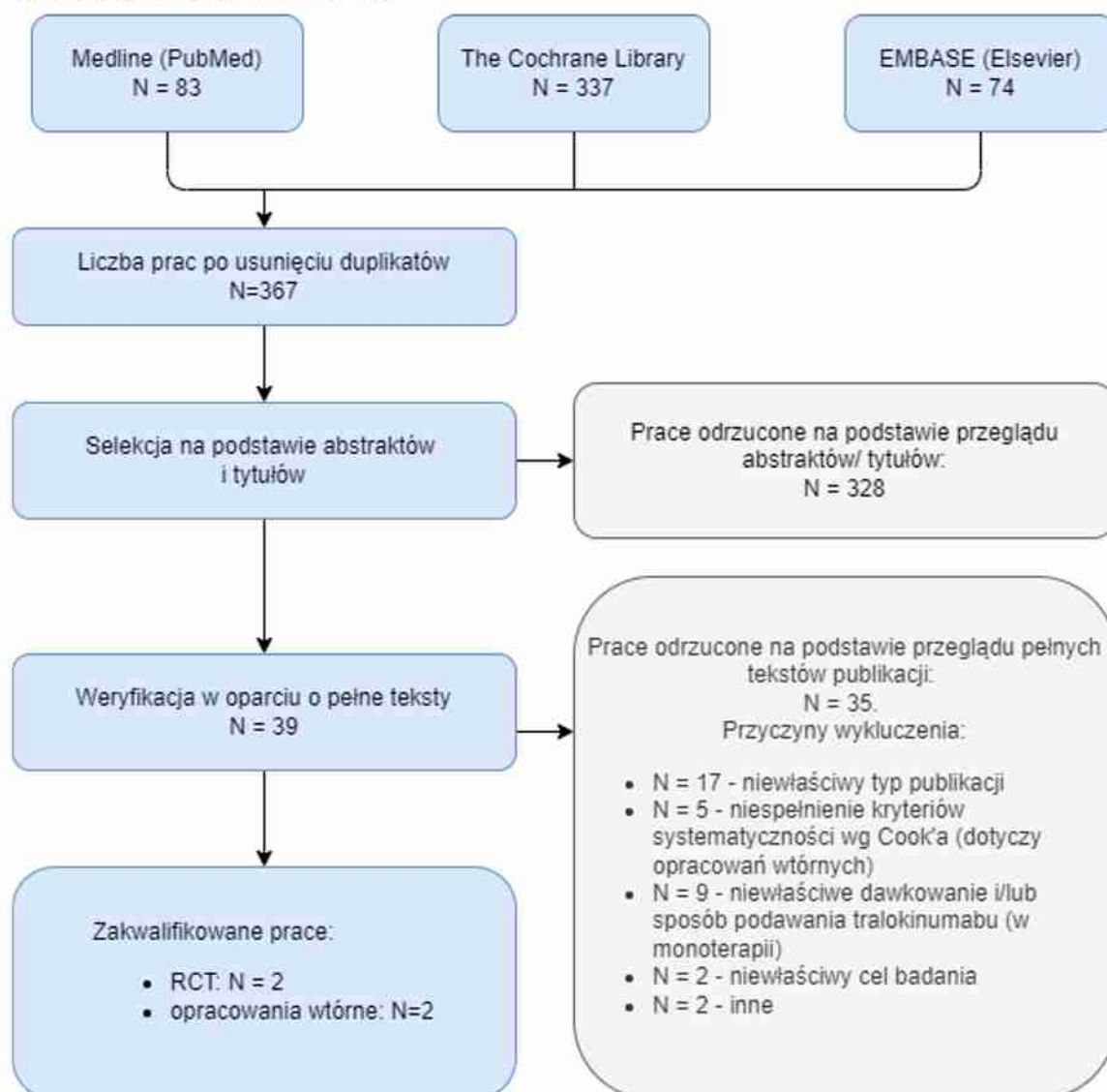
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 4.

Listę publikacji włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w porównaniu z BCS, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami przedstawiono w aneksie 8.8, natomiast odrzucone badania w aneksie 8.9.

W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo jednoramienne, długoterminowe, przedłużone badanie ECZTEND przeprowadzone u pacjentów z AZS, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach dotyczących tralokinumabu (badania ECZTRA 1-8 oraz TraSki). Badanie ECZTEND jest badaniem w toku, z zaplanowaną 5-letnią obserwacją pacjentów. W wyniku przeglądu badań odnaleziono publikację Blauvelt 2022, w której przedstawiono analizę pośrednią dla 2-letniego okresu obserwacji pacjentów. Analizą objęto pacjentów, którzy uczestniczyli w jednym z następujących badań tralokinumabu: ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3 lub ECZTRA-5. Wyniki badania zostały zaprezentowane w rozdziale Dyskusja (0).

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, dupilumabu, przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami z BCS, rozumiane jako przyjmowanie leczenia miejscowego glikokortykosteroidami (badanie CAFE). Populację badania stanowili pacjenci z ciężkim AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla dupilumabu przedstawiono w aneksie 8.13.

Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu włączono dwa randomizowane badania kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Charakterystykę badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7 przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Badanie ECZTRA-3 było randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano tralokinumab w skojarzeniu ze stosowanymi miejscowo glikokortykosteroidami (mGKS) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo i mGKS. Populację stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Badanie przeprowadzono w 63 ośrodkach w Europie (w tym w Polsce) oraz Ameryce Północnej. Do badania włączono 380 pacjentów.

W ramach badania ECZTRA-3 pacjenci przyjęli dawkę początkową tralokinumabu wynoszącą 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg) w 1. dniu, a następnie przyjmowali dawkę 300 mg co dwa tygodnie do 16. tygodnia. Pacjenci z obu grup tj. z grupy tralokinumabu i placebo byli w miarę potrzeby jednocześnie leczeni miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami podawanymi na czynne zmiany chorobowe. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu miejscowo glikokortykosteroidów (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z miejscowymi glikokortykosteroidami lub tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie z mGKS. Pacjenci, którzy po 16 tygodniach leczenia nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (zarówno z grupy tralokinumabu jak i placebo) przyjmowali tralokinumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z mGKS. Wszystkich pacjentów poinstruowano, aby stosowali emolienty dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) co najmniej 14 dni przed randomizacją i przez cały okres trwania badania. Wszyscy pacjenci obserwowani byli w zakresie bezpieczeństwa 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub zostali przeniesieni do długoterminowego badania ECZTEND (0).

Badanie ECZTRA-7 stanowiło randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne tralokinumabu, obejmujące dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Badanie przeprowadzono w 68 ośrodkach europejskich, w tym w Polsce. W badaniu udział wzięło łącznie 277 pacjentów.

W wyniku randomizacji pacjentów z badania ECZTRA-7 przydzielono do dwóch grup: tralokinumab stosowany z miejscowymi glikokortykosteroidami oraz placebo z mGKS. Tralokinumab podawany był w dawce 300 mg co dwa tygodnie, po dawce początkowej wynoszącej 600 mg. Wszyscy pacjenci zostali poinstruowani, aby aplikować cienką warstwę mGKS raz dziennie w miarę potrzeby, na czynne zmiany chorobowe. Wszystkich pacjentów poinstruowano również, aby stosowali emolienty dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) co najmniej 14 dni przed randomizacją i przez cały okres trwania badania. Czas obserwacji w badaniu wynosił 26 tygodni. Po 26. tygodniu część pacjentów, spełniająca kryteria kwalifikacji została przeniesiona do długoterminowego badania ECZTEND (0), pozostała część poddana została 14-tygodniowemu okresowi obserwacji po leczeniu.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ECZTRA-3	63 ośrodki w Europie, w tym w Polsce i w Ameryce Północnej	380	32 tygodnie	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS trwającym ≥1 rok	Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS* (N=253)‡	Placebo + mGKS* (N=127)	16 tyg.: 25 (6,6%) 32 tyg.: 15 (6,4%)**	RCT, DB, faza III
ECZTRA-7	68 ośrodków w Europie, w tym w Polsce	277	26 tygodni	Dorośli pacjenci z ciężkim AZS trwającym ≥1 rok, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania	Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS* (N=140)	Placebo + mGKS* (N=137)	26 tyg.: 32 (11,6%)	RCT, DB, faza III

mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, Q2W - co dwa tygodnie

* stosowane w razie potrzeby

** dotyczy wyłącznie pacjentów z grupy tralokinumab Q2W, którzy ukończyli pierwsze 16 tygodni leczenia

‡ po 16 tygodniach część pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tralokinumabem i mGKS została ponownie zrandomizowana do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q2W + mGKS lub 300 mg Q4W + mGKS; pacjenci, którzy po 16 tygodniach leczenia nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (z grupy tralokinumabu i placebo) przyjmowali tralokinumab Q2W + mGKS

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ECZTRA-3	IIA	Opisanie	Tak	b.d.	<i>per protocol</i>	Leo Pharma
ECZTRA-7	IIA	Opisanie	Tak	b.d.	skuteczność: ITT bezpieczeństwo: <i>per protocol</i>	Leo Pharma

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanych, kontrolowanych badań tralokinumabu przedstawione zostały w Tab. 8 i Tab. 9.

Badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7 były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Ze względu na brak szczegółowych informacji odnośnie powodów nieukończenia leczenia przez pacjentów badania charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (w jednej z sześciu domen, w przypadku pozostałych ryzyko błędu systematycznego było niskie).

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ECZTRA-3	Randomizację przeprowadzono przy użyciu wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji w stosunku 2:1, ze stratyfikacją wg regionu (Europa i Ameryka Północna) oraz nasilenia choroby (IGA 3/4). Pacjenci z grupy tralokinumabu, którzy po 16 tyg. uzyskali odpowiedź na leczenie zostali ponownie randomizowani* w stosunku 1:1.	Badanie podwójnie zaślepione. Zastosowano identyczne, zaślepione zestawy badanych leków z niesekwencyjnym systemem numerowania leków.	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno pacjenci, badacze jak i personel badawczy nie byli świadomi przydziałów do grup, z wyjątkiem personelu medycznego, który podawał leczenie (tralokinumab i placebo są wizualnie różne i nie są dopasowane pod względem lepkości) oraz statystyka, który dostarczył sekwencję randomizacji**.	Badanie zaślepione wobec zespołu oceniającego wyniki.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Nie podano powodów nieukończenia badania.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
ECZTRA-7	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według poprzedniego przyjmowania cyklosporyny A (tak/nie), kraju (Niemcy: tak/nie) oraz nasilenia choroby (IGA 3/4).	Badanie podwójnie zaślepione. Badany lek był dostarczany z zakodowanymi zestawami w niesekwencyjnym systemie numeracji.	Badanie podwójnie zaślepione. Pacjenci i badacze byli zaślepieni na przydział leczenia. Z racji tego, że tralokinumab i placebo różnią się od siebie wizualnie, były podawane przez wykwalifikowanego, niez zaślepionego pracownika służby zdrowia, który nie był zaangażowany w zarządzanie lub ocenę pacjentów objętych badaniem.	Badanie zaślepione wobec zespołu oceniającego wyniki.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Nie podano powodów nieukończenia badania.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
---------	--------------	---------------------------	---------------------------------	---------------------------	--------------------------------	-------------------------	--------------------

* randomizacja do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q2W + mGKS lub 300 mg Q4W + mGKS

** w przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie uzyskali odpowiedzi i w związku z tym przyjmowali tralokinumab Q2W z mGKS, badacz i osoby mające dostęp do danych znali leczenie tych osób podczas leczenia kontynuacyjnego, ale nie w trakcie leczenia początkowego (tj. do 16. tygodnia)

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ECZTRA-3	niskie	niskie	niskie	niskie	■	niskie	■
ECZTRA-7	niskie	niskie	niskie	niskie	■	niskie	■

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania ECZTRA-3 kwalifikowano dorosłych (wiek ≥ 18 lat) pacjentów ze zdiagnozowanym AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, utrzymującym się co najmniej 1 rok, mimo przyjmowanego wcześniej leczenia miejscowego lub innego leczenia systemowego. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie się do badania, były wyniki: EASI, określające rozległość i nasilenie egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*), BSA, dotyczące zajętości powierzchni skóry chorobą (ang. *Body Surface Area*), IGA, dotyczące nasilenia AZS (ang. *Investigator's Global Assessment*) oraz numerycznej skali NRS, pozwalającej ocenić najgorszy świąd w ciągu doby (ang. *Numeric Rating Scale*). Kwalifikowano pacjentów z EASI ≥ 12 podczas badania przesiewowego i ≥ 16 na początku badania, BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 oraz NRS ≥ 4 .

Głównym kryterium włączenia do badania ECZTRA-7 była zdiagnozowana ciężka postać AZS, utrzymująca się co najmniej 1 rok, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe lub udokumentowane leczenie systemowe oraz po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie się do badania, podobnie jak w przypadku badania ECZTRA-3 były wyniki: EASI, BSA, IGA oraz NRS. Kwalifikowano pacjentów z EASI ≥ 20 , BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 oraz NRS ≥ 4 .

Kryteria wykluczenia pacjentów z badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7 były w większości tożsame. Do kryteriów wyłączenia z badań należały między innymi: przeciwwskazanie do stosowania mGKS, aktywne schorzenia dermatologiczne, które mogłyby utrudniać rozpoznanie AZS lub zakłócać ocenę leczenia, takie jak świerzb, chłoniak skóry lub łuszczyca, zakażenie pasożytnicze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciąża lub laktacja.

Pacjenci przed randomizacją w obu badaniach musieli odstawić dotychczasowe leczenie mGKS, inhibitorami kalcyneuryny i miejscowymi inhibitorami fosfodiesterazy typu 4 na czas 2 tygodni oraz ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej) czy ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (z wyłączeniem podawania miejscowego, wziewnego i donosowego) na czas 4 tygodni.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ECZTRA-3	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów Hanifina i Rajki, - historia AZS przez ≥ 1 rok, - niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe lub udokumentowane leczenie systemowe w ciągu ostatniego roku*, - zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS, 	<ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazanie do stosowania mGKS np. ze względu na istotne działania niepożądane lub zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa (w tym nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości, znaczny zanik skóry, skutki ogólnoustrojowe) w opinii badacza, - równoczesne uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym pacjent otrzymuje tralokinumab, - udział we wcześniejszym badaniu klinicznym tralokinumabu, - aktywne schorzenia dermatologiczne, które mogą utrudniać rozpoznanie AZS lub zakłócać ocenę leczenia, takie jak świerzb, chłoniak skóry lub łuszczyca, - znane aktywne alergiczne lub kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, które może kolidować z oceną ciężkości AZS,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - EASI (wskaźnik rozległości nasilenia egzemy) ≥ 12 podczas badania przesiewowego i ≥ 16 na początku badania, - IGA (ogólna ocena badacza) ≥ 3, - najgorszy dobowy średni wynik oceny świądu w skali NRS (numeryczna skala oceny) ≥ 4 w ciągu ostatniego tygodnia, - stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - korzystanie z solarium lub fototerapii (wąskopasmowe ultrafiolet B, ultrafiolet B, ultrafiolet A1, psoralen + ultrafiolet A) w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, - przyjmowanie następujących leków w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> - ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej), - ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów (z wyłączeniem podawania miejscowego, wziewnego lub donosowego), - trzy lub więcej kąpiele wybielających w ciągu tygodnia w ciągu 4 tygodni. - przyjmowanie następujących leków w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> - miejscowe kortykosteroidy (mGKS), - miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), - miejscowe inhibitory fosfodiesterazy-4, - otrzymanie jakiegokolwiek dostępnej na rynku terapii biologicznej (np. immunoglobuliny), w tym dupilumabu lub badanych środków biologicznych, - poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowana operacja lub hospitalizacja w czasie trwania badania, - zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, które nie było leczone lub nie zareagowało na terapię standardową, - przebyty nowotwór: <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> kwalifikują się pod warunkiem, że pacjentka jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, - pacjenci, którzy przebyli inne nowotwory złośliwe kwalifikują się, pod warunkiem, że pacjent jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 5 lat przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, - gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - poziom AlAT lub AspAT $\geq 2,0$ razy powyżej górnej granicy normy, - dodatni antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciała powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAb), przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) lub przeciwciała serologiczne przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas badania przesiewowego**, - ciąża lub laktacja.
ECZTRA-7	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów Hanifina i Rajki, - historia AZS przez ≥ 1 rok, - niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe lub udokumentowane leczenie systemowe w ciągu ostatniego roku*, 	<ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazanie do stosowania mGKS np. ze względu na istotne działania niepożądane lub zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa (w tym nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości, znaczny zanik skóry, skutki ogólnoustrojowe) w opinii badacza, - równoczesne uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym pacjent otrzymuje tralokinumab, - udział we wcześniejszym badaniu klinicznym tralokinumabu,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - nieodpowiednia kontrola choroby za pomocą cyklosporyny A lub udokumentowane przeciwwskazania do jej dostępnego stosowania, - zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS, - EASI (wskaźnik rozległości nasilenia egzemy) ≥ 20 podczas badania przesiewowego i na początku badania, - IGA (ogólna ocena badacza) ≥ 3, - najgorszy dobowy średni wynik oceny świądu w skali NRS (numeryczna skala oceny) ≥ 4 w ciągu ostatniego tygodnia, - stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - aktywne schorzenia dermatologiczne, które mogą utrudniać rozpoznanie AZS lub zakłócać ocenę leczenia, takie jak świerzb, chłoniak skóry lub łuszczyca, - znane aktywne alergiczne lub kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, które może kolidować z oceną ciężkości AZS, - korzystanie z solarium lub fototerapii (wąskopasmowe ultrafiolet B, ultrafiolet B, ultrafiolet A1, psoralen + ultrafiolet A) w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, - przyjmowanie następujących leków w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> - ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej), - ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów (z wyłączeniem podawania miejscowego, wziewnego lub donosowego), - trzy lub więcej kąpiele wybielających w ciągu tygodnia w ciągu 4 tygodni. - przyjmowanie miejscowych inhibitorów fosfodiesterazy-4 w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, - otrzymanie jakiegokolwiek dostępnej na rynku terapii biologicznej (np. immunoglobuliny), w tym dupilumabu lub badanych środków biologicznych, - poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowana operacja lub hospitalizacja w czasie trwania badania, - zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, które nie było leczone lub nie zareagowało na terapię standardową, - przebyty nowotwór: <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> kwalifikują się pod warunkiem, że pacjentka jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, - pacjenci, którzy przebyli inne nowotwory złośliwe kwalifikują się, pod warunkiem, że pacjent jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 5 lat przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, - gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - poziom AIAT lub AspAT $\geq 2,0$ razy powyżej górnej granicy normy, - dodatni antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciała powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAb), przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) lub przeciwciała serologiczne przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas badania przesiewowego**, - ciąża lub laktacja.

AZS - atopowe zapalenie skóry, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy

* odpowiedź niewystarczającą definiuje się jako nieosiągnięcie i utrzymanie remisji lub stan niskiej aktywności choroby (porównywalny z wynikiem IGA od 0 = wyraźny do 2 = łagodny), pomimo codziennego leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) o średniej lub większej sile działania [\pm miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), w stosownych przypadkach] stosowane przez co najmniej 28 dni lub przez maksymalny okres zalecany w informacji o produkcie (np. 14 dni w przypadku supersilnych mGKS), w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; pacjenci z udokumentowanym leczeniem systemowym AZS w ciągu ostatniego roku są również uważani za niewystarczająco reagujących na leczenie miejscowe i potencjalnie kwalifikują się do leczenia tralokinumabem

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
---------	--------------------	----------------------

** pacjenci z dodatnim HBsAb mogą być randomizowani pod warunkiem, że są zaszczepieni przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i mają ujemny wynik HBsAg i HBcAb

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania ECZTRA-3 stanowili pacjenci z medianą wieku wynoszącą 36 lat. Nieznaczną przewagę stanowiła płeć męska (55,0%). Blisko połowa pacjentów (46,3%) cierpiała na ciężką postać AZS (IGA równe 4). Mediana czasu trwania AZS wynosiła 26 lat. Mediana EASI i BSA wynosiła odpowiednio 25,5 i 41%. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni, przy czym prawie cała populacja (98,2%) miejscowymi glikokortykosteroidami, 61,6% sterydami ogólnoustrojowymi, 46,1% poddawana była fototerapii, 31,1% przyjmowało cyklosporynę. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie charakterystyki populacji.

Mediana wieku pacjentów badania ECZTRA-7 wynosiła 34 lata. Przewagę stanowiła płeć męska (59,6%). Według skali EASI wszyscy pacjenci mieli ciężką postać AZS (EASI ≥ 20). Z kolei według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 49,8% pacjentów, a pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4). Mediana EASI i BSA wynosiła odpowiednio 28,8 i 52%. Mediana czasu trwania AZS wynosiła 26 lat. Wszyscy pacjenci przyjmowali uprzednio terapie AZS. Prawie cała populacja leczona była miejscowymi glikokortykosteroidami (99,6%), 74,7% cyklosporyną, 68,2% przyjmowało sterydy ogólnoustrojowe, 58,8% poddana została fototerapii. Do głównych przyczyn przerwania leczenia za pomocą cyklosporyny należały: nieadekwatna skuteczność (34,3%) i zdarzenia niepożądane (31,0%). Z kolei głównym powodem nie przyjmowania uprzednio cyklosporyny były przeciwwskazania do jej stosowania (18,8%). Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie charakterystyki populacji.

Według obowiązującego programu lekowego ciężka postać AZS dotyczy pacjentów z EASI ≥ 20 oraz z IGA równym 4. Wynik EASI ≥ 20 stanowił kryterium włączenia do badania ECZTRA-7, co sugerowałoby ciężką postać AZS. Przyglądając się jednak parametrowi IGA, ponad połowa pacjentów badania ECZTRA-7, choruje na umiarkowaną postać AZS (IGA=3), a u pozostałych występuje ciężkie nasilenie choroby. W przypadku badania ECZTRA-3 włączano pacjentów z EASI ≥ 16 , a odsetki pacjentów z IGA równym 3 i 4 były zbliżone do tych z badania ECZTRA-7.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań tralokinumabu przedstawiono w Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 12.

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Analizowana cecha	ECZTRA-3		ECZTRA-7	
	Tralokinumab + mGKS (N=253)	Placebo + mGKS (N=127)	Tralokinumab + mGKS (N=140)	Placebo + mGKS (N=137)
Wiek, lata (IQR)	37,0 (28,0-52,0)	34,0 (24,0-50,0)	33,0 (25,5-47,0)	34,0 (26,0-45,0)
Płeć męska, n (%)	125 (49,4)	84 (66,1)	82 (58,6)	83 (60,6)
Rasa				
biała	203 (80,2)	85 (66,9)	137 (97,9)	135 (98,5)
czarna lub afroamerykańska	23 (9,1)	12 (9,4)	0	1 (0,7)
azjatycka	17 (6,7)	24 (18,9)	0	1 (0,7)
inna	10 (4,0)	6 (4,7)	3 (2,1)	0

Analizowana cecha	ECZTRA-3		ECZTRA-7	
	Tralokinumab + mGKS (N=253)	Placebo + mGKS (N=127)	Tralokinumab + mGKS (N=140)	Placebo + mGKS (N=137)
Mediana czasu trwania AZS, lata (IQR)	27,0 (17,0-39,0)	26,0 (18,0-39,0)**	26,0 (18,0-35,0)	25,0 (17,0-34,0)
BSA (%), mediana	41,0 (30,0-63,0)	40,0 (26,0-74,0)	52,0 (36,5-70,0)	52,0 (35,0-70,0)
IGA, n (%)				
umiarkowana (IGA 3)	136 (53,8)	66 (52,0)	68 (49,3)	70 (51,1)
ciężka (IGA 4)	116 (45,8)	60 (47,2)	70 (50,7)	67 (48,9)
brak danych*	1 (0,4)	1 (0,8)	-	-
EASI, mediana (IQR)	24,7 (18,4-35,9)‡	26,5 (19,9-39,3)**	28,6 (22,4-38,0)	29,1 (22,8-40,2)
SCORAD, mediana (IQR)	66,2 (57,6-76,3) ‡	67,9 (59,4-79,0)**	69,2 (61,5-76,5)	68,9 (61,2-81,0)
DLQI, mediana (IQR)	18,0 (12,0-23,0)†	18,0 (12,0-23,0) ††	16,0 (11,0-21,0)	16,0 (11,0-21,0)
Średni tygodniowy najgorszy dobowy świąd w skali NRS, mediana (IQR)	8,0 (6,6-8,7)‡	8,0 (7,0-9,0)**	7,4 (6,4-8,3)	7,5 (6,6-8,4)
POEM, mediana (IQR)	23,0 (20,0-26,0) †	24,0 (20,0-27,0)^	22,0 (18,0-26,0)	22,0 (17,0-26,0)
Wcześniejsze leczenie CSA, n (%)	75 (29,6)	43 (33,9)	105 (75,0)	102 (74,5)
Przyczyny przerwania leczenia CSA, n (%)				
nieadekwatna skuteczność	-	-	52 (37,1)	43 (31,4)
zdarzenia niepożądane	-	-	41 (29,3)	45 (32,8)
czas leczenia >1 rok	-	-	5 (3,6)	7 (5,1)
inne	-	-	7 (5,0)	7 (5,1)
Brak wcześniejszego leczenia CSA, n (%)			35 (25,0)	35 (25,5)
Przyczyny nieleczenia CSA, n (%)				
ryzyko zdarzeń niepożądanych	-	-	5 (3,6)	4 (2,9)
przeciwwskazania	-	-	28 (20,0)	24 (17,5)
inne	-	-	2 (1,4)	7 (5,1)
Wcześniejsze leczenie AZS (poza CSA), n (%)				
miejscowe glikokortykosteroidy	251 (99,2)	122 (96,1)	140 (100)	136 (99,3)
sterydy ogólnoustrojowe	148 (58,5)	86 (67,7)	98 (70,0)	91 (66,4)
mykofenolan	7 (2,8)	5 (3,9)	3 (2,1)	5 (3,6)
metotreksat	29 (11,5)	30 (23,6)	23 (16,4)	26 (19,0)
azatiopryna	13 (5,1)	12 (9,4)	18 (12,9)	18 (13,1)
przeciwciała monoklonalne	14 (5,5)	10 (7,9)	9 (6,4)	12 (8,8)
dupilumab			6 (4,3)	8 (5,8)
inne leki immunosupresyjne	6 (2,4)	0 (0,0)	16 (11,4)	12 (8,8)
fototerapia	122 (48,2)	53 (41,7)	79 (56,4)	84 (61,3)

Analizowana cecha	ECZTRA-3		ECZTRA-7	
	Tralokinumab + mGKS (N=253)	Placebo + mGKS (N=127)	Tralokinumab + mGKS (N=140)	Placebo + mGKS (N=137)

CSA - cyklosporyna A, DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

* pacjenci ci nie otrzymali dawki leczniczej i nie zostali włączeni do pełnej analizy

** dane dla 126 pacjentów

‡ dane dla 252 pacjentów

‡‡ dane dla 251 pacjentów

† dane dla 250 pacjentów

†† dane dla 125 pacjentów

^ dane dla 124 pacjentów

Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	ECZTRA-3*		ECZTRA-7	
	Tralokinumab + mGKS (N=253)	Placebo mGKS (N=127)	Tralokinumab + mGKS (N=140)	Placebo mGKS (N=137)
Przerwanie leczenia, n (%)	18 (7,1)	7 (5,5)	15 (5,9)	17 (13,4)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

* dotyczy okresu 16 tygodni leczenia

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania ECZTRA-3 obejmowały: odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równy 0 lub 1 oraz odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

Do pierwszorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-7 należał odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W obu badaniach oceniano zmianę w zakresie: skali punktującej atopowe zapalenie skóry (SCORAD), oceny egzemy przez pacjenta lub opiekuna (POEM), skali oceniającej obszar i nasilenie AZS (EASI), numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS). Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia (DLQI). Punkty końcowe oceniane były w 16. tygodniu, a część z nich również w późniejszym okresie obserwacji (w 26. tygodniu w badaniu ECZTRA-7).

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w ocenianych badaniach tralokinumabu, z uwzględnieniem czasu oceny danych punktów końcowych, przedstawiono Tab. 13. Podsumowanie skal i kwestionariuszy stosowanych do oceny nasilenia AZS w badaniach klinicznych włączonych do analizy zestawiono w Tab. 14.

Opis wykorzystanych w badaniach skal i kwestionariuszy umieszczono w aneksie 8.12.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ECZTRA-3	- odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w 16. tygodniu leczenia,	- zmiana wyniku w skali SCORAD w okresie od początku badania do 16. tygodnia,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z EASI-75 w 16. tygodniu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> - co najmniej 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - zmiana wskaźnika DLQI w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - ≥ 4-punktowa poprawa DLQI w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - zmiana wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - zmiana wskaźnika EASI w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - odsetek pacjentów z EASI-50, - odsetek pacjentów z EASI-90, - zmniejszenie wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (średnia tygodniowa) w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - zmiana wyniku w skali POEM w okresie od początku badania do 16. tygodnia, - ≥ 4-punktowa poprawa wyniku w skali POEM, - ≥ 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS, - odsetek IGA 0/1 wśród pacjentów, którzy uzyskali IGA 0/1 w 16. tygodniu leczenia, - odsetek pacjentów z EASI-75 wśród pacjentów, którzy uzyskali IEASI-75 w 16. tygodniu leczenia.
ECZTRA-7	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> - co najmniej 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS), - zmiana wyniku w skali SCORAD w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - zmiana wskaźnika DLQI w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - odsetek pacjentów z EASI-75 w 26. tygodniu leczenia, - odsetek pacjentów z EASI-90, w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - zmiana wskaźnika EASI w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - zmiana wyniku w skali POEM w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - zaburzenia snu związane z egzemą w okresie od początku badania do 16. i 26. tygodnia, - ilość stosowanych mGKS i liczba dni bez stosowania leczenia miejscowego.

DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szalkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktuja atpowe zapalenie skóry

Tab. 14. Zestawienie skal i kwestionariuszy dotyczących oceny stopnia nasilenia objawów AZS z badań klinicznych włączonych do analizy.

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka
----------------------	-----------------

BSA (ang. <i>Body Surface Area</i>)	Parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej przez zmiany chorobowe w zakresie od 0 do 100.
DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) Aneks: 8.12.1	Skala oceniająca jakość życia pacjentów chorujących na choroby skórne oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. Ostateczny wynik DLQI jest sumą punktów. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 - bez wpływu choroby na jakość życia, 2-5 - nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 - umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 - mocno obniżona jakość życia, 21-30 - bardzo mocno obniżona jakość życia.
EASI (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>) Aneks: 8.12.2	Skala EASI uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, z kolei pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Skala określa jeden spośród 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 zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali to 72 punkty. Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco: <ul style="list-style-type: none"> • brak zmian: 0 punktów, • prawie bez zmian: 0,1-1,0 punktów, • łagodne nasilenie: 1,1-7,0 punktów, • umiarkowane nasilenie: 7,1-21,0 punktów, • duże nasilenie: 21,1-50,0 punktów, • bardzo duże nasilenie: 50,1-72,0 punktów.
IGA (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i>)	Skala IGA pozwala na ogólną ocenę nasilenia AZS. Najczęściej stosowana jest 6-stopniowa skala (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów.
NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) Aneks: 8.12.5	Numeryczna skala szacunkowa zawierająca, w przypadku niniejszej analizy klinicznej, 11 stopni nasilenia świądu- od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny świąd. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny świądu ostrego, jak i przewlekłego.
POEM (ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>) Aneks: 8.12.6	Skala uwzględniająca 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. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1-2 dni), 2 (3-4 dni), 3 (5-6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów. W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM: <ul style="list-style-type: none"> • 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian), • 3-7 (łagodne nasilenie choroby), • 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby), • 17-24 (duże nasilenie choroby), • 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby).
SCORAD (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis Index</i>) Aneks: 8.12.7	Według SCORAD oceniane są objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz objawy subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Powierzchnię skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych opiera się na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczasy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej tj. od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Suchość skóry ocenia się w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu u pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (zakres od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. Maksymalny wynik skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne. Uzyskany wynik pozwala na klasyfikację AZS na sposób: <ul style="list-style-type: none"> • łagodne (<25 punktów),

	<ul style="list-style-type: none">• umiarkowane (25-50 punktów),• ciężkie (>50 punktów).
--	--

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, proggi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg $I^2=50\%$. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

4.3.1 Badania tralokinumabu

Do analizy zakwalifikowano dwa, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne - ECZTRA-3 i ECZTRA-7, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w skojarzeniu ze stosowanymi miejscowo glikokortykosteroidami (mGKS) z BSC tj. przyjmowanie mGKS w monoterapii. Oba badania tralokinumabu zrealizowano jako podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania kliniczne.

Badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7 obejmowały dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Mediana czasu trwania AZS w obu badaniach wynosiła 26 lat. Wiek populacji był zbliżony, odpowiednio mediana 36 i 34 lat. W obu badaniach nieznaczną przewagę stanowiła płeć męska - odpowiednio 55,0% i 59,6%. Według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 53,2% i 49,8% odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4). Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych według skali EASI była wyższa w badaniu ECZTRA-7, w którym mediana wynosiła 28,6 i 29,1 punktów, odpowiednio dla grupy z tralokinumabem i placebo, w porównaniu do odpowiednio 24,7 i 26,5

punktów w badaniu ECZTRA-3. Różnice te wynikają z kryteriów włączenia do obu badań, które w zakresie EASI różniły się między sobą tj. kryterium włączenia był wynik EASI ≥ 16 i ≥ 20 , odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Wartości w zakresie innych skal stosowanych do oceny nasilenia AZS tj. POEM (23,0 i 24,0 vs. 22,0 i 22,0), NRS w ocenie najgorszego świądu w ciągu doby (8,0 i 8,0 vs. 7,4 i 7,5) oraz SCORAD (66,2 i 67,9 vs. 69,2 i 68,9) były do siebie zbliżone w populacjach obu badań.

Według obowiązującego programu lekowego ciężka postać AZS dotyczy pacjentów z EASI ≥ 20 oraz z IGA równym 4. Wynik EASI ≥ 20 stanowił kryterium włączenia do badania ECZTRA-7, co sugerowałoby ciężką postać AZS. Przyglądając się jednak parametrowi IGA, ponad połowa pacjentów badania ECZTRA-7, choruje na umiarkowaną postać AZS (IGA=3), a u pozostałych występuje ciężkie nasilenie choroby. W przypadku badania ECZTRA-3 włączano pacjentów z EASI ≥ 16 , a odsetki pacjentów z IGA równym 3 i 4 były zbliżone do tych z badania ECZTRA-7.

Pacjenci badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7 leczeni byli uprzednio między innymi: miejscowymi glikokortykosteroidami (odpowiednio: 98,2% vs. 99,6%), sterydami ogólnoustrojowymi (61,6% vs. 68,2%), fototerapią (46,1% vs. 58,8%) oraz cyklosporyną (31,1% vs. 74,7%). Znaczna różnica w zakresie stosowania uprzednio cyklosporyny w obu badaniach wynika z kryteriów włączenia przyjętych w badaniu ECZTRA-7, według których kwalifikowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania (w badaniu ECZTRA-3 brak w kryteriach kwalifikacji informacji odnośnie statusu leczenia cyklosporyną).

Pacjenci przed randomizacją w obu badaniach musieli odstawić dotychczasowe leczenie mGKS, inhibitorami kalcyneuryny i miejscowymi inhibitorami fosfodiesterazy typu 4 na czas 2 tygodni oraz ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej) czy ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (z wyłączeniem podawania miejscowego, wziewnego i donosowego) na czas 4 tygodni.

Wszystkich pacjentów obu badań poinstruowano, aby w razie potrzeby aplikowali cienką warstwę mGKS raz dziennie na obszary z aktywnymi zmianami chorobowymi. Preparat mGKS stanowił krem - furoinian mometazonu 0,1% (klasa europejska 3 (silny); klasa US 4 (średnia moc)) dostarczany bezpłatnie w zestawach o wielkości od 180 do 200 lub 255 g, odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7, co dwa tygodnie. Średnia dawka mGKS aplikowana przez pacjentów między 15. a 16. tygodniem terapii wynosiła 134,9 vs. 127,2 g w grupie tralokinumabu oraz 193,5 vs. 181,8 g w grupie placebo, odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Leczenie ratunkowe (miejscowe lub ogólnoustrojowe) było dozwolone w obu badaniach tralokinumabu, w celu kontrolowania nietolerowanych objawów AZS, według uznania badacza. W badaniu ECZTRA-3 pacjentów, którzy otrzymali lek ratunkowy, uznano za niereagujących na leczenie, a brakujące dane uznano za brak odpowiedzi. W badaniu ECZTRA-7 pacjenci przerywali leczenie, jeśli otrzymywali ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub niesteroidowe ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, mogli jednak wznowić udział w badaniu po zaprzestaniu leczenia ratunkowego, jeśli badacz uznał to za stosowne. Jakiemukolwiek leczeniu ratunkowemu poddanych zostało 2,8% i 5,7% pacjentów z grupy tralokinumabu oraz 10,2% i 13,9% z grupy placebo, odpowiednio badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

W obu badaniach raportowano wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji, w którym porównywano tralokinumab 300 mg Q2W w skojarzeniu z mGKS z BSC tj. stosowanie mGKS w monoterapii. Łączny okres obserwacji w badaniu ECZTRA-3 wynosił 32 tygodnie, jednak po 16 tygodniach pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tralokinumabem zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab 300 mg podawany co dwa lub co cztery tygodnie, łącznie z mGKS. Wyniki badania ECZTRA-3 obejmujące pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu mGKS zaprezentowane zostaną oddzielnie w rozdziale 4.5. Łączny czas obserwacji w badaniu ECZTRA-7 wynosił 26 tygodni.

O ile zachodziła taka możliwość przeprowadzano metaanalizę wyników badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

4.3.2 Badania włączone do MAIC

Do analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) włączono po jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym, dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu i dupilumabu w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

Badania włączone do porównania pośredniego z dopasowaniem populacji pochodziły z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych w tym:

- 1 RCT tralokinumabu (ECZTRA-7),
- 1 RCT dupilumabu (CAFE).

Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących stosowania tralokinumabu i dupilumabu w populacji pacjentów z AZS [REDACTED]

[REDACTED] w tym opis metodologii i wiarygodności badań, opis populacji i punktów końcowych przedstawiono odpowiednio w rozdziale 4.2.1 oraz w aneksie 8.13.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Heterogeniczność metodologiczna

Badania tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Oba badania miały charakter wielośrodkowy, a także międzynarodowy. Część ośrodków zlokalizowana była w Polsce.

Badania tralokinumabu i dupilumabu charakteryzowały się dużym zróżnicowaniem w zakresie ich metodologii. Znaczące różnice odnotowano w zakresie czasu na wymycie danego leku (ang. *wash-out period*) przed rozpoczęciem badania, który różnił się istotnie dla tralokinumabu i dupilumabu. Przed rozpoczęciem badań pacjenci musieli odstawić dotychczasowe leczenie mGKS, inhibitorami kalcyneuryny, ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyj-

nymi/immunomodulującymi, ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, czy fototerapię. Stosowanie mGKS i inhibitorów kalcyneuryny, w przypadku tralokinumabu, należało odstawić na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, w porównaniu do 1 tygodnia w badaniu dupilumabu.

Zidentyfikowano także różnice w zakresie czasu na odstawienie leczenia za pomocą ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących takich jak: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu i inhibitory kinazy janusowej przed rozpoczęciem badań, który wynosił 4 tygodnie w badaniu ECZTRA-7 w porównaniu do 8 tygodni w badaniu CAFE. Różnice dotyczące okresu wymywania odnotowano również w zakresie stosowania fototerapii - 6 tygodni vs. 4 tygodnie, odpowiednio w badaniu tralokinumabu i dupilumabu. Przedstawione różnice w zakresie czasu koniecznego na wymycie leku przed przystąpieniem do badania mogą mieć istotny wpływ na wyjściową charakterystykę pacjentów, przebieg choroby, odpowiedź na leczenie, czy zastosowane leczenie ratunkowe w trakcie badań, zwłaszcza w pierwszych tygodniach ich trwania.

Różnice między badaniami odnotowano także w zakresie rodzaju i sposobu stosowania miejscowych glikokortykosteroidów, przyjmowanych w skojarzeniu z terapią tralokinumabem czy dupilumabem. W badaniu tralokinumabu mGKS stosowano w razie potrzeby raz dziennie. Z kolei w badaniu dupilumabu do 2. tygodnia pacjenci stosowali mGKS według zaleceń lekarza, a po 2. tygodniu wszyscy pacjenci stosowali mGKS, raz dziennie, z mniejszą częstotliwością stosowania po uzyskaniu kontroli choroby (pacjenci bez zmian skórnych kontynuowali aplikowanie mGKS na obszary podatne na zmiany chorobowe w odstępach co drugi dzień (przed dniem 57.) lub dwa razy w tygodniu (po dniu 57.)). Rodzajem stosowanego mGKS w przypadku badania tralokinumabu był furoinian mometazonu 0,1% o umiarkowanej i wysokiej sile działania, dostarczany bezpłatnie w zestawach o wielkości od 180 do 255 g co dwa tygodnie. W badaniu dupilumabu stosowano jakiegokolwiek rodzaj mGKS o umiarkowanej lub niskiej sile działania. Wymienione różnice w zakresie rodzaju mGKS tj. umiarkowana i wysoka siła działania vs. umiarkowana i niska siła działania oraz sposobu stosowania mGKS tj. w razie potrzeby vs. raz dziennie mogą mieć istotny wpływ na odpowiedź zarówno w grupach z interwencją jak i w ramionach kontrolnych. Analiza odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach wskazała na istotnie statystycznie wyższe odpowiedzi w grupie BSC badania tralokinumabu w porównaniu do wyników grupy kontrolnej badania dupilumabu, w zakresie wszystkich wspólnych dla obu badań punktów końcowych - zarówno dychotomicznych jak i ciągłych (patrz niżej, Ryc. 5, Ryc. 6, Ryc. 7, Ryc. 8).

Zidentyfikowano także różnice w zakresie przyjmowania leczenia ratunkowego (ang. *rescue medication*) między grupami kontrolnymi w trakcie trwania obu badań. Większy odsetek pacjentów przyjmujących leczenie ratunkowe odnotowano w ramieniu placebo badania dupilumabu (18% vs. 14%). Leczenie ratunkowe obejmowało stosowanie leczenia miejscowego, w tym silnych i bardzo silnych mGKS oraz ogólnoustrojowego. Konsekwencją przyjęcia takiego leczenia w badaniu tralokinumabu było przerwanie badania, pacjenci mogli jednak wznowić udział w badaniu po zaprzestaniu przyjmowania leczenia ratunkowego, w przypadku, gdy badacz uznał to za stosowne. W badaniu dupilumabu przyjęcie takiego leczenia uznawane było jako niepowodzenia terapii, a możliwość kontynuowania badania była możliwa wyłącznie po zastosowaniu ratunkowego leczenia miejscowego (w przypadku przyjęcia leczenia ogólnoustrojowego następowało przerwanie badanego leczenia). Różnice w zakresie przyjmowania leczenia ratunkowego mogą wskazywać na różnice w zakresie sposobu leczenia pacjentów za pomocą mGKS w obu analizowanych badaniach.

Czas obserwacji w badaniu ECZTRA-7 wynosił 26 tygodni. Po 26. tygodniu część pacjentów, spełniająca kryteria kwalifikacji została przeniesiona do długoterminowego badania ECZTEND, pozostała część poddana została 14-tygodniowemu okresowi obserwacji po leczeniu. W badaniu CAFE po 16 tygodniach leczenia pacjenci byli obserwowani w ramach otwartej fazy badania do 28. tygodnia. Wspólnym punktem czasowym obu badań były wyniki raportowane w 16. tygodniu leczenia.

Porównanie w zakresie metodologii badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Porównanie metodologii badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE).

Parametr	ECZTRA-7		CAFE	
	TRA + mGKS (N=140)	PLC + mGKS (N=137)	DUPI + mGKS (N=107)	PLC + mGKS (N=108)
Okres wymywania leków (ang. wash-out period) przed rozpoczęciem badania				
mGKS/TCl	2 tygodnie		1 tydzień	
cyklosporyna	4 tygodnie		4 tygodnie	
ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne/immunomodulujące*	4 tygodnie		8 tygodni	
ogólnoustrojowe kortykosteroidy	4 tygodnie		4 tygodnie	
fototerapia	6 tygodni		4 tygodnie	
Leczenie mGKS				
Stosowanie	W razie potrzeby, raz dziennie		Do 2. tygodnia wg zaleceń lekarza, po 2. tygodniu wszyscy pacjenci, raz dziennie mniejsza częstotliwość stosowania po uzyskaniu kontroli choroby**	
Rodzaj mGKS	furoinian metometazonu 0,1%, o umiarkowanej lub wysokiej sile działania dostarczany bezpłatnie w zestawach o wielkości od 180 do 255 g co 2 tygodnie		jakikolwiek o umiarkowanej lub niskiej sile działania	
Leczenie ratunkowe (ang. rescue medication)				
Możliwość przyjmowania	Cały okres trwania badania		Cały okres trwania badania	
Rodzaj leczenia	Miejscowe, ogólnoustrojowe		Miejscowe, w tym silne i bardzo silne mGKS oraz TCl, ogólnoustrojowe	
Konsekwencje wdrożenia leczenia ratunkowego	Leczenie ogólnoustrojowe (immunosupresyjne/kortykosteroidami) - przerwanie badanego leczenia, jednak pacjenci mogli jednak wznowić udział w badaniu po zaprzestaniu leczenia ratunkowego, jeśli badacz uznał to za stosowne		Pacjenci, którzy otrzymali leczenie ratunkowe byli uznawani jako niepowodzenia leczenia, jednak kontynuowali wizyty badawcze i oceny; leczenie miejscowe - możliwość kontynuowania leczenia; leczenie ogólnoustrojowe - przerwanie badanego leczenia	
Przyjmowanie leczenia ratunkowego w trakcie trwania badania				
Co najmniej 1 leczenie ratunkowe, n (%)	8 (5,7)	19 (13,9)	4 (3,7)	19 (17,6)
Leczenie ogólnoustrojowe, n (%)				
kortykosteroidy	3 (2,1)	8 (5,8)	-	-
immunosupresanty	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	3 (2,8)
glukokortykoidy	-	-	0 (0,0)	2 (1,9)
inne	0 (0,0)	1 (0,7)	-	-
Leczenie miejscowe, n (%)				
kortykosteroidy	6 (4,3)	16 (11,7)	3 (2,8)	16 (14,8)
inne (np. TCl)	-	-	1 (0,9)	0 (0,0)

mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, TCI - inhibitory kalcyneuryny

* np. metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej

** pacjenci bez zmian skórnych kontynuowali nakładanie mGKS na obszary podatne na zmiany w odstępach co drugi dzień (przed dniem 57.) lub dwa razy w tygodniu (po dniu 57.)

Heterogeniczność kliniczna

Badanie tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE obejmowały dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania tralokinumabu i dupilumabu 200 mg co dwa tygodnie, zgodnie z ChPL (nie analizowano wyników dla pacjentów przyjmujących dupilumab co 1 tydzień, które prezentowane były w badaniu). Mediana czasu trwania AZS była niższa w badaniu tralokinumabu i wynosiła 26 lat, w porównaniu do mediany 29 lat w badaniu dupilumabu. Wiek populacji był zbliżony, odpowiednio mediana 34 i 38 lat. W obu badaniach przewagę stanowiła płeć męska - odpowiednio 59,6% i 61,2%. Według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 49,8% i 52,6% odpowiednio w badaniu ECZTRA-7 i CAFE. Pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4). Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych według skali EASI była nieco niższa w badaniu ECZTRA-7 i wynosiła 28,6 i 29,1 punktów, odpowiednio dla grupy z tralokinumabem i placebo, w porównaniu do 31,6 i 31,7 punktów odpowiednio dla dupilumabu i placebo. Wartości w zakresie innych skal stosowanych do oceny nasilenia AZS tj. POEM (20,0 i 19,0 vs. 22,0 i 22,0), NRS w ocenie najgorszego świądu w ciągu doby (7,0 i 6,9 vs. 7,4 i 7,5) oraz SCORAD (66,7 i 67,5 vs. 69,2 i 68,9) były do siebie zbliżone w populacjach obu badań.

Różnice z zakresu charakterystyki populacji odnotowano w zakresie wyjściowej jakości życia pacjentów z badań tralokinumabu i dupilumabu. Na podstawie skali DQI, pozwalającej ocenić jakość życia związaną z problemami skórnymi, zaobserwowano wyższe, a tym samym gorsze wyniki wyjściowe dla pacjentów z badań tralokinumabu (16,0 i 16,0 vs. 14,0 i 13,0, odpowiednio w grupach z interwencją i placebo).

Zidentyfikowano także różnice w zakresie wcześniejszego leczenia AZS. Największą różnicę między populacjami obu badań odnotowano w zakresie wcześniejszego leczenia sterydami. Znaczna większość pacjentów z badania tralokinumabu leczona była uprzednio sterydami tj. 70,0% i 66,4% odpowiednio z ramienia tralokinumabu i placebo, w porównaniu do 31,8% i 37,0%, odpowiednio w grupie dupilumabu i placebo. Znacznie większy odsetek pacjentów przyjmujących wcześniejsze leczenie sterydami może wskazywać na większy stopień nasilenia AZS u pacjentów z badania tralokinumabu. Ponadto, spośród danych, które udało się porównać, dostrzec można większy odsetek pacjentów z badań tralokinumabu również w przypadku wcześniejszego stosowania cyklosporyny, metotreksatu i azatiopryny.

Szczegółowe porównanie w zakresie charakterystyki populacji z badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Porównanie charakterystyki populacji w badaniach tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE).

Parametr	ECZTRA-7		CAFE	
	TRA + mGKS (N=140)	PLC + mGKS (N=137)	DUPI + mGKS (N=107)	PLC + mGKS (N=108)
Wiek, lata (IQR)	33,0 (25,5-47,0)	34,0 (26,0-45,0)	38,0 (25,0-47,0)	37,5 (29,0-49,0)

Płeć męska, n (%)	82 (58,6)	83 (60,6)	65 (60,7)	68 (63,0)
Rasa, biała, n (%)	137 (97,9)	135 (98,5)	104 (97,2)	104 (96,3)
Mediana czasu trwania AZS, lata (IQR)	26,0 (18,0-35,0)	25,0 (17,0-34,0)	29,0 (19,0-43,0)	28,5 (19,5-40,0)
BSA (%), mediana	52,0 (36,5-70,0)	52,0 (35,0-70,0)	55,0 (44,0-66,0)	53,0 (38,3-69,3)
IGA, n (%)				
umiarkowana (IGA 3)	68 (49,3)	70 (51,1)	57 (53,3)	56 (51,9)
ciężka (IGA 4)	70 (50,7)	67 (48,9)	50 (46,7)	52 (48,1)
EASI, mediana (IQR)	28,6 (22,4-38,0)	29,1 (22,8-40,2)	31,6 (25,2-39,2)	31,7 (24,2-40,7)
SCORAD, mediana (IQR)	69,2 (61,5-76,5)	68,9 (61,2-81,0)	66,7 (61,1-76,2)	67,5 (58,5-76,6)
DLQI, mediana (IQR)	16,0 (11,0-21,0)	16,0 (11,0-21,0)	14,0 (8,0; 22,0)	13,0 (7,0; 19,5)
Średni tygodniowy najgorszy dobowy świąd w skali NRS, mediana (IQR)	7,4 (6,4-8,3)	7,5 (6,6-8,4)	7,0 (5,4-8,0)	6,9 (4,9-8,1)
POEM, mediana (IQR)	22,0 (18,0-26,0)	22,0 (17,0-26,0)	20,0 (15,0-24,0)	19,0 (14,0-24,0)
Wcześniejsze leczenie AZS, n (%)				
sterydy ogólnoustrojowe	98 (70,0)	91 (66,4)	34 (31,8)*	40 (37,0)*
cyklosporyna	105 (75,0)	102 (74,5)	69 (64,5)	72 (66,7)
metotreksat	23 (16,4)	26 (19,0)	10 (9,3)	7 (6,5)
azatiopryna	18 (12,9)	18 (13,1)	7 (6,5)	6 (5,6)

AZS - atopowe zapalenie skóry, BSA - powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, DLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala oceny, POEM - ocena egzemy przez pacjenta lub opiekuna, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

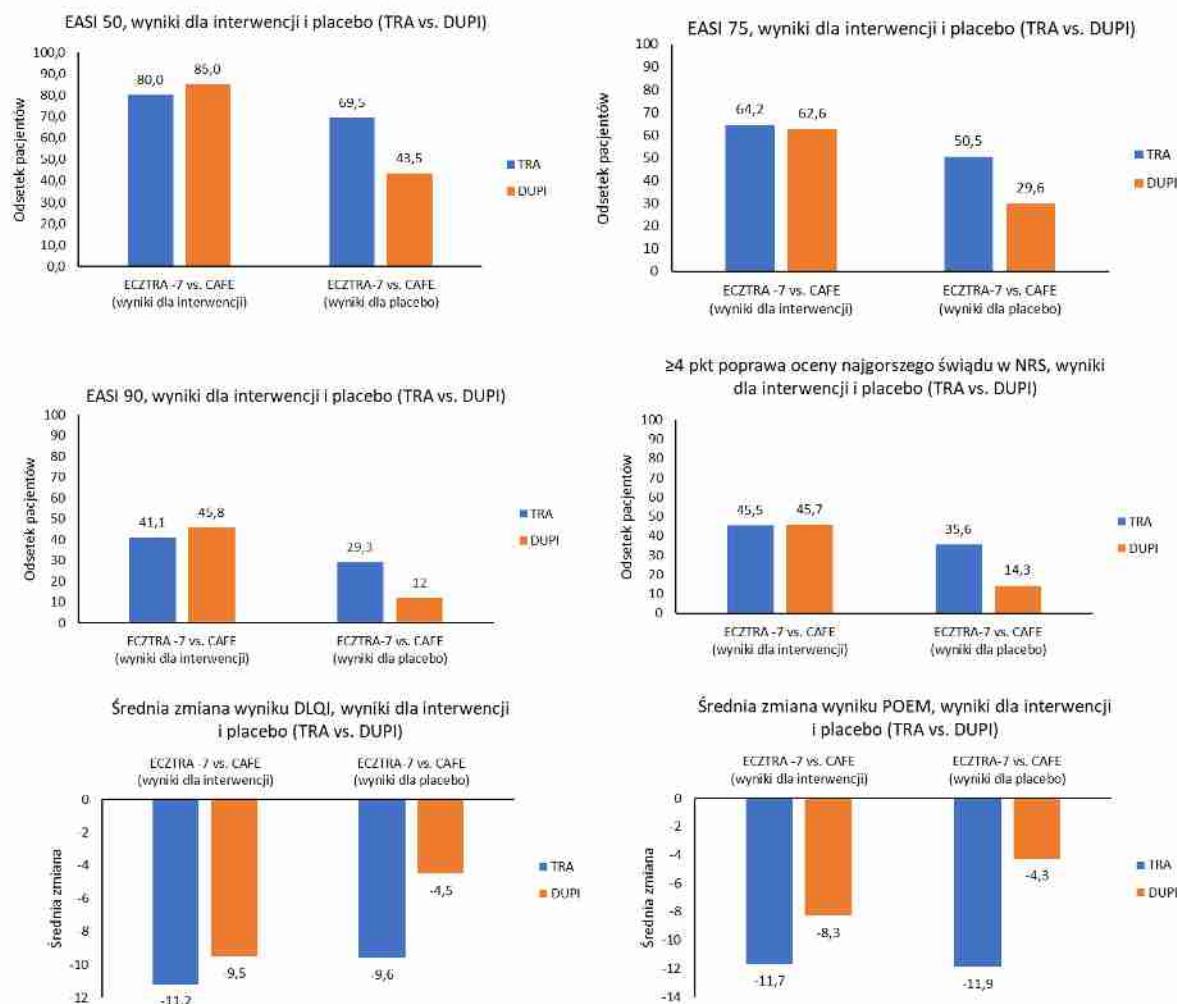
* informacje z dokumentu zamieszczonego na stronie niemieckiej agencji HTA https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf

Heterogeniczność statystyczna

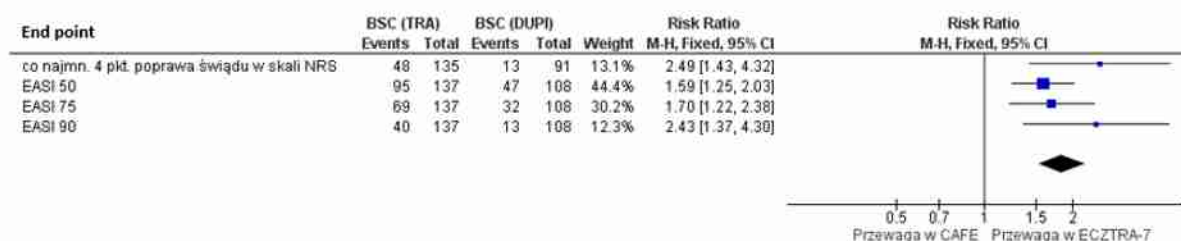
Opisana wyżej heterogeniczność metodologiczna i kliniczna odnotowana w badaniach tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) przyczyniła się od uzyskania różnych odpowiedzi w ramionach placebo. Z racji tego, że w obu badaniach porównywano terapię skojarzoną z monoterapią miejscowymi glikokortykosteroidami (opisywaną jako placebo) spodziewane odpowiedzi w grupach kontrolnych powinny być na podobnym poziomie. Ze względu na wyżej wspomnianą heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań, odnotowano znacznie wyższe odpowiedzi w ramieniu placebo badania tralokinumabu w porównaniu do placebo w badaniu dupilumabu. Różnice te odnotowano w zakresie każdego analizowanego wspólnego dla obu badań punktu końcowego. Szczegóły przedstawiono na Ryc. 5. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo badań tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia (w porównaniu do badania dupilumabu, w którym odpowiedź w grupie placebo jest znacznie niższa, a przez to obserwowany może być większy efekt leczenia).

W programie RevMan zestawiono wyniki odpowiedzi w grupach kontrolnych badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE). Analiza odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach wskazała na istotnie statystycznie wyższe odpowiedzi w grupie BSC badania tralokinumabu w porównaniu do wyników grupy kontrolnej badania dupilumabu, w zakresie wszystkich wspólnych dla obu badań punktów końcowych - zarówno dychotomicznych jak i ciągłych (Ryc. 5, Ryc. 6, Ryc. 7, Ryc. 8).

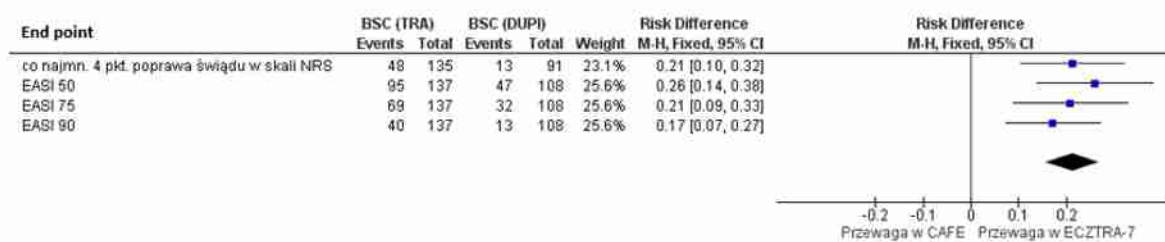
Ryc. 5. Różnice między wynikami obserwowanymi w grupach interwencyjnych oraz placebo (z mGKS) w badaniach ECZTRA-7 i CAFÉ dla punktów końcowych skuteczności.



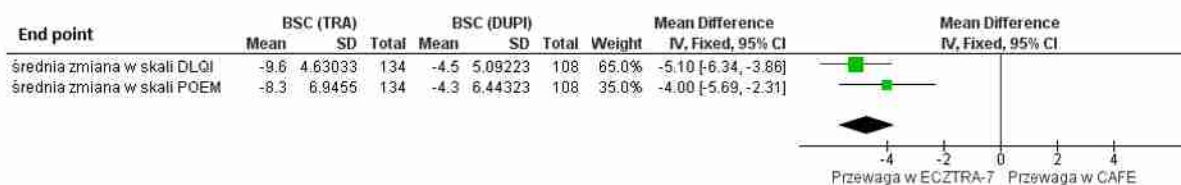
Ryc. 6. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 7. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 8. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.4 Analiza skuteczności - porównanie bezpośrednie

Skuteczność tralokinumabu w porównaniu z BSC, rozumianym jako kontynuacja dotychczasowej terapii miejscowymi glikokortykosteroidami w leczeniu AZS [redacted] oceniono w dwóch badaniach III fazy - ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

4.4.1.10 Odsetek pacjentów z IGA 0/1

Stopień nasilenia AZS wg skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), pozwalającej na ogólną ocenę nasilenia rumienia, nacieku, sączenia oraz obecności grudek i strupów, oceniano w badaniu ECZTRA-3. Skala IGA to 5-stopniowa skala, w której wynik równy 0 oznacza brak zmian chorobowych, a wynik równy 4 oznacza ciężką postać choroby. Odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) w 16. tygodniu leczenia stanowił pierwszorzędkowy punkt końcowy badania ECZTRA-3.

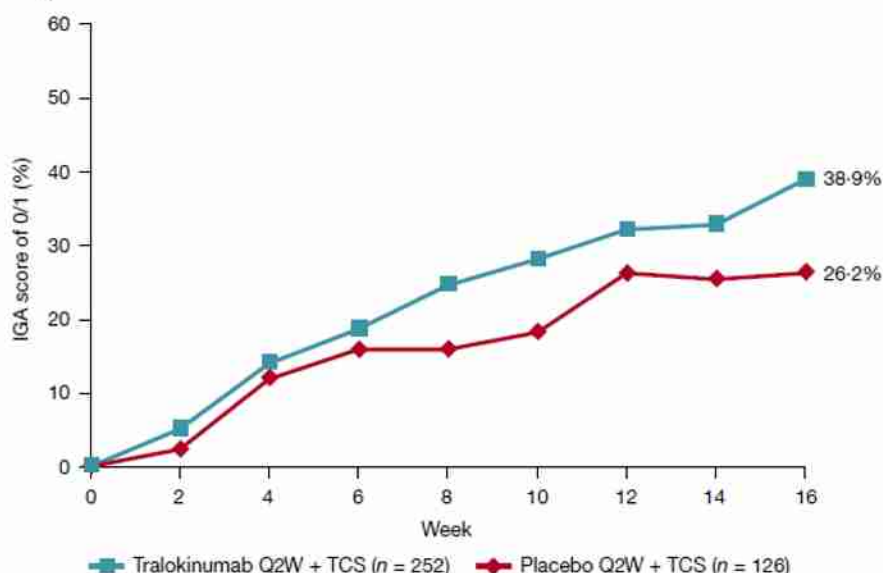
Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,48; 95%CI: 1,07; 2,07; p=0,0194; Tab. 17). Odsetek pacjentów z IGA 0/1 był wyższy w przypadku tralokinumabu w każdym punkcie czasowym tj. od rozpoczęcia leczenia do 16. tygodnia (Ryc. 9).

Tab. 17. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: IGA 0/1.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	98	252	38,9	33	126	26,2	1,48 (1,07; 2,07) p=0,0194	0,13 (0,03; 0,22) p=0,0107

mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

Ryc. 9. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-3 (Silverberg 2021).



4.4.1.2 Odsetek pacjentów z EASI 75

Odsetek pacjentów z 75-procentową redukcją zmian AZS (EASI 75, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie, oceniano w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Odsetek pacjentów z EASI-75 w 16. tygodniu leczenia stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy obu badań.

Metaanaliza 2 badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 75 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,41; 95%CI: 1,20; 1,67; $p<0,0001$; Tab. 18; Ryc. 10). Odsetek pacjentów z EASI 75 był wyższy w przypadku tralokinumabu w każdym punkcie czasowym badania ECZTRA-3 tj. od rozpoczęcia leczenia do 16. tygodnia (Ryc. 12) oraz od 4. tygodnia do 26. tygodnia badania ECZTRA-7 (Ryc. 13).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 75 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,28; 95%CI: 1,04; 1,58; $p=0,0222$; Tab. 18). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (RR=1,24; 95%CI: 1,03; 1,50; $p=0,0239$; Tab. 18).

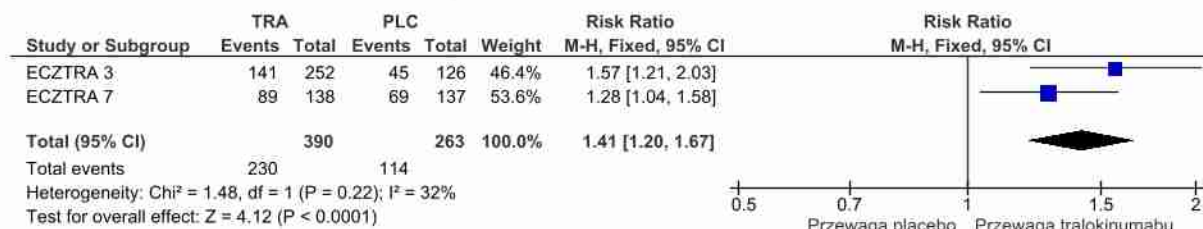
Tab. 18. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 75.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	141	252	56,0	45	126	35,7	1,57 (1,21; 2,03) $p=0,0002$	0,20 (0,10; 0,31) $p=0,0001$
ECZTRA-7	16 tyg.	89	138	64,5	69	137	50,4	1,28 (1,04; 1,58) $p=0,0222$	0,14 (0,03; 0,26) $p=0,008$
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								1,41 (1,20; 1,67) $p<0,0001$ Ryc. 10	0,17 (0,10; 0,25) $p<0,0001$ Ryc. 11
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania									

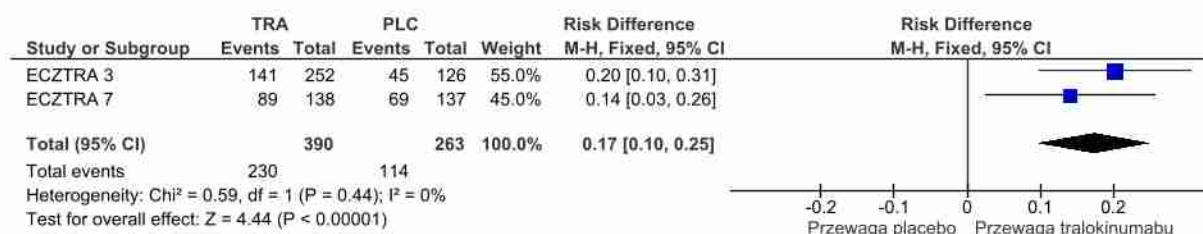
Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-7	16 tyg.	89	138	64,5	69	137	50,4	1,28 (1,04; 1,58) p=0,0222	0,14 (0,03; 0,26) p=0,008
ECZTRA-7	26 tyg.	95	138	68,8	76	137	55,5	1,24 (1,03; 1,50) p=0,0239	0,13 (0,02; 0,25) p=0,021

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

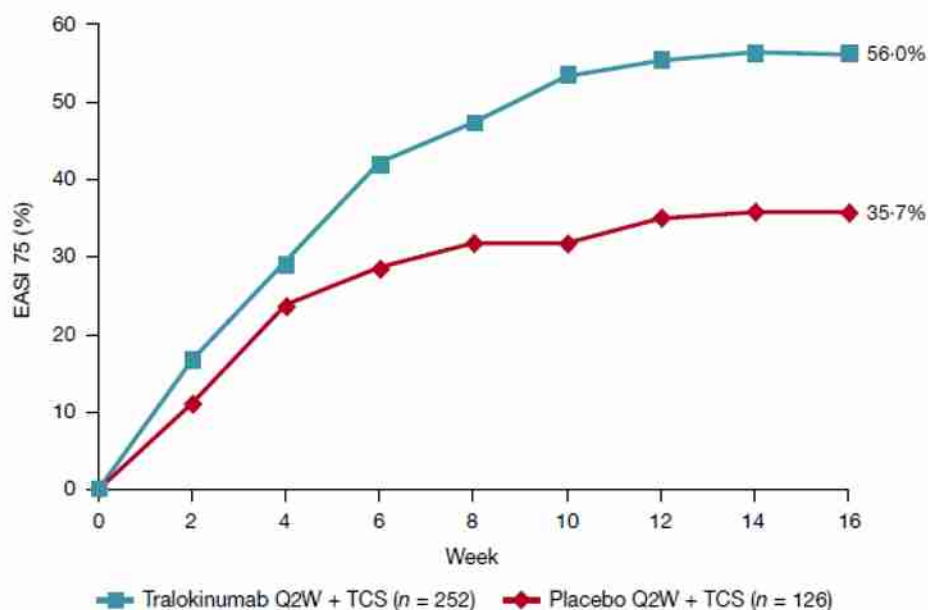
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: PASI 75 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



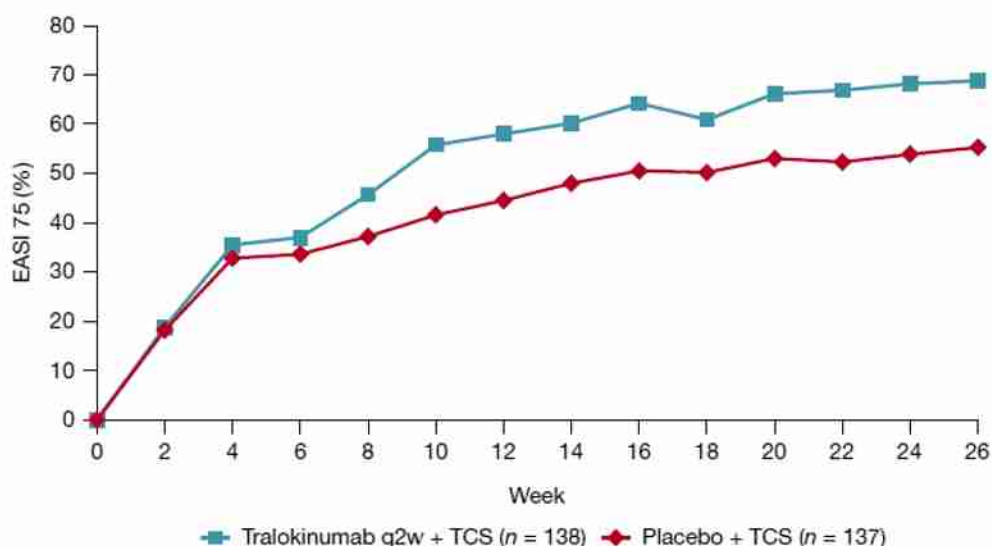
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: PASI 75 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 12. Odsetek pacjentów z EASI 75 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-3 (Silverberg 2021).



Ryc. 13. Odsetek pacjentów z EASI 75 od początku do 26. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-7 (Gutermuth 2022).



4.4.1.3 Odsetek pacjentów z EASI 50

Odsetek pacjentów z 50-procentową redukcją zmian AZS (EASI 50, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie, oceniano w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Metaanaliza 2 badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 50 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,25; 95%CI: 1,05; 1,49; p=0,0128; Tab. 19; Ryc. 14).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 50 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,15; 95%CI: 1,00; 1,32; p=0,0504; Tab. 19). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (RR=1,20; 95%CI: 1,04; 1,38; p=0,0135; Tab. 19).

Tab. 19. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 50.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	200	252	79,4	73	126	57,9	1,37 (1,17; 1,61) p=0,0001	0,21 (0,11; 0,31) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	110	138	80,0	95	137	69,3	1,15 (1,00; 1,32) p=0,0504	0,10 (0,00; 0,21) p=0,0470
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)								1,25 (1,05; 1,49) p=0,0128 Ryc. 14	0,16 (0,05; 0,27) p=0,004 Ryc. 15
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania									
ECZTRA-7	16 tyg.	110	138	80,0	95	137	69,3	1,15 (1,00; 1,32) p=0,0504 p=0,048* p=0,03306**	0,10 (0,00; 0,21) p=0,0470

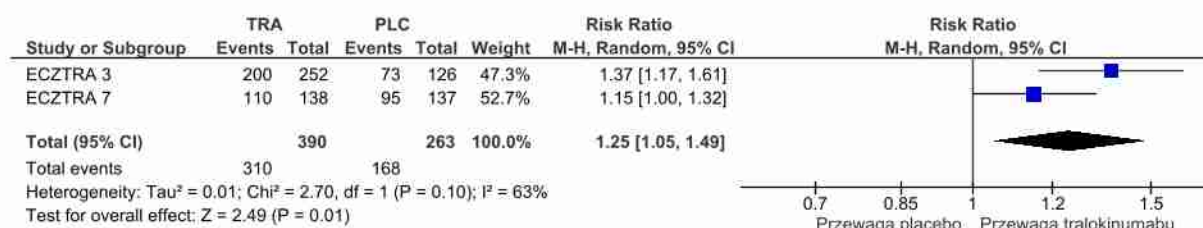
Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-7	26 tyg.	111	138	80,4	92	137	67,2	1,20 (1,04; 1,38) p=0,0135	0,13 (0,03; 0,24) p=0,011

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

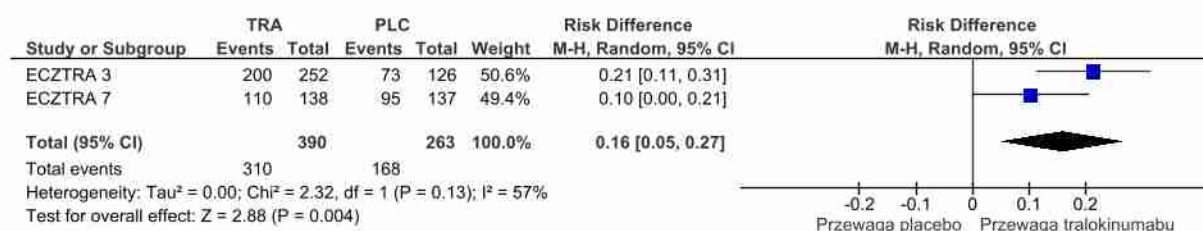
* test na równość frakcji

** test Fischer'a

Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 50 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 50 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.4 Odsetek pacjentów z EASI 90

Odsetek pacjentów z 90-procentową redukcją zmian AZS (EASI 90, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie, oceniano w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Metaanaliza 2 badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 90 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,47; 95%CI: 1,14; 1,88; p=0,0025; Tab. 20; Ryc. 16).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI 90 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,41; 95%CI: 1,02; 1,96; p=0,0382; Tab. 20). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (RR=1,33; 95%CI: 1,01; 1,76; p=0,0456; Tab. 20).

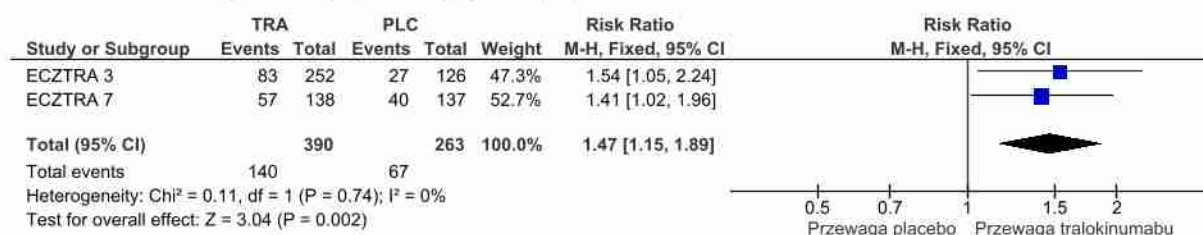
Tab. 20. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 90.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	83	252	32,9	27	126	21,4	1,54 (1,05; 2,24) p=0,0258	0,12 (0,02; 0,21) p=0,014

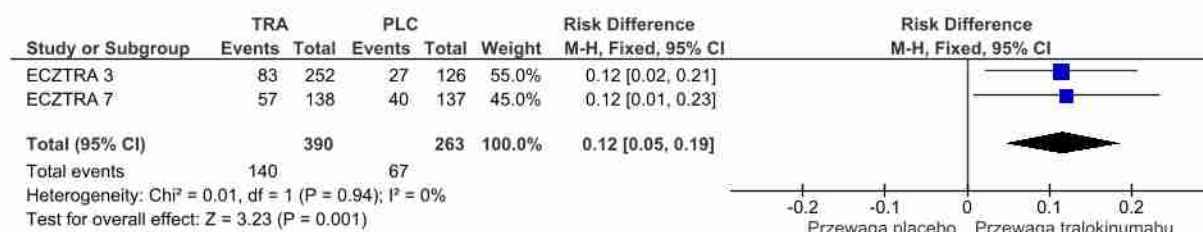
Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-7	16 tyg.	57	138	41,3	40	137	29,2	1,41 (1,02; 1,96) p=0,0382	0,12 (0,01; 0,23) p=0,01
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								1,47 (1,14; 1,88) p=0,0025 Ryc. 16	0,12 [0,05; 0,19] p=0,0012 Ryc. 17
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania									
ECZTRA-7	16 tyg.	57	138	41,3	40	137	29,2	1,41 (1,02; 1,96) p=0,0382	0,12 (0,01; 0,23) p=0,01
ECZTRA-7	26 tyg.	67	138	48,6	50	137	36,5	1,33 (1,01; 1,76) p=0,0456	0,12 (0,00; 0,24) p=0,042

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 90 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 90 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.5 Co najmniej 4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS

Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) u pacjentów z wyjściową średnią ≥ 4 punktów w skali NRS oceniano w badaniach: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. NRS to skala numeryczna zawierająca 11 stopni nasilenia bólu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie nasilenia świądu mierzonego skalą NRS w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC po 16-tygodniowym okresie leczenia (RR=1,31; 95%CI: 1,07; 1,60; p=0,0095; Tab. 21; Ryc. 18).

Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie nasilenia świądu mierzonego w skali NRS w subpopulacji pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, wyniósł 45,4% w grupie tralokinumabu w porównaniu do 34,1% w grupie BSC. Różnica ta nie była istotna statystycznie (RR=1,28; 95%CI: 0,96; 1,72; p=0,0984; Tab. 21). W 26. tygodniu leczenia odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie nasilenia świądu mierzonego w skali NRS był nieco wyższy i wyniósł 47,0% w grupie tralokinumabu w porównaniu do 40,0% w grupie BSC. Różnica ta również nie była istotna statystycznie (RR=1,18; 95%CI: 0,89; 1,55; p=0,2475; Tab. 21).

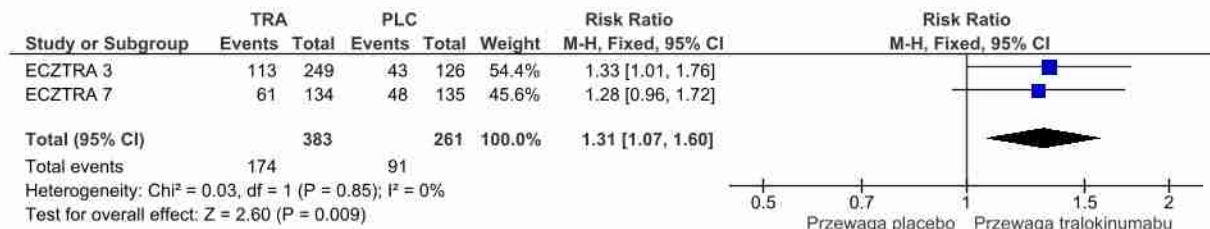
Tab. 21. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	113	249*	45,4	43	126	34,1	1,33 (1,01; 1,76) p=0,0447	0,11 (0,01; 0,22) p=0,0328
ECZTRA-7	16 tyg.	61	134	45,5	48	135	35,6	1,28 (0,96; 1,72) p=0,0984	0,10 (-0,02; 0,22) p=0,06
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								1,31 (1,07; 1,60) p=0,0095 Ryc. 18	0,11 (0,03; 0,18) p=0,0068 Ryc. 19
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania									
ECZTRA-7	16 tyg.	61	134	45,5	48	135	35,6	1,28 (0,96; 1,72) p=0,0984	0,10 (-0,02; 0,22) p=0,0943
ECZTRA-7	26 tyg.	63	134	47,0	54	135	40,0	1,18 (0,89; 1,55) p=0,2475	0,07 (-0,05; 0,19) p=0,2447

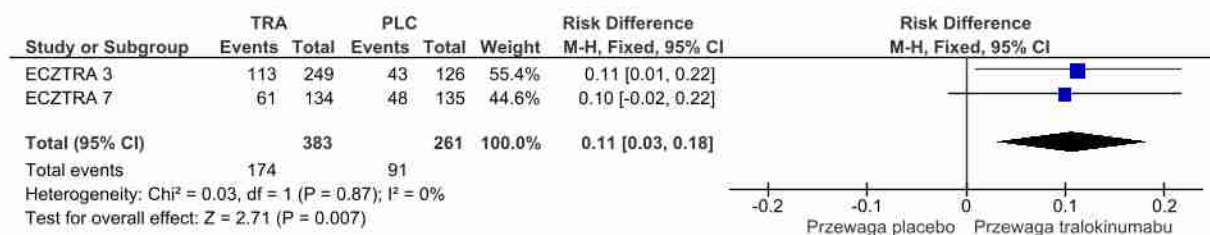
CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią NRS wynoszącą ≥ 4

Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.6 Co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI

Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) oceniano w badaniu ECZTRA-3. Wyniki skali DLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów choroby na jakość życia.

Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie DLQI w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,27; 95%CI: 1,10; 1,46; p=0,0008; Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	207	248	83,5	81	123	65,9	1,27 (1,10; 1,46) p=0,0008	0,18 (0,08; 0,27) p=0,0003

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

4.4.1.7 Zmiana wyniku SCORAD

Zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) w stosunku do wartości początkowych oceniana była w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Maksymalny wynik skali SCORAD wynosi 103 punkty, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie dolegliwości.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia średniej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-9,79; 95%CI: -12,87; -6,70; p<0,0001; Ryc. 20).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-8,60; 95%CI: -13,03; -4,17; p=0,0001; Tab. 23). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (MD=-9,00; 95%CI: -13,29; -4,71; p=0,0001; Tab. 23).

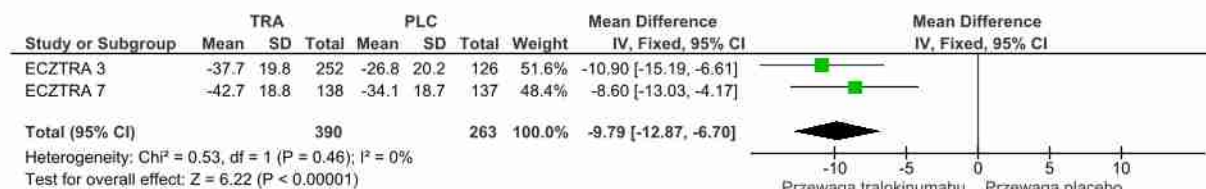
Tab. 23. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku SCORAD.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-3	16 tyg.	-37,7	19,8	252	-26,8	20,2	126	-10,90 (-15,20; -6,60) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	-42,7	18,8	138	-34,1	18,7	137	-8,60 (-13,03; -4,17) p=0,0001
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								-9,79 (-12,87; -6,70) p<0,0001 Ryc. 20
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania								

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-7	16 tyg.	-42,7	18,8	138	-34,1	18,7	137	-8,60 (-13,03; -4,17) p=0,0001
ECZTRA-7	26 tyg.	-46,3	17,6	138	-37,3	18,7	137	-9,00 (-13,29; -4,71) p=0,0001

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku skali SCORAD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.4.1.8 Zmiana wyniku EASI

Zmiana w zakresie rozległości i nasilenia zmian skórnych w skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) w stosunku do wartości początkowych oceniana była w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Maksymalny wynik skali EASI wynosi 72 punkty, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia średniej zmiany rozległości i nasilenia zmian skórnych w skali EASI w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-4,68; 95%CI: -6,27; -3,08; p<0,0001; Tab. 24, Ryc. 21).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie średniej zmiany rozległości i nasilenia zmian skórnych w skali EASI w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-4,00; 95%CI: -6,22; -1,78; p=0,0004; Tab. 24). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (MD=-4,00; 95%CI: -6,22; -1,78; p=0,0004; Tab. 24).

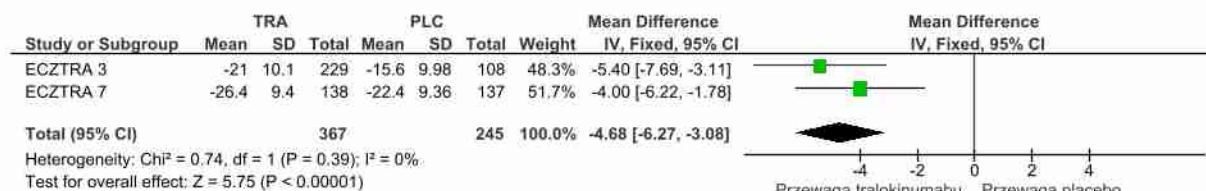
Tab. 24. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku EASI.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-3	16 tyg.	-21	10,1	229	-15,6	9,98	108	-5,40 (-7,69; -3,11) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	-26,4	9,4	138	-22,4	9,36	137	-4,00 (-6,22; -1,78) p=0,0004
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								-4,68 (-6,27; -3,08) p<0,0001 Ryc. 21
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania								

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-7	16 tyg.	-26,4	9,4	138	-22,4	9,36	137	-4,00 (-6,22; -1,78) p=0,0004
ECZTRA-7	26 tyg.	-27,2	9,4	138	-23,7	9,36	137	-3,50 (-5,72; -1,28) p=0,0022

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku EASI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.4.1.9 Zmiana wyniku POEM

Zmiana w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*) w stosunku do wartości początkowych oceniana była w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Maksymalny wynik skali POEM to 28 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-3,72; 95%CI: -4,86; -2,57; p<0,0001; Tab. 25, Ryc. 22).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-3,40; 95%CI: -5,06; -1,74; p=0,0001; Tab. 25). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (MD=-3,50; 95%CI: -5,17; -1,83; p=0,0001; Tab. 25).

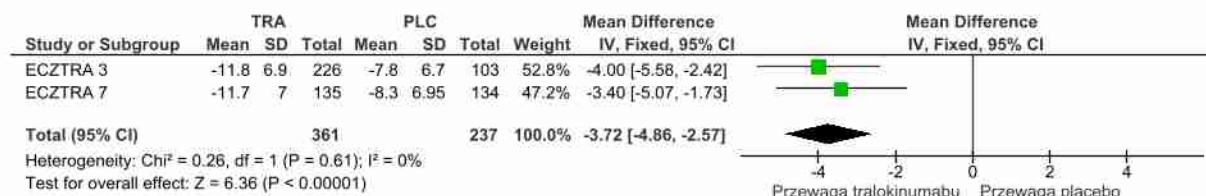
Tab. 25. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku POEM.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-3	16 tyg.	-11,8	6,9	226	-7,8	6,7	103	-4,00 (-5,58; -2,42) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	-11,7	7,0	135	-8,3	6,95	134	-3,40 (-5,06; -1,74) p=0,0001
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								-3,72 (-4,86; -2,57) p<0,0001 Ryc. 22
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania								

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-7	16 tyg.	-11,7	7,0	135	-8,3	6,95	134	-3,40 (-5,06; -1,74) p=0,0001
ECZTRA-7	26 tyg.	-12,6	7,0	135	-9,1	6,95	134	-3,50 (-5,17; -1,83) p=0,0001

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku POEM w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.4.1.10 Zmiana nasilenia świądu w skali NRS

Zmiana w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) u pacjentów z wyjściową średnią ≥ 4 punktów w skali NRS oceniano w badaniach: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. NRS to skala numeryczna zawierająca 11 stopni nasilenia świądu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny świąd.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego w skali NRS w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-1,06; 95%CI: -1,44; -0,69; p<0,0001; Tab. 26; Ryc. 23).

Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie nasilenia świądu mierzonego w skali NRS w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-0,90; 95%CI: -1,45; -0,35; p=0,0016; Tab. 26). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (MD=-0,90; 95%CI: -1,45; -10,35; p=0,0016; Tab. 26).

Tab. 26. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku NRS.

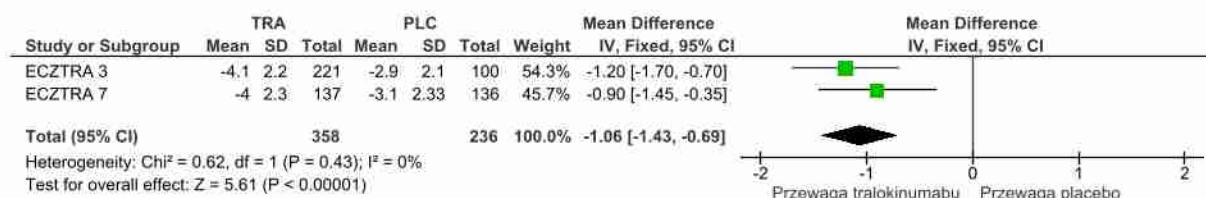
Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-3	16 tyg.	-4,1	2,2	221*	-2,9	2,10	100	-1,20 (-1,71; -0,69) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	-4,0	2,3	137	-3,1	2,33	136	-0,90 (-1,45; -0,35) p=0,0016
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)								-1,06 (-1,44; -0,69) p<0,0001 Ryc. 23
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania								
ECZTRA-7	16 tyg.	-4,0	2,3	137	-3,1	2,33	136	-0,90 (-1,45; -0,35) p=0,0016

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-7	26 tyg.	-4,3	2,3	137	-3,4	2,33	136	-0,90 (-1,45; -0,35) p=0,0015

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią NRS wynoszącą ≥ 4

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.4.1.11 Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS

Zmiana w zakresie zaburzeń snu związanych z egzemą w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) oceniana była w badaniu ECZTRA-7. NRS to skala numeryczna zawierająca 11 stopni nasilenia świądu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny świąd.

Wyniki badań wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia zaburzeń snu związanych z egzemą w skali NRS w porównaniu z BSC, w ciągu 16 i 26 tygodni leczenia (odpowiednio: MD=-0,70; 95%CI: -1,25; -0,15; p=0,0139 oraz MD=-0,60; 95%CI: -1,15; -0,05; p=0,0347; Tab. 27).

Tab. 27. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-7	16 tyg.	-4,1	2,3	137	-3,4	2,33	136	-0,70 (-1,25; -0,15) p=0,0139
ECZTRA-7	26 tyg.	-4,3	2,3	137	-3,7	2,33	136	-0,60 (-1,15; -0,05) p=0,0347

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - placebo, TRA - tralokinumab

* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią NRS wynoszącą ≥ 4

4.4.1.12 Zmiana wyniku DLQI

Zmiana w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) oceniano w dwóch badaniach tralokinumabu: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Wyniki skali DLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów choroby na jakość życia.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większą redukcję w zakresie skali DLQI w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-2,19; 95%CI: -3,46; -0,92; p=0,0007; Tab. 28; Ryc. 24).

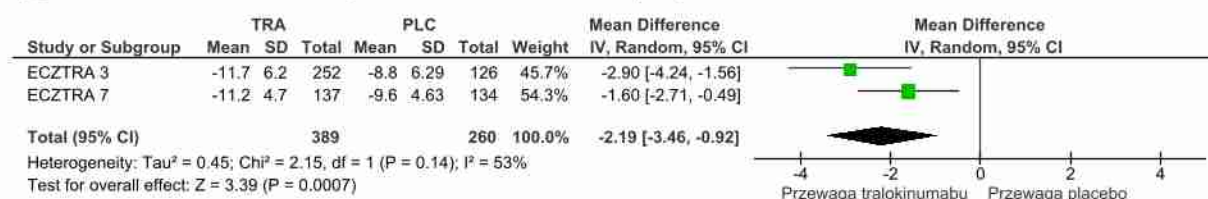
Analiza subpopulacji, obejmująca wyłącznie pacjentów z badania ECZTRA-7, którzy leczeni byli cyklosporyną A lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazała istotnie statystycznie większą redukcję w zakresie DLQI w grupie tralokinumabu w porównaniu z BSC, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-1,60; 95%CI: -2,71; -0,49; p=0,0050; Tab. 28). Istotną statystycznie różnicę na korzyść tralokinumabu odnotowano także w 26. tygodniu leczenia (MD=-1,60; 95%CI: -2,71; -0,49; p=0,0051; Tab. 28).

Tab. 28. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku DLQI.

Badanie	Okres obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			MD (95% CI), p-value
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N	
ECZTRA-3	16 tyg.	-11,7	6,2	252	-8,8	6,29	126	-2,90 (-4,24; -1,56) p<0,0001
ECZTRA-7	16 tyg.	-11,2	4,7	137	-9,6	4,63	134	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,0050
Metaanaliza (random effect model)								-2,19 (-3,46; -0,92) p=0,0007 Ryc. 24
Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia CsA, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania								
ECZTRA-7	16 tyg.	-11,2	4,7	137	-9,6	4,63	134	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,0050
ECZTRA-7	26 tyg.	-11,5	4,7	137	-9,9	4,63	134	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,0051

CsA - cyklosporyna A, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, PLC - BSC, TRA - tralokinumab

Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



4.5 Długoterminowa analiza skuteczności

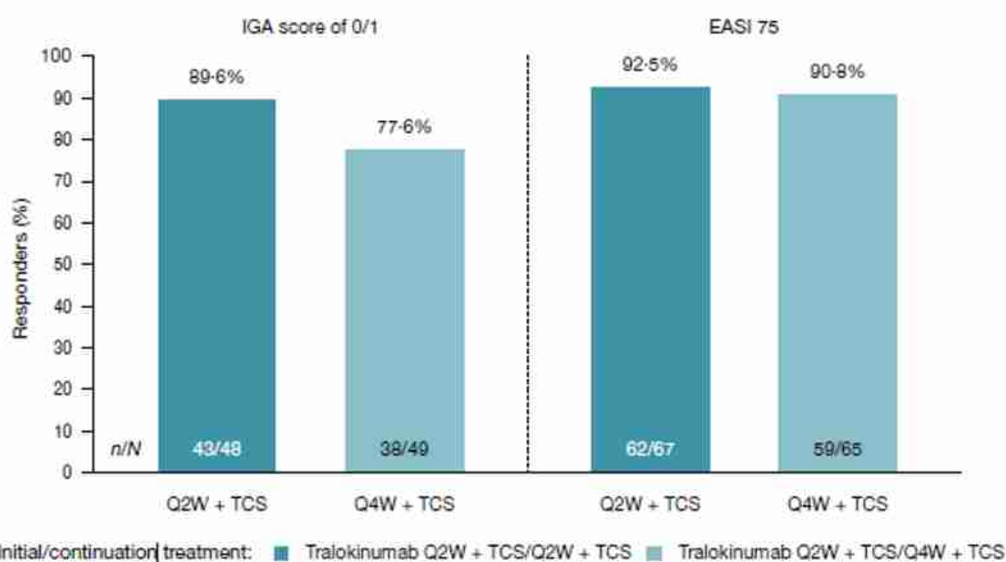
Dane dotyczące długoterminowej skuteczności tralokinumabu pochodzą z randomizowanego badania ECZTRA-3, w ramach którego pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu miejscowo kortykosteroidów (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z mGKS lub tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie z mGKS. Pacjenci, którzy po 16 tygodniach leczenia nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (zarówno z grupy tralokinumabu jak i BSC) przyjmowali tralokinumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z mGKS.

W 16. tygodniu 141 pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie tralokinumabem (podawanym co dwa tygodnie) tj. osiągnęło wynik IGA równy 0/1 lub EASI-75, z czego 134 pacjentów poddano ponownej randomizacji do leczenia tralokinumabem co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie, w skojarzeniu z mGKS stosowanymi w razie potrzeby.

4.5.1 Odsetek pacjentów z IGA 0/1 i EASI 75

W 32. tygodniu leczenia odpowiedź IGA 0/1 utrzymywała się bez zastosowania jakiejkolwiek terapii ratunkowej u 89,6% (95%CI: 77,8; 95,5) i 77,6% (95%CI: 64,1; 87,0) oraz EASI 75 u 92,5% (95%CI: 83,7; 96,8) i 90,8% (95%CI: 81,3; 95,7) pacjentów leczonych tralokinumabem odpowiednio co 2 i co 4 tygodnie (Ryc. 25).

Ryc. 25. Wynik IGA 0/1 i odpowiedź EASI 75 w 32. tygodniu badania ECZTRA-3, obejmujące pacjentów leczonych tralokinumabem, którzy w 16. tygodniu uzyskali wynik IGA 0/1 (po lewej) i EASI 75 (po prawej) (Silverberg 2021).



4.5.2 Odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90

Spośród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem, podawanym co 2 tygodnie (tj. uzyskali IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), blisko 60% uzyskało 90-procentową redukcję zmian AZS (EASI 90), a odsetek tych pacjentów wzrastał wraz z kontynuacją leczenia do 72,5% i 63,8% odpowiednio dla dawkowania tralokinumabu co 2 i co 4 tygodnie, w 32. tygodniu trwania badania. Wyniki dotyczące odsetków pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90 przedstawiono w Tab. 29.

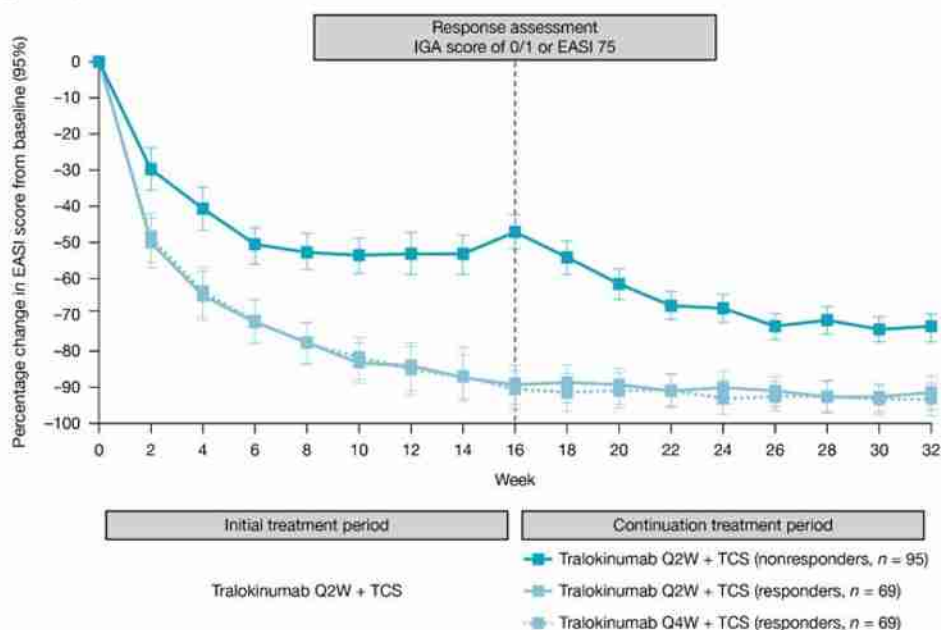
Zmiana wyniku EASI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu Q2W w badaniu ECZTRA-3 przedstawiona została na Ryc. 26.

Tab. 29. Odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90, którzy uzyskali odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabu.

Parametr, 16.-32. tydzień	TRA Q2W + mGKS (N=69)		TRA Q4W + mGKS (N=69)	
	16. tydzień	32. tydzień	16. tydzień	32. tydzień
EASI 50	100,0%	98,6%	97,1%	91,3%

EASI 75	97,1%	92,8%	94,2%	87,0%
EASI 90	58,0%	72,5%	60,9%	63,8%

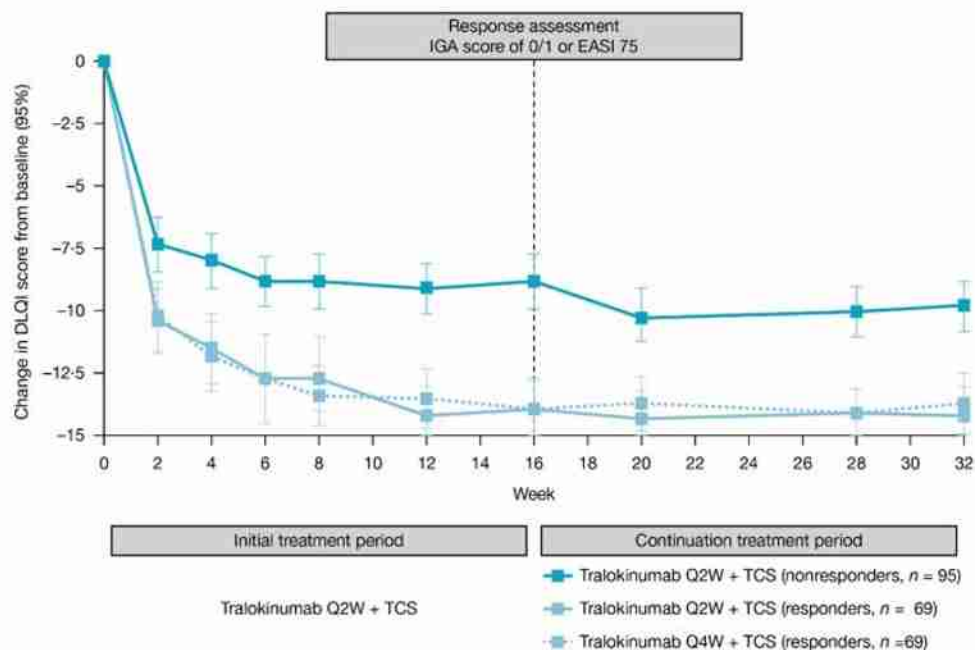
Ryc. 26. Zmiana EASI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu (Silverberg 2021).



4.5.3 Zmiana wyniku DLQI

Poprawa w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (DLQI) osiągnięta w 16. tygodniu leczenia tralokinumabem została utrzymana również w 32. tygodniu. Zmiana w skali DLQI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu Q2W w badaniu ECZTRA-3, przedstawiona została na Ryc. 27.

Ryc. 27. Zmiana wyniku DLQI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu (Silverberg 2021).



4.6 Analiza bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie

Bezpieczeństwo terapii tralokinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z [REDACTED] atopowym zapaleniem skóry oceniano na podstawie dwóch badań klinicznych z randomizacją: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Komparator dla tralokinumabu, przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami stanowiło BSC, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii mGKS. Miejscowe glikokortykosteroidy przyjmowane były zależnie od potrzeb. Wyniki analizowano w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku/placebo.

Ze względu na różnicę w okresie raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa tj. 16 tygodni w badaniu ECZTRA-3 i 26 tygodni w badaniu ECZTRA-7 nie przeprowadzono metaanalizy wyników.

4.6.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Występowanie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego oceniono w badaniach ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla częstości wystąpienia co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą tralokinumabu a grupą BSC w żadnym z badań (ECZTRA-3 i ECZTRA-7). Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	180	252	71,4	84	126	66,7	1,07 (0,93; 1,24) p=0,355	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,348
ECZTRA-7	26 tyg.	107	138	77,5	108	137	78,8	0,98 (0,87; 1,11) p=0,795	-0,01 (-0,11; 0,08) p=0,795

4.6.1.2 Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane

Występowanie co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego było raportowane w obu badaniach: ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla częstości wystąpienia co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą przyjmującą tralokinumab a grupą otrzymującą BSC w badaniach ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane.

Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	2	252	0,8	4	126	3,2	0,25 (0,05; 1,35) p=0,107	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,151
ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	5	137	3,6	0,20 (0,02; 1,68) p=0,138	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,096

4.6.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W dwóch badaniach, ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia, oceniano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Nie wykazano różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a grupą BSC pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w żadnych z dwóch badań. Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	6	252	2,4	1	126	0,8	3,00 (0,37; 24,65) p=0,307	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,202
ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	3	137	2,2	0,33 (0,03; 3,14) p=0,336	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,310

4.6.1.4 Zakażenia i zarażenia

W dwóch badaniach, ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia, monitorowano występowanie wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji

górnych oddechowych, zapalenia spojówek i infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

Częstość występowania wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia spojówek były istotnie wyższe w grupie przyjmującej tralokinumab w porównaniu z grupą BSC w badaniu ECZTRA-3, podczas 16 tygodni leczenia. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla tych dwóch punktów końcowych w badaniu ECZTRA-7, dla 26-tygodniowego okresu obserwacji.

W obu analizowanych badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla infekcji górnych dróg oddechowych pomiędzy grupą tralokinumabu a grupą BSC.

Częstość występowania infekcji skórnej wymagającej leczenia ogólnoustrojowego była istotnie częstsza w grupie otrzymującej BSC w porównaniu z grupą przyjmującą tralokinumab, w obu analizowanych badaniach. Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zakażenia i zarażenia.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC +mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%		
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	ECZTRA-3	16 tyg.	49	252	19,4	14	126	11,1	1,75 (1,01; 3,05) p=0,048	0,08 (0,01; 0,16) p=0,026
	ECZTRA-7	26 tyg.	37	138	26,8	35	137	25,5	1,05 (0,71; 1,56) p=0,812	0,01 (-0,09; 0,12) p=0,812
Infekcja górnych dróg oddechowych	ECZTRA-3	16 tyg.	19	252	7,5	6	126	4,8	1,58 (0,65; 3,87) p=0,313	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,271
	ECZTRA-7	26 tyg.	10	138	7,2	10	137	7,3	0,99 (0,43; 2,31) p=0,987	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,987
Zapalenie spojówek	ECZTRA-3	16 tyg.	28	252	11,1	4	126	3,2	3,50 (1,26; 9,76) p=0,017	0,08 (0,03; 0,13) p=0,002
	ECZTRA-7	26 tyg.	6	138	4,3	2	137	1,5	2,98 (0,61; 14,50) p=0,177	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,152
Infekcja skórna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego	ECZTRA-3	16 tyg.	4	252	1,6	7	126	5,6	0,29 (0,09; 0,96) p=0,042	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,070
	ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	8	137	6,8	0,12 (0,02; 0,98) p=0,048	-0,05 (-0,09; -0,01) p=0,016

4.6.1.5 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Występowanie zapalenia skóry i wyprysku opryszczkowego było raportowane w obu badaniach: ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia.

Istotnie statystycznie częstsze występowanie zapalenie skóry odnotowano w grupie BSC w porównaniu z grupą tralokinumabu w badaniu ECZTRA-3. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla tego punktu końcowego w badaniu ECZTRA-7. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla ryzyka wystąpienia wyprysku opryszczkowego pomiędzy grupą

przyjmującą tralokinumab a grupą otrzymującą BSC w żadnym z dwóch badań monitorujących ten parametr bezpieczeństwa (ECZTRA-3 i ECZTRA-7). Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%		
Zapalenie skóry	ECZTRA-3	16 tyg.	6	252	2,4	10	126	7,9	0,30 (0,11; 0,81) p=0,017	-0,06 (-0,11; 0,00) p=0,032
	ECZTRA-7	26 tyg.	7	138	5,1	16	137	11,7	0,43 (0,18; 1,02) p=0,056	-0,07 (-0,13; 0,00) p=0,047
Wyprysk opryszczkowy	ECZTRA-3	16 tyg.	1	252	0,4	1	126	0,8	0,50 (0,03; 7,93) p=0,623	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,654
	ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	0	137	0	2,98 (0,12; 72,49) p=0,503	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,475

4.6.1.6 Zaburzenia oczu

W dwóch badaniach, ECZTRA-3 podczas 16 tyg. leczenia i ECZTRA-7 podczas 26 tyg. leczenia, oceniano występowanie zaburzeń oczu (ogółem), zapalenia rogówki i spojówek, zapalenia spojówek (raportowanych jako zapalenie spojówek ogólnie, alergiczne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek) oraz zapalenia rogówki.

Odnotowano wyższą częstość zaburzeń oczu (ogółem) oraz wystąpienia zapalenia spojówek w grupie przyjmującej tralokinumab w porównaniu z grupą otrzymującą BSC w badaniu ECZTRA-3. Nie odnotowano istotnej statycznie różnicy między grupami dla tych punktów końcowych w badaniu ECZTRA-7.

Częstość zapalenia rogówki i spojówek (łącznie) oraz zapalenia rogówki nie różniła się istotnie statystycznie między grupą tralokinumabu w porównaniu z grupą BSC w badaniach ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Zapalenie rogówki nie zostało odnotowane u żadnego pacjenta w badanej populacji w badaniu ECZTRA-3. Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia oczu.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	N	N	%		
Zaburzenia oczu (ogółem)	ECZTRA-3	16 tyg.	34	252	13,5	7	126	5,6	2,43 (1,11; 5,32) p=0,027	0,08 (0,02; 0,14) p=0,007
	ECZTRA-7	26 tyg.	15	138	10,9	7	137	5,1	2,13 (0,90; 5,05) p=0,087	0,06 (-0,01; 0,12) p=0,076
Zapalenie rogówki i spojówek	ECZTRA-3	16 tyg.	1	252	0,4	0	126	0	1,51 (0,06; 36,71) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,590

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	N	N	%		
	ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	0	137	0	2,98 (0,12; 72,49) p=0,503	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,475
Zapalenie spojówek*	ECZTRA-3	16 tyg.	33	252	13,1	7	126	5,6	2,36 (1,07; 5,18) p=0,033	0,08 (0,02; 0,13) p=0,010
	ECZTRA-7	26 tyg.	13	138	9,4	6	137	4,4	2,15 (0,84; 5,50) p=0,110	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,097
Zapalenie rogówki	ECZTRA-3	16 tyg.	0	252	0	0	126	0	-	-
	ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	1	137	0,7	0,99 (0,06; 15,71) p=0,996	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,996

*obejmujące zapalenie spojówek, zapalenie spojówek alergiczne i zapalenie spojówek wirusowe

4.6.1.7 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu ECZTRA-3 monitorowano występowanie reakcji w miejscu iniekcji i bólu głowy podczas 16 tyg. leczenia. W badaniu ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia oceniano ból głowy oraz ból jamy ustnej i gardła.

W badaniu ECZTRA-3, reakcja w miejscu iniekcji występowała istotnie statystycznie częściej w grupie tralokinumabu w porównaniu z grupą BSC. W badaniach ECZTRA-3 i ECZTRA-7 występowanie bólu głowy nie różniło się istotnie statystycznie między grupą otrzymującą tralokinumab, a grupą przyjmującą BSC. Ból jamy ustnej i gardła, oceniany w badaniu ECZTRA-7, występował istotnie statystycznie częściej w grupie BSC niż w grupie tralokinumabu. Wyniki przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	N	N	%		
Reakcja w miejscu iniekcji	ECZTRA-3	16 tyg.	17	252	6,7	0	126	0	17,57 (1,07; 289,81) p=0,045	0,07 (0,03; 0,10) p<0,0001
Ból głowy	ECZTRA-3	16 tyg.	22	252	8,7	6	126	4,8	1,83 (0,76; 4,41) p=0,176	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,127
	ECZTRA-7	26 tyg.	21	138	15,2	13	137	9,5	1,60 (0,84; 3,07) p=0,154	0,06 (-0,02; 0,13) p=0,147
Ból jamy ustnej i gardła	ECZTRA-7	26 tyg.	1	138	0,7	8	137	5,8	0,12 (0,02; 0,98) p=0,048	-0,05 (-0,09; -0,01) p=0,016

4.6.1.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Występowanie astmy i kaszlu monitorowano wyłącznie w badaniu ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia astmy i kaszlu pomiędzy grupą przyjmującą tralokinumab a grupą BSC w badaniu ECZTRA-7. Wyniki przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	N	N	%		
Astma	ECZTRA-7	26 tyg.	4	138	2,9	8	137	5,8	0,50 (0,15; 1,61) p=0,243	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,232
Kaszel	ECZTRA-7	26 tyg.	4	138	2,9	7	137	5,1	0,57 (0,17; 1,89) p=0,357	-0,02 (-0,07; 0,02) p=0,349

4.6.1.9 Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze jako zdarzenia niepożądane raportowane było wyłącznie w badaniu ECZTRA-7 podczas 26. tyg. leczenia.

Występowanie nadciśnienia tętniczego nie różniło się istotnie statystycznie między grupą przyjmującą tralokinumab a grupą BSC w badaniu ECZTRA-7. Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zaburzenia naczyniowe.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%		
Nadciśnienie tętnicze	ECZTRA-7	26 tyg.	3	138	2,2	7	137	5,1	0,43 (0,11; 1,61) p=0,208	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,193

4.6.1.10 Zmiany nowotworowe

Wystąpienie zmian nowotworowych po randomizacji monitorowano w badaniach ECZTRA-3 (podczas 16 tyg. leczenia) oraz ECZTRA-7 (podczas 26. tyg. leczenia).

Nowe zmiany nowotworowe po randomizacji nie zostały odnotowane u żadnego pacjenta. Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zmiany nowotworowe po randomizacji.

Badanie	Czas obserwacji	TRA + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-3	16 tyg.	0	252	0	0	126	0	-	-
ECZTRA-7	26 tyg.	0	138	0	0	137	0	-	-

4.7 Wyniki analizy MAIC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) pozwalającej na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wyników badań tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE, po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.7.1 Skuteczność

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.7.2 Bezpieczeństwo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.7.3 Analiza wrażliwości

[Redacted text]

4.7.3.1 Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

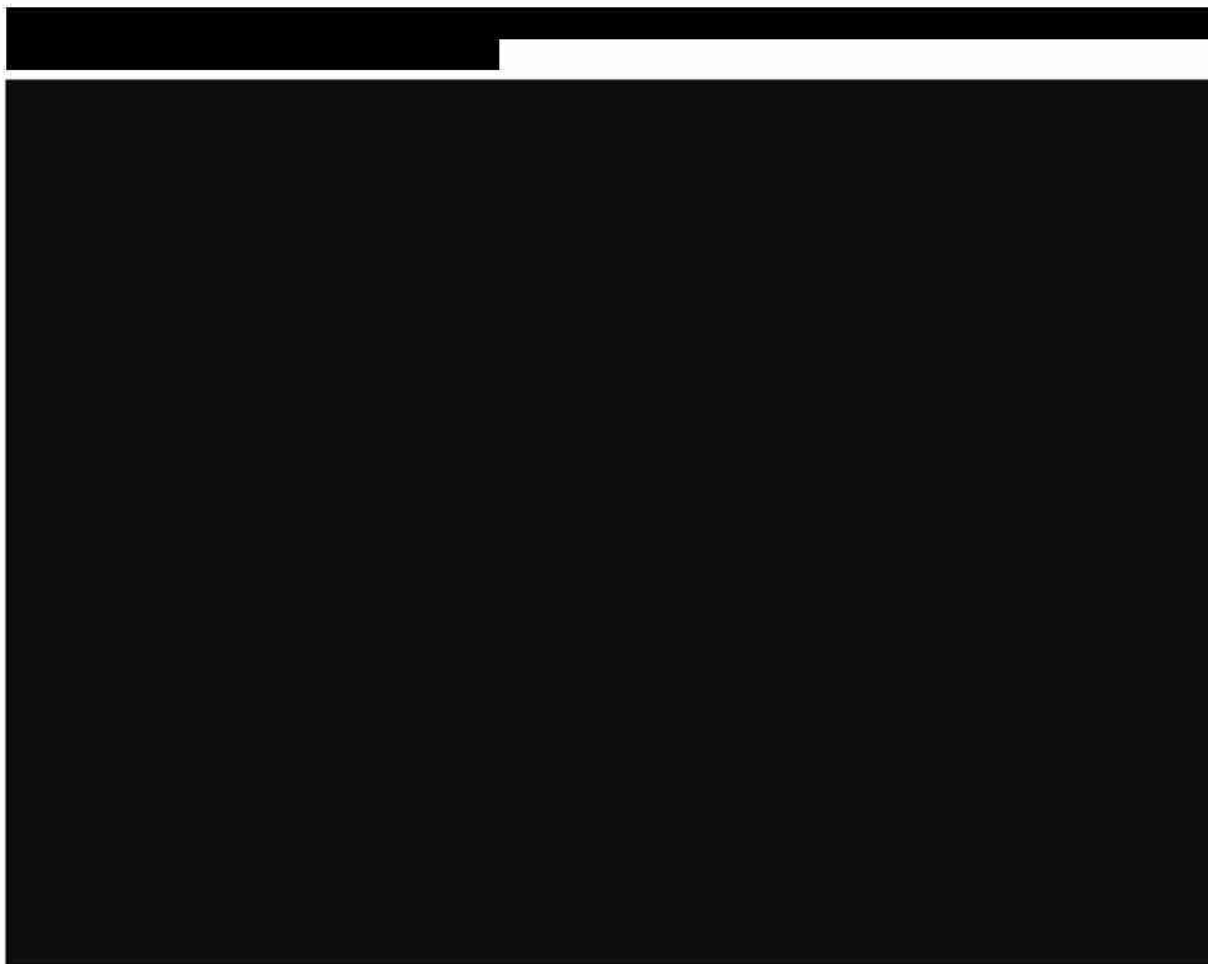
[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.7.3.2 Bezpieczeństwo

[Redacted text]



4.8 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 07.10.2022 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa tralokinumabu. W celu pełnej oceny bezpieczeństwa tralokinumabu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz bazę *VigiBase* (zarządzaną przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*).

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa tralokinumabu.

Lek Adtralza® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 17 czerwca 2021 r. Produkt Adtralza® jest objęty dodatkowym monitorowaniem. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Adtralza® to zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia oraz inne zakażenia nosa i gardła), które mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów. Do innych powszechnie występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zaczerwienienie i dyskomfort w oku (mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów). Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta (EPAR 2021).

Tralokinumab pod nazwą Adbry® został zarejestrowany w Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 27 grudnia 2020 roku. Agencja FDA uznała, że nie jest konieczne obejmowanie leku specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS). Ryzyko związane ze stosowaniem tralokinumabu jest podobne jak w przypadku innych antagonistów interleukiny (IL)-13, w tym potencjalne ryzyko zaburzeń oka po zastosowaniu dupilumabu (FDA 2021a). W oficjalnie zatwierdzonej ulotce leku wskazuje się na ostrzeżenia przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi w zakresie:

- Nadwrażliwości

Tralokinumab może powodować anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia poważnej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić Adbry® i rozpocząć odpowiednią terapię.

- Zapalenia spojówki i rogówki

Najczęściej zgłaszanym schorzeniem oka było zapalenie spojówek. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub rogówki wyzdrowiała lub dochodziła do siebie w okresie leczenia.

- Infekcji pasożytniczych

Przed rozpoczęciem leczenia Adbry® należy leczyć pacjentów z istniejącymi wcześniej infekcjami. Jeśli pacjenci zakażą się podczas przyjmowania leku i nie zareagują na leczenie przeciw pasożytom, należy przerwać leczenie Adbry® do czasu ustąpienia infekcji.

- Ryzyka zakażenia żywymi szczepionkami

Adbry® może zmieniać odporność pacjenta i zwiększać ryzyko infekcji po podaniu żywych szczepionek. Przed rozpoczęciem leczenia Adbry® należy wykonać wszystkie odpowiednie dla wieku szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych Adbry®. Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego podawania Adbry® ze szczepionkami inaktywowanymi (FDA 2021b).

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od 2019 roku zgłoszono 223 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (84 rekordy, Tab. 40).

Tab. 40. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2022, *VigiBase* 2022).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Tralokinumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia wzroku/oka	28
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	67
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Infekcje i infestacje	49
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	13
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia układu nerwowego	19
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia układu oddechowego	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	83
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia naczyniowe	2

5 Ograniczenia

5.1 Porównanie bezpośrednie

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] (ECZTRA-3, ECZTRA-7). Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem pacjenci obu włączonych badań stosowali jednocześnie miejscowe kortykosteroidy i emolienty.

[REDACTED] W badaniu ECZTRA-3 poddanych wcześniejszemu leczeniu cyklosporyną było 31,1% pacjentów (vs. 74,7% w badaniu ECZTRA-7). Różnica w zakresie stosowania uprzednio cyklosporyny w obu badaniach wynika z kryteriów włączenia przyjętych w badaniu ECZTRA-7, według których kwalifikowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, z kolei w badaniu ECZTRA-3 uprzednie leczenie cyklosporyną nie stanowiło kryterium kwalifikacji. Ponadto, pacjenci badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7 leczeni byli uprzednio między innymi: miejscowymi glikokortykosteroidami (odpowiednio: 98,2% i 99,6%), sterydami ogólnoustrojowymi (61,6% i 68,2%) oraz fototerapią (46,1% i 58,8%).

Według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 53,2% i 49,8% odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4). Z kolei ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych według skali EASI była wyższa w badaniu ECZTRA-7 i wskazywała na cięższą postać AZS (mediana wynosiła 28,6 i 29,1 punktów, odpowiednio dla grupy z tralokinumabem i BSC, w porównaniu do odpowiednio 24,7 i 26,5 punktów w badaniu ECZTRA-3). Różnice te wynikają z kryteriów włączenia do obu badań, które w zakresie EASI różniły się między sobą tj. kryterium włączenia był wynik EASI ≥ 16 i ≥ 20 , odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Wartości w zakresie innych skal stosowanych do oceny nasilenia AZS tj. POEM, NRS w ocenie najgorszego świądu w ciągu doby oraz SCORAD były do siebie zbliżone w wyjściowych populacjach obu badań.

Według obowiązującego programu lekowego ciężka postać AZS dotyczy pacjentów z EASI ≥ 20 oraz z IGA równym 4. Wynik EASI ≥ 20 stanowił kryterium włączenia do badania ECZTRA-7, co sugerowałoby ciężką postać AZS. Przeglądając się jednak parametrowi IGA, ponad połowa pacjentów badania ECZTRA-7, choruje na umiarkowaną postać AZS (IGA=3), a u pozostałych występuje ciężkie nasilenie choroby. W przypadku badania ECZTRA-3 włączano pacjentów z EASI ≥ 16 , a odsetki pacjentów z IGA równym 3 i 4 były zbliżone do tych z badania ECZTRA-7.

W obydwu włączonych badaniach komparatorem dla tralokinumabu było BSC tj. najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*), czyli kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów i miejscowych kortykosteroidów. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie danych dla tralokinumabu i dupilumabu.

Włączone do przeglądu badania tralokinumabu były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Z racji braku szczegółowych informacji odnośnie powodów nieukończenia leczenia przez pacjentów biorących w nich udział, badania oceniono na charakteryzujące się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (w 1 z 6 domen).

W obu badaniach dozwolone było stosowanie tzw. leczenia ratunkowego (miejscowego lub ogólnoustrojowego). Celem takiego leczenia było kontrolowanie nietolerowanych objawów AZS, według uznania badacza. W badaniu ECZTRA-3 pacjentów, którzy otrzymali lek ratunkowy, uznano za niereagujących na leczenie, a brakujące dane uznano za brak odpowiedzi. W badaniu ECZTRA-7 pacjenci przerywali leczenie, jeśli otrzymywali ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy lub niesteroidowe ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, mogli jednak wznowić udział w badaniu po zaprzestaniu leczenia ratunkowego, jeśli badacz uznał to za stosowne. Wśród pacjentów leczonych tralokinumabem leczeniu ratunkowemu poddany został blisko 2-krotnie większy odsetek pacjentów z badania ECZTRA-7 (2,8% vs. 5,7%). W grupach placebo leczeniu ratunkowemu poddanych zostało 10,2% vs. 13,9% pacjentów odpowiednio z badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Ocenę skuteczności w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani przeprowadzono wyłącznie w badaniu ECZTRA-7. W badaniu ECZTRA-3 ocena skuteczności przeprowadzona została w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali leczenie (analiza *per protocol*). Ocena bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzona była w populacji *per protocol*.

Zidentyfikowane badania różniły się nieco czasem obserwacji. Łączny okres obserwacji w badaniu ECZTRA-3 wynosił 32 tygodnie, jednak po 16 tygodniach pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tralokinumabem, zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab 300 mg podawany co dwa lub co cztery tygodnie, łącznie z mGKS. Z kolei łączny czas obserwacji w badaniu ECZTRA-7 wynosił 26 tygodni. W obu badaniach raportowano jednak wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji i to one zostały uwzględnione w zakresie porównania tralokinumabu z BSC. Dodatkowo przedstawiono również wyniki dla 26-tygodniowego okresu leczenia w badaniu ECZTRA-7.

W badaniu ECZTRA-3, zgodnie z tym o czym wspomniano wyżej, pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu mGKS (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z mGKS lub tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie z mGKS. Z kolei pacjenci, którzy po 16 tygodniach leczenia nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (zarówno z grupy tralokinumabu jak i grupy kontrolnej) przyjmowali tralokinumab co dwa tygodnie w skojarzeniu z mGKS. Ograniczenie tego badania obejmowało brak grupy kontrolnej w okresie kontynuacji leczenia po 16. tygodniu obserwacji, co uniemożliwiło oszacowanie skuteczności tralokinumabu, jako terapii podtrzymującej w odniesieniu do placebo. Jednak ze względów etycznych zalecano

by projekt podwójnie ślepej próby z placebo był ograniczony do początkowego okresu leczenia. Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów przyjmujących tralokinumab w dwóch różnych schematach dawkowania zostały również przedstawione w niniejszej analizie.

Uwagę należy zwrócić również na wysokie odpowiedzi chorych w grupach placebo obu badań tralokinumabu (patrz rozdział 4.3.2). Przyczyną powyższego może być specyfika konstrukcji badań, a szczególnie czas na wymycie danego leku (ang. *wash-out period*) przed rozpoczęciem badania, który w zakresie stosowania mGKS i inhibitorów kalcyneuryny wynosił 2 tygodnie, co stosunkowo jest długim okresem czasu (w odniesieniu do 1 tygodnia w badaniu dupilumabu). Czas konieczny na wymycie leku przed przystąpieniem do badania może mieć istotny wpływ na wyjściową charakterystykę pacjentów, przebieg choroby, odpowiedź na leczenie, czy zastosowane leczenie ratunkowe w trakcie badań.

O ile zachodziła taka możliwość przeprowadzono metaanalizę wyników badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7. [REDACTED]

W badaniu ECZTRA-7 liczbę pacjentów osiągających dany punkt końcowy często przedstawiano w postaci liczby niecałkowitej. Na potrzeby wykonania obliczeń statystycznych w zakresie dychotomicznych punktów końcowych zaokrąglono podane w badaniu niecałkowite liczby pacjentów do liczb całkowitych.

5.2 Analiza MAIC

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów [REDACTED] atopowego zapalenia skóry oraz duże różnice w konstrukcji badań i charakterystyce populacji przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji).

[REDACTED] Analiza obejmowała wyniki badań tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE.

Po dokładnym przeanalizowaniu heterogeniczności badań tralokinumabu i dupilumabu w ciężkiej postaci AZS tj. ECZTRA-7 i CAFE odstąpiono od przeprowadzenia uproszczonego porównania pośredniego metodą Buchera (1997). Badanie ECZTRA-7 i CAFE istotnie różniły się między sobą pod względem metodologicznym oraz klinicznym.

Pod względem metodologii badań ECZTRA-7 i CAFE znaczące różnice odnotowano w zakresie czasu na wymycie danego leku (ang. *wash-out period*) przed rozpoczęciem badania, który różnił się istotnie dla tralokinumabu i dupilumabu. Najważniejszą różnicę odnotowano w zakresie stosowania mGKS i inhibitorów kalcyneuryny, które w przypadku tralokinumabu należało odstawić na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, w porównaniu do 1 tygodnia w badaniu dupilumabu. Różnice w zakresie czasu koniecznego na wymycie leku przed przystąpieniem do badania mogą mieć istotny wpływ na wyjściową charakterystykę pacjentów, przebieg choroby, odpowiedź na leczenie, czy zastosowane leczenie ratunkowe w trakcie badań. Kolejną różnicę, która może mieć wpływ na odpowiedź zarówno w grupach z interwencją jak i w ramionach placebo stanowiło rodzaj i sposób stosowania miejscowych glikokortykostero-

idów, przyjmowanych z terapią tralokinumabem czy dupilumabem. W badaniu tralokinumabu mGKS stosowano w razie potrzeby raz dziennie. Z kolei w badaniu dupilumabu do 2. tygodnia pacjenci stosowali mGKS według zaleceń lekarza, a po 2. tygodniu wszyscy pacjenci stosowali mGKS, raz dziennie, z mniejszą częstotliwością stosowania po uzyskaniu kontroli choroby. Rodzajem stosowanego mGKS w przypadku badania tralokinumabu był furoinian mometazonu 0,1% o umiarkowanej lub dużej sile działania, z kolei w badaniu dupilumabu stosowano jakikolwiek rodzaj mGKS o umiarkowanej lub niskiej sile działania. Zidentyfikowano także różnice w zakresie przyjmowania leczenia ratunkowego (ang. *rescue medication*) między grupami placebo w trakcie trwania obu badań. Większy odsetek pacjentów przyjmujących leczenie ratunkowe odnotowano w ramieniu placebo badania dupilumabu (18% vs. 14%). Różnice w zakresie przyjmowania leczenia ratunkowego mogą wskazywać na różnice w zakresie sposobu leczenia pacjentów za pomocą mGKS w obu analizowanych badaniach. Wymienione różnice w zakresie rodzaju mGKS tj. umiarkowana i wysoka siła działania vs. umiarkowana i niska siła działania oraz sposobu stosowania mGKS tj. w razie potrzeby vs. raz dziennie mogą mieć istotny wpływ na odpowiedź zarówno w grupach z interwencją jak i w ramionach kontrolnych. Analiza odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach wskazała na istotnie statystycznie wyższe odpowiedzi w grupie BSC badania tralokinumabu w porównaniu do wyników grupy kontrolnej badania dupilumabu, w zakresie wszystkich wspólnych dla obu badań punktów końcowych - zarówno dychotomicznych jak i ciągłych (patrz rozdział 4.3.2).

W zakresie charakterystyki populacji badań ECZTRA-7 i CAFE zidentyfikowano znaczące różnice we wcześniejszym leczeniu AZS. Znaczna większość pacjentów z badania tralokinumabu leczona była uprzednio sterydami tj. 70,0% i 66,4% odpowiednio z ramienia tralokinumabu i BSC, w porównaniu do 31,8% i 37,0%, odpowiednio w grupie dupilumabu i BSC. Większy odsetek pacjentów przyjmujących wcześniejsze leczenie sterydami może wskazywać na większy stopień nasilenia AZS u pacjentów z badania tralokinumabu. Ponadto, dostrzec można większy odsetek pacjentów z badań tralokinumabu również w przypadku wcześniejszego stosowania cyklosporyny, metotreksatu i azatiopryny. Różnice z zakresu charakterystyki populacji odnotowano także w zakresie wyjściowej jakości życia pacjentów z badań tralokinumabu i dupilumabu. Na podstawie skali DQI, pozwalającej ocenić jakość życia związaną z problemami skórными, zaobserwowano wyższe, a tym samym gorsze wyniki wyjściowe dla pacjentów z badania tralokinumabu.

Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna odnotowana w badaniach tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) przyczyniła się od uzyskania różnych odpowiedzi w ramionach placebo. Odnotowano znacznie wyższe odpowiedzi w ramieniu placebo badania tralokinumabu w porównaniu do placebo w badaniu dupilumabu. Różnice te odnotowano w zakresie każdego analizowanego wspólnego dla obu badań punktu końcowego (patrz rozdział 4.3.2). W związku z powyższym zdecydowano, że jedynym słusznym podejściem w zakresie porównania tralokinumabu z dupilumabem będzie przedstawienie wyników analizy, która uwzględni różnice w charakterystyce populacji. Stąd w niniejszej analizie zaprezentowano porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Dodatkowo przedstawione zostały wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej pięć różnych wariantów (patrz rozdział 3.6.2).

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji. Niemniej jednak każdy rodzaj porównania pośredniego obarczony jest pewnym ograniczeniem. Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań.

Jednym z wyzwań analizy MAIC jest identyfikacja i dostosowanie wszystkich zmiennych modyfikujących efekt. [REDACTED]

Mimo, że zastosowanie MAIC zamiast prostego porównania pośredniego np. metodą Buchera może zredukować potencjalną stronniczość ze względu na różnice wyjściowe populacji, to wyniki mogą stracić pewną dokładność oszacowań, ponieważ efektywna wielkość próby jest mniejsza niż pierwotna (zazwyczaj im więcej zmiennych uwzględniono w modelu, tym mniejsza jest efektywna wielkość próby). Przedziały ufności w skorygowanych wynikach są szersze niż odpowiadające im w przypadku analizy bez zastosowania korekty. Niemniej jednak, aby zredukować przynajmniej częściowo potencjalną stronniczość i błędy, wynikające z istotnych różnic między badaniami, zastosowanie analizy MAIC wydaje się najbardziej optymalnym podejściem.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Komparator dla tralokinumabu stanowi najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*) [REDAKTOWANE] oraz dupilumab [REDAKTOWANE]

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu oraz dupilumabu w leczeniu AZS w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (ECZTRA-3) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami obejmujące pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS, w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego, czyli wyłącznie miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami (N=380; okres obserwacji: 32 tygodnie),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (ECZTRA-7) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami obejmujące pacjentów z ciężką postacią AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego, czyli wyłącznie miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami (N=277; okres obserwacji: 26 tygodni),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (CAFE) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami obejmujące pacjentów z ciężką postacią AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego, czyli wyłącznie miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami (do przeglądu włączono wyniki populacji leczonej

zarejestrowaną dawką dupilumabu 300 mg Q2W, wobec czego analiza objęta łącznie 215 pacjentów; okres obserwacji: 28 tygodni).

Odnalezione badania ECZTRA-3 i ECZTRA-7 pozwoliły na bezpośrednie porównanie tralokinumabu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. *best supportive care*) u pacjentów z ██████████ AZS ██████████

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu z dupilumabem oraz wysoką heterogeniczność badań pod względem metodologicznym i klinicznym, przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) pozwalającej na porównanie pośrednie wyników badań tralokinumabu i dupilumabu, po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji. Analiza MAIC obejmowała wyniki badań tralokinumabu - ECZTRA-7 i dupilumabu - CAFE. ██████████

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania ECZTRA-3 obejmowały: odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równy 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oraz odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia. Do pierwszorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-7 oraz badania dupilumabu - CAFE należał odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W ramach porównania terapii skojarzonej tralokinumabu i mGKS z monoterapią mGKS, poza wymienionymi wyżej pierwszorzędowymi punktami końcowymi, oceniano: odsetek pacjentów z EASI 50, odsetek pacjentów z EASI 90, co najmniej 4-punktową poprawę w zakresie nasilenia świądu w skali NRS, co najmniej 4-punktową poprawę w skali DLQI, zmianę w zakresie skali punktującej atopowe zapalenie skóry (SCORAD), zmianę w zakresie oceny egzemy przez pacjenta (POEM), zmianę wyniku skali oceniającej obszar i nasilenie AZS (EASI), zmianę w zakresie numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu dobry (NRS) oraz zmianę wskaźnika jakości życia (DLQI).

Zarówno w przypadku porównania tralokinumabu z najlepszą dostępną terapią jak i z dupilumabem skuteczność i bezpieczeństwo analizowano dla 16-tygodniowego okresu leczenia.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa - porównanie bezpośrednie

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego (ang. *best supportive care*), czyli przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz emolientów, po 16 tygodniach terapii oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Skuteczność i bezpieczeństwo 26-tygodniowej terapii przedstawiono na podstawie badania ECZTRA-7.

Skuteczność

Metaanaliza danych z badań ECZTRA-3 i ECZTRA-7 wykazała istotną przewagę tralokinumabu stosowanego w skojarzeniu z mGKS w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w porównaniu do BSC, w 16. tygodniu leczenia.

Odsetek pacjentów z wynikiem skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), równym 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) w 16. tygodniu leczenia stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECZTRA-3. Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie osiągnięcia IGA równego 0 lub 1 w grupie tralokinumabu w porównaniu do BSC w 16. tygodniu leczenia (RR=1,48; 95%CI: 1,07; 2,07; p=0,0194). Odsetek pacjentów z IGA 0/1 był wyższy w przypadku tralokinumabu w każdym punkcie czasowym tj. od rozpoczęcia leczenia do 16. tygodnia.

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego obu badań tralokinumabu oceniano także odsetek pacjentów z 75-procentową redukcją zmian AZS (EASI 75, ang. *Eczema Area and Severity Index*). Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie osiągnięcia 75-procentowej redukcji zmian AZS w porównaniu do BSC (RR=1,41; 95%CI: 1,20; 1,67; p<0,0001). Odsetek pacjentów z EASI 75 był wyższy w przypadku tralokinumabu w każdym punkcie czasowym badania ECZTRA-3 tj. od rozpoczęcia leczenia do 16. tygodnia oraz od 4. tygodnia do 26. tygodnia badania ECZTRA-7.

Podobnie istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w porównaniu z BSC odnotowano w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, ocenianych po 16. tygodniu leczenia. Metaanaliza obu badań tralokinumabu wykazała przewagę terapii pod względem wszystkich ocenianych dychotomicznych punktów końcowych tj.: osiągnięcia 50-procentowej (RR=1,25; 95%CI: 1,05; 1,49; p=0,0128) oraz 90-procentowej redukcji zmian w AZS (RR=1,47; 95%CI: 1,14; 1,88; p=0,0025), osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS (RR=1,31; 95%CI: 1,07; 1,60; p=0,0095) oraz co najmniej 4-punktowej poprawy w skali DLQI (RR=1,27; 95%CI: 1,10; 1,46; p=0,0008). Istotną przewagę tralokinumabu odnotowano również w zakresie wszystkich analizowanych ciągłych punktów końcowych tj.: zmiany wyniku skali SCORAD (MD=-9,79; 95%CI: -12,87; -6,70; p<0,0001), skali EASI (MD=-4,68; 95%CI: -6,27; -3,08; p<0,0001), skali POEM (MD=-3,72; 95%CI: -4,86; -2,57; p<0,0001) nasilenia świądu w skali NRS (MD=-1,06; 95%CI: -1,44; -0,69; p<0,0001) oraz skali DLQI (MD=-2,19; 95%CI: -3,46; -0,92; p=0,0007). W badaniu ECZTRA-7 dodatkowo oceniano zmianę wyniku nasilenia świądu w skali NRS w zakresie zaburzeń snu w 16. tygodniu leczenia. Wyniki również wskazały na istotną statystycznie przewagę tralokinumabu nad BSC (MD=-0,70; 95%CI: -1,25; -0,15; p=0,0139).

Biorąc pod uwagę wyłącznie wyniki badania ECZTRA-7, obejmującego pacjentów którzy leczeni byli cyklosporyną lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania [REDACTED] [REDACTED] również wykazano istotnie statycznie wyższą skuteczność tralokinumabu nad BSC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj.: odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-90 i EASI-50, zmiany wyniku w skali SCORAD, EASI, POEM, NRS w zakresie zaburzeń snu oraz DLQI, zarówno w 16. jak i w 26. tygodniu leczenia. Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, który nie różnił się istotnie między grupą z tralokinumabem a BSC w 16. i 26. tygodniu leczenia.

Wszystkich pacjentów obu badań poinstruowano, aby w razie potrzeby aplikowali cienką warstwę mGKS raz dziennie na obszary z aktywnymi zmianami chorobowymi. Średnia dawka mGKS aplikowana przez pacjentów między 15. a 16. tygodniem terapii wynosiła 134,9 i 127,2 g w grupie tralokinumabu oraz 193,5 i 181,8 g w grupie kontrolnej, odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Ponadto, jakimkolwiek leczeniu ratunkowemu (miejscowemu lub ogólnoustrojowemu), które dozwolone było w obu badaniach, poddanych zostało 2,8% i 5,7% pacjentów z grupy tralokinumabu oraz 10,2% i 13,9% z grupy kontrolnej, odpowiednio badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7. Wyniki te wskazują, że pacjenci leczeni tralokinumabem, w porównaniu do grupy kontrolnej stosowali ograniczone ilości mGKS oraz z mniejszą częstością poddawani byli leczeniu doraźnemu. Większe ilości mGKS stosowane w grupach kontrolnych (BSC), w porównaniu z tralokinumabem, mogły znacząco wpłynąć na silną odpowiedź uzyskaną w tych grupach (patrz rozdział 4.3.2).

Bezpieczeństwo

Ze względu na różnicę w zakresie czasu raportowania wyników dotyczących bezpieczeństwa w obu analizowanych badaniach tralokinumabu tj. 16 i 26 tygodni odpowiednio w badaniu ECZTRA-3 i ECZTRA-7, nie przeprowadzono metaanalizy wyników. Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że leczenie tralokinumabem w porównaniu do BSC było dobrze tolerowane w czasie 16- i 26-tygodniowego okresu leczenia.

16-tygodniowy okres obserwacji

Podczas 16-tygodniowego okresu obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy tralokinumabem a BSC pod względem ryzyka wystąpienia: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, infekcji górnych dróg oddechowych, wyprysku opryszczkowego, zapalenia rogówki i spojówek, bólu głowy czy zmian nowotworowych.

Wyniki porównania wskazały, że w czasie 16 tygodni obserwacji terapia tralokinumabem w porównaniu z BSC wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia: wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek, zaburzenia oczu (ogółem), zapalenia spojówek oraz reakcji w miejscu iniekcji. W grupie tralokinumabu odnotowano z kolei istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego oraz zapalenia skóry, w porównaniu do BSC.

26-tygodniowy okres obserwacji

Analiza 26-tygodniowego okresu obserwacji wykazała brak istotnie statystycznych różnic między tralokinumabem a BSC w zakresie ryzyka wystąpienia: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego

prowadzącego do przerwania leczenia, wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek, zapalenia skóry, wyprysku opryszczkowego, zaburzenia oczu (ogółem), zapalenia rogówki i spojówek łącznie, zapalenia spojówek, zapalenia rogówki, bólu głowy, astmy, kaszlu, nadciśnienia tętniczego czy zmian nowotworowych.

Porównanie bezpieczeństwa leczenia tralokinumabem i BSC w czasie 26 tygodni obserwacji wskazało na wyższe ryzyko wystąpienia w grupie BSC infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

6.2.2 Długoterminowa analiza skuteczności

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności tralokinumabu pochodzą z randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-3, w ramach którego pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem przy jednoczesnym stosowaniu mGKS (tj. uzyskano IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z mGKS lub tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie z mGKS.

Celem tego 16-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego było wykazanie utrzymującej się odpowiedzi przy dwóch różnych schematach dawkowania tralokinumabu tj. Q2W lub Q4W z mGKS stosowanymi w razie potrzeby.

Obie opcje dawkowania tralokinumabu wykazały wysoki poziom utrzymującej się odpowiedzi w 32. tygodniu trwania badania tj. IGA 0/1, EASI 75, EASI 50, EASI 90 oraz poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych wg skali DLQI. Warto zauważyć, że nie zaobserwowano wzrostu stosowania mGKS w przypadku dawkowania tralokinumabu co 4 tygodnie.

Podsumowując, wyniki tej analizy sugerują, że tralokinumab może być stosowany co 4 tygodnie u pacjentów, którzy uzyskali IGA równe 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) przy początkowym dawkowaniu co 2 tygodnie.

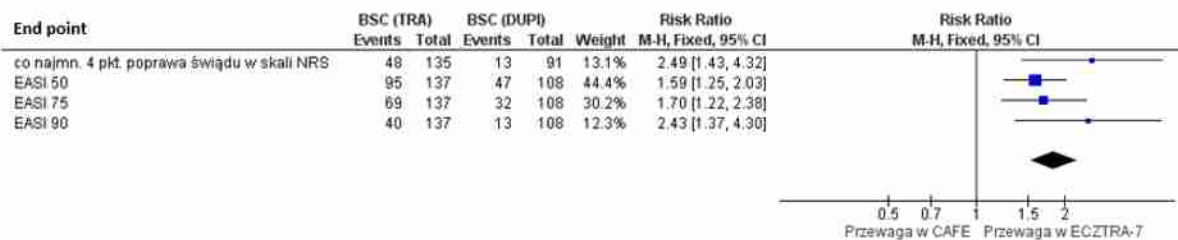
U pacjentów z badania ECZTRA-3, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu (tj. IGA równe 0 lub 1 lub EASI-75) odnotowywana była dalsza poprawa w czasie leczenia tralokinumabem, co wskazuje, że pacjenci ci mogą odnieść korzyść z leczenia po 16. tygodniu.

6.2.3 Wyniki analizy MAIC

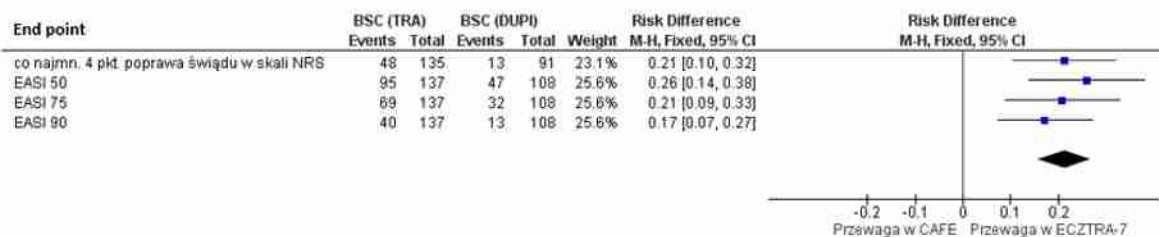
Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tralokinumab z dupilumabem. W celu oszacowania względnego efektu terapii tralokinumabem w porównaniu z dupilumabem do analizy zakwalifikowano łącznie dwa badania obejmujące dorosłych pacjentów z ██████████ AZS, tj. jedno randomizowane badania kliniczne dla tralokinumabu i jedno randomizowane badania kliniczne dla dupilumabu, ze wspólnym komparatorem (badanie ECZTRA-7 dla tralokinumabu + mGKS vs. placebo + mGKS oraz badanie CAFE dla dupilumabu + mGKS vs. placebo + mGKS). Ze względu na odnotowane istotne różnice między badaniami (patrz rozdział 4.3.2), zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy MAIC, zamiast prostego porównania pośredniego np. metodą Buchera, aby zredukować (przynajmniej częściowo) potencjalną stronniczość czy błędy wynikające z różnych konstrukcji badań i charakterystyki populacji. ██████████

Porównanie badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) wskazało na wysoką heterogeniczność zarówno metodologiczną jak i kliniczną obu badań. Istotne różnice odnotowano w zakresie rodzaju stosowanego mGKS tj. umiarkowana i wysoka siła działania vs. umiarkowana i niska siła działania oraz sposobu stosowania mGKS tj. w razie potrzeby vs. raz dziennie, odpowiednio w badaniu tralokinumabu i dupilumabu. Spośród innych czynników różniących się między badaniami zwrócić uwagę należy również na różnice w zakresie czasu na wymycie danego leku (ang. *wash-out period*). Stosowanie mGKS i inhibitorów kalcyneuryny, w przypadku tralokinumabu, należało odstawić na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, w porównaniu do 1 tygodnia w badaniu dupilumabu. Największą różnicę między populacjami obu badań odnotowano w zakresie wcześniejszego leczenia sterydami. Znaczna większość pacjentów z badania tralokinumabu leczona była uprzednio sterydami tj. 70,0% i 66,4% odpowiednio z ramienia tralokinumabu i BSC, w porównaniu do 31,8% i 37,0%, odpowiednio w grupie dupilumabu i BSC. Znacznie większy odsetek pacjentów przyjmujących wcześniejsze leczenie sterydami może wskazywać na większy stopień nasilenia AZS u pacjentów z badania tralokinumabu. Wskazane wyżej najbardziej istotne różnice między badaniami, a także inne opisane szczegółowo w rozdziale 4.3.2 przyczyniły się do uzyskania różnych odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach. W programie RevMan zestawiono wyniki odpowiedzi w grupach kontrolnych badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE). Analiza odpowiedzi w ramionach grupy kontrolnej (placebo + mGKS) w obu omawianych badaniach wskazała na istotnie statystycznie wyższe odpowiedzi w grupie BSC badania tralokinumabu w porównaniu do wyników grupy kontrolnej badania dupilumabu, w zakresie wszystkich wspólnych dla obu badań punktów końcowych - zarówno dychotomicznych jak i ciągłych (Ryc. 33, Ryc. 34, Ryc. 35).

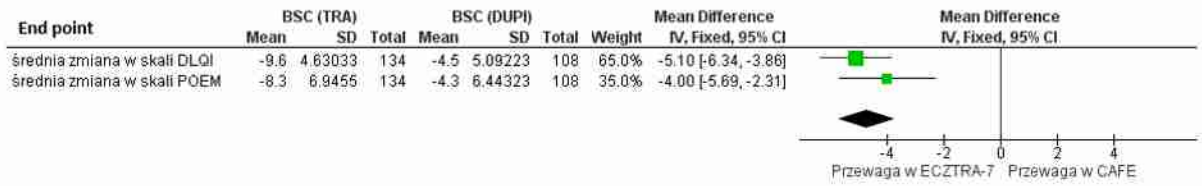
Ryc. 33. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



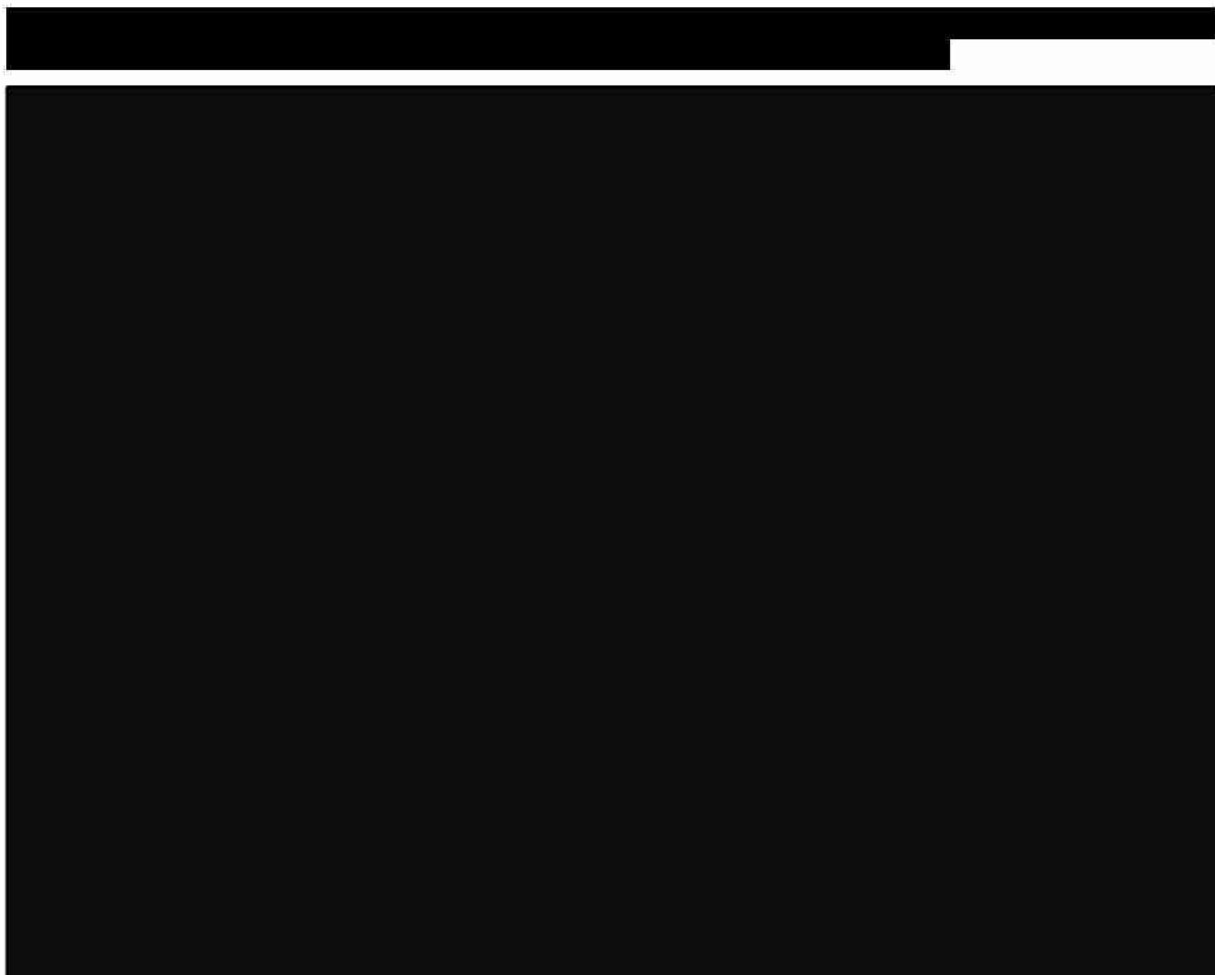
Ryc. 34. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).

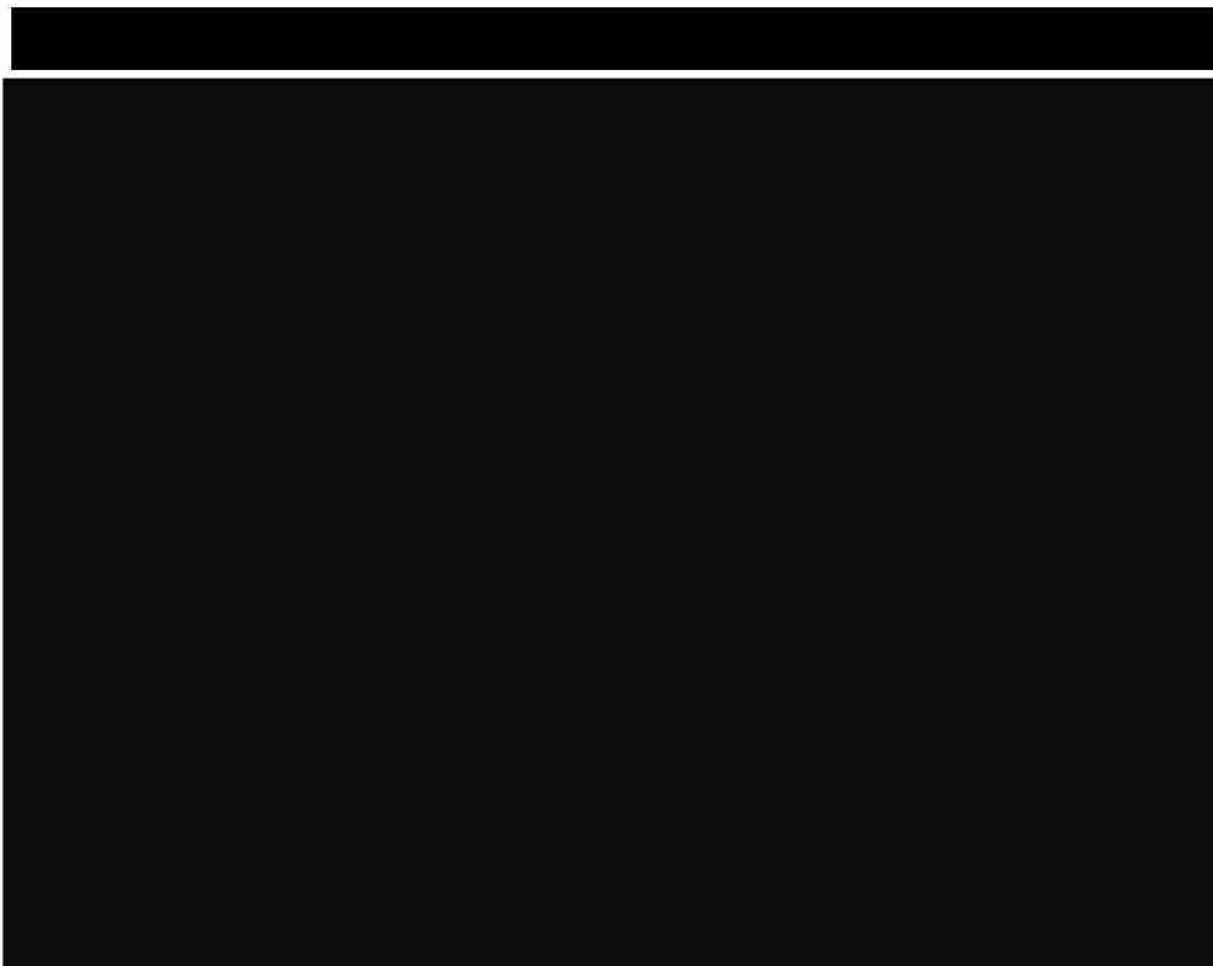


Ryc. 35. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne wraz z metaanalizami: Drucker 2022, Sedeh 2022. W obu odnalezionych badaniach wtórnych oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo różnych terapii systemowych, w tym tralokinumabu, stosowanych u pacjentów z AZS. W obu opracowaniach uwzględniono wyniki badań terapii systemowych skojarzonych z miejscowymi kortykosteroidami tj. zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla tralokinumabu.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż leczenie tralokinumabem wiąże się z poprawą w zakresie wskaźników pozwalających ocenić nasilenie AZS w porównaniu do BSC. Tralokinumab wykazał także akceptowalny profil bezpieczeństwa. W przeglądzie Drucker 2022, w którym porównywano pięć różnych terapii systemowych w różnym dawkowaniu, analiza SUCRA wskazywała na przewagę abrocycynibu 200 mg raz dziennie, upadacytynibu w dawkach 15 i 30 mg dziennie oraz dupilumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) względem abrocycynibu 100 mg dziennie, barycycynibu w dawkach 2 i 4 mg dziennie, tralokinumabu 300 mg dwa razy dziennie (po dawce początkowej 600 mg) i placebo, w zakresie zmian w skali EASI, POEM, DLQI. Z kolei analiza SUCRA w zakresie bezpieczeństwa terapii wskazała, iż **tralokinumab stanowi najbezpieczniejszą terapię spośród abrocycynibu (wyłącznie w dawce 100 mg/dobę), barycycynibu (wyłącznie w dawce 4 mg/dobę), dupilumabu czy upadacytynibu.** Wyniki przeglądu Sedeh 2022 wskazały, że leczenie inhibitorami JAK może wiązać się z porównywalnymi wynikami do leczenia biologicznego, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami. Leczenie dupilumabem wydaje się być jednak najskuteczniejsze w terapii skojarzonej z mGKS. Do wniosków tych należy jednak podejść z ostrożnością, z racji tego, że autorzy badań nie przyglądali się odpowiedziom placebo w analizowanych badaniach, które były wysokie w badaniu tralokinumabu. Obserwowane wysokie odpowiedzi w grupie placebo tralokinumabu wiążą się z niższą różnicą odnotowywaną między grupą badaną a grupą kontrolną badania w zakresie analizowanych punktów końcowych, co z kolei wiąże z niższym obserwowanym efektem leczenia.

6.3.2 Jednoramienne badanie przedłużone

W toku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano długoterminowe, przedłużone badanie ECZTEND przeprowadzone u pacjentów z AZS, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach dotyczących tralokinumabu (badania ECZTRA 1-8 oraz TraSki). ECZTEND to otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie uzupełniające mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u dorosłych pacjentów z AZS.

Badanie ECZTEND jest badaniem w toku, z zaplanowaną 5-letnią obserwacją pacjentów. W wyniku przeglądu badań odnaleziono publikację Blauvelt 2022, w której przedstawiono analizę pośrednią dla 2-letniego okresu obserwacji pacjentów. Analizą objęto pacjentów, którzy uczestniczyli w jednym z następujących badań tralokinumabu: ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3 lub ECZTRA-5. Badania ECZTRA-1 i ECZTRA-2 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu, ponieważ obejmowały leczenie tralokinumabem wyłącznie w monoterapii (bez stosowania mGKS), co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Z kolei bada-

nie ECZTRA-5 nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na analizowane punkty końcowe, bowiem badanie miało na celu ocenę wpływu leczenia tralokinumabem wyłącznie na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki.

Pacjenci badania ECZTEND otrzymywali podskórnie tralokinumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, po dawce początkowej 600 mg; wszyscy uczestnicy otrzymali dawkę 600 mg, ponieważ status wcześniejszego leczenia przy wejściu do badania ECZTEND był zaślepiony.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ECZTEND była liczba zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia tj. od początku badania do 268. tygodnia (5 lat). Do drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz odsetek pacjentów z co najmniej 75-procentową redukcją nasilenia zmian w AZS (EASI 75). W badaniu oceniano także poprawę wskaźnika EASI, odsetek pacjentów z EASI 90, poprawę w zakresie skali NRS (ogólnej oraz związanej z zaburzeniami snu) oraz poprawę wyniku w skali DLQI.

Opcjonalne stosowanie miejscowych GKS (klasa ≥ 4 w USA lub klasa ≤ 3 w Europie) lub inhibitorów kalcyneuryny było dozwolone jako leczenie skojarzone według uznania badacza. Leczenie ratunkowe (mGKS klasa < 4 w USA lub > 3 w Europie) pozwalało na kontrolowanie nietolerowanych objawów AZS według uznania badacza.

Wyniki niniejszej częściowej analizy obejmowały dorosłych pacjentów z badań ECZTRA-1,2,3 i 5 w momencie odcięcia danych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie lub czasu trwania ekspozycji na tralokinumab. W związku z powyższym analizowana populacja jest niejednorodna, ponieważ niektórzy uczestnicy otrzymali tralokinumab pierwszy raz na początku badania ECZTEND, a inni przyjmowali tralokinumab przez cały okres uczestniczenia w badaniach. W celu analizy skuteczności w jednorodnej grupie uczestników z najdłuższym czasem leczenia tralokinumabem, podgrupa złożona z uczestników otrzymujących tralokinumab przez 52 tygodnie w badaniach ECZTRA 1 i 2 oraz przez 56 tygodni w ECZTEND (włączono 60 tygodni) niezależnie od odpowiedzi na leczenie została poddana analizie. Uczestnicy badań ECZTRA-3 i 5 nie otrzymywali przez 52 tygodnie tralokinumabu i dlatego nie zostali uwzględnieni w 2-letniej analizie skuteczności. Początkowo między wcześniejszymi badaniami a badaniem ECZTEND obowiązywał 14-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa. Zmiana protokołu umożliwiła wszystkim kwalifikującym się uczestnikom wejście do badania ECZTEND bezpośrednio po zakończeniu okresu leczenia w poprzednich badaniach. Aby uwzględnić zmienność odstępu między wcześniejszym badaniem a badaniem ECZTEND, uczestnicy byli oceniani w 3 grupach: odstęp < 36 dni (≤ 5 tygodni, leczenie ciągłe), 36-105 dni (6-15 tygodni, leczenie przerwane) i > 105 dni (> 15 tygodni, wymywanie); 15 tygodni to 5 okresów półtrwania tralokinumabu.

Analizie pośredniej, obejmującej 2-letni okres leczenia tralokinumabem, poddano łącznie 345 pacjentów w zakresie oceny skuteczności oraz 1174 pacjentów w zakresie oceny bezpieczeństwa (charakterystyka wyjściowa pacjentów badania ECZTEND w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa była ze sobą zgodna).

Bezpieczeństwo

Długotrwałe stosowanie tralokinumabu było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa był zgodny z badaniami pierwotnymi, w których uczestniczyli uprzednio pacjenci. W zakresie analizy bezpieczeństwa skumulowana ekspozycja na tralokinumab w badaniu wyniosła 1235,7 pacjentolat (N = 1174). Skorygowany ekspozycją wskaźnik częstości występowania AE

wyniósł 237,8 zdarzeń/100 PYE. U 71,9% pacjentów (n = 844) odnotowano ≥ 1 zdarzenie niepożądane. Zgłoszono 59 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), co odpowiadało 4,8 SAE/100 PYE. 4,7% uczestników (n = 55) doświadczyło ≥ 1 SAE. Ciężkie zdarzenia niepożądane nie były związane z żadną konkretną klasą układów/narządów ani nie powtarzały się wśród pacjentów. Łącznie 139 (11,8%) pacjentów przerwało udział w badaniu ECZTEND, w tym 29 (2,5%) utracono z obserwacji, 24 (2,0%) z powodu braku skuteczności, 19 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 16 (1,4%) w wyniku decyzji pacjenta, 51 (4,3%) z innych przyczyn. W czasie niniejszej analizy pośredniej bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych zgonów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustąpiła. Co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem doświadczyło 284 (24,2%) pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były: wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zgłaszane jako przeziębienie), zapalenie skóry i zakażenie górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu była podobna lub niższa niż w badaniach pierwotnych. Większość przypadków zapalenia spojówek w badaniu ECZTEND miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała podczas leczenia okulistycznego lub bez leczenia w trakcie kontynuowania terapii tralokinumabem. Dwoch (0,2%) pacjentów zgłosiło ciężkie zapalenie spojówek, a 1 (0,1%) przerwał leczenie tralokinumabem z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z zapaleniem spojówek. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 2,4% pacjentów (3,9 zdarzeń/100 PYE). Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem tralokinumabu.

Skuteczność

W trakcie leczenia tralokinumabem przez okres do 2 lat odnotowywano postępującą i trwałą poprawę objawów związanych z AZS. W przypadku analizy rocznej skuteczności (N = 612), EASI-75 i EASI-90 osiągnęło odpowiednio 82,8% i 61,0% pacjentów, a wynik IGA równy 0 lub 1 49,7% pacjentów. Pacjenci leczeni tralokinumabem przez 2 lata (N=345) utrzymali wysokie wskaźniki odpowiedzi EASI-75, EASI-90 i IGA 0/1 (EASI-75: 82,5%; EASI-90: 59,8%; IGA 0/1: 48,1%, n=291). Około jedna trzecia pacjentów zgłosiła stosowanie łagodnych lub umiarkowanych mGKS (klasa ≥ 4 w USA lub klasa ≤ 3 w Europie) lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w ciągu poprzedniego tygodnia w dowolnym momencie obserwacji (od 29,4% do 35,4% uczestników).

Po 2 latach leczenia tralokinumabem mediana (IQR) poprawy EASI wyniosła 92,7% (83,3, 98,2), 91,7% (83,3, 97,8) i 92,7% (74,9; 97,9), odpowiednio w grupie z leczeniem ciągłym (n = 126), leczeniem przerywanym (n = 133) i w grupie z wymywaniem (n = 86), względem wartości zarejestrowanych na początku badania poprzedzającego. Do 12. tygodnia w badaniu ECZTEND, po wznowieniu leczenia w grupach z przerwaniem leczenia lub z wymywaniem leku pacjenci uzyskali poprawę podobną do tej zarejestrowanej na koniec badania poprzedzającego. Mediana EASI zmniejszyła się od umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby odnotowanego na początku badań poprzedzających do nasilenia od łagodnego do umiarkowanego na początku badania ECZTEND i utrzymywała się w czasie trwania badania.

Po roku w badaniach poprzedzających badanie ECZTEND 75,9% (n/N 262/345) pacjentów osiągnęło EASI ≤ 7 (łagodne AZS). Poprawa utrzymywała się w ciągu 2 lat leczenia tralokinumabem, u 77,6% (83/107), 82,9% (92/111) i 74,0% (54/73) pacjentów odpowiednio w grupach z leczeniem ciągłym, przerywanym lub z wytlukaniem z EASI ≤ 7 .

Klinicznie istotna poprawa tygodniowych wyników dotyczących najgorszego świądu w ciągu tygodnia w skali NRS oraz zaburzeń snu związanych z egzemą utrzymywała się w czasie w badaniu ECZTEND. Świąd uległ złagodzeniu z ciężkiego do łagodnego [ogółem: mediana najgorszego tygodniowego świądu w skali NRS, 3,0 (IQR 1,0; 5,0), n = 291], a sen poprawił się z ciężkiego do łagodnego zakłócenia snu [ogółem: mediana tygodniowego snu związanego z wypryskiem w skali NRS, 1,0 (IQR 0,0;3,0), n = 291] po 2 latach leczenia tralokinumabem. Wpływ AZS na jakość życia poprawił się z bardzo dużego [ogólnie: wskaźnik DLQI 17 (IQR 11,0, 23,0; n = 341)] do niewielkiego [grupa ogólna: DLQI 2,0 (IQR 1,0; 5,0; n = 274)] po 2 latach leczenia tralokinumabem (wyniki skali DLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów choroby na jakość życia.)

Podsumowując, tralokinumab był dobrze tolerowany i utrzymywał znaczną poprawę kliniczną przez 2 lata u pacjentów z wyjściowo umiarkowanym do ciężkiego nasileniem AZS.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących tralokinumabu

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.10.2022.

1.	„Dermatitis, Atopic”[Mesh]	23 453
2.	„atopic dermatitis” [tw]	25 541
3.	dermatitis [tw]	100 881
4.	dermatitides [tw]	161
5.	neurodermatitis [tw]	1 802
6.	neurodermatitides [tw]	0
7.	eczema [tw]	24 028
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	114 259
9.	„tralokinumab” [Supplementary Concept]	65
10.	tralokinumab [tw]	140
11.	Adtralza [tw]	3
12.	Adbry [tw]	3
13.	CAT-354 [tw]	12
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	147
15.	#8 AND #14	83

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Embase na dzień 20.10.2022.

1.	'atopic dermatitis'/syn	59 511
2.	'atopic dermatitis'/exp	53 604
3.	'atopic dermatitis'	58 472
4.	'dermatitis'	173 905
5.	'dermatitides'	215
6.	'neurodermatitis'	3575
7.	'neurodermatitides'	0
8.	'eczema'	52 786
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	201 524
10.	'tralokinumab'/exp	681
11.	'tralokinumab'	700
12.	'Adtralza'/exp	681
13.	'Adtralza'	5
14.	'Adbry'	4
15.	'CAT-354'	120
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	750
17.	#9 AND #16	343
18.	#17 AND [embase]/lim	337

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Cochrane na dzień 20.10.2022.

1.	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2040
2.	(atopic dermatitis):ti,ab,kw	5443
3.	(dermatitis):ti,ab,kw	9727
4.	(dermatitides):ti,ab,kw	15
5.	(neurodermatitis):ti,ab,kw	138
6.	(neurodermatitides):ti,ab,kw	0
7.	(eczema):ti,ab,kw	4466
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 603
9.	(tralokinumab):ti,ab,kw	131
10.	(Adtralza):ti,ab,kw	0
11.	(Adbry):ti,ab,kw	0
12.	(CAT-354):ti,ab,kw	33
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	143
14.	#8 AND #13	74

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dupilumabu

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.10.2022.

1.	„Dermatitis, Atopic”[Mesh]	23 453
2.	„atopic dermatitis” [tw]	25 541
3.	dermatitis [tw]	100 881
4.	dermatitides [tw]	161
5.	neurodermatitis [tw]	1802
6.	neurodermatitides [tw]	0
7.	eczema [tw]	24 028
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	114 259
9.	„dupilumab” [Supplementary Concept]	1059
10.	dupilumab [tw]	1907
11.	Dupixent [tw]	51
12.	SAR-231893 [tw]	1
13.	SAR231893 [tw]	3
14.	REGN668 [tw]	6
15.	REGN-668 [tw]	1
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 909
17.	„randomized controlled trial” [pt]	580 028
18.	„controlled clinical trial” [pt]	670 193
19.	randomized [tw]	982 787
20.	placebo [tw]	239 999
21.	randomly [tw]	394 443
22.	trial [tw]	1 354 882
23.	groups [tw]	2 524 311
24.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3 890 074
25.	#8 AND #16 AND #24	229

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Embase na dzień 20.10.2022.

1.	'atopic dermatitis'/syn	59 511
2.	'atopic dermatitis'/exp	53 604
3.	'atopic dermatitis'	58 472
4.	'dermatitis'	173 905
5.	'dermatitides'	215
6.	'neurodermatitis'	3 575
7.	'neurodermatitides'	0
8.	'eczema'	52 786
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	201 524
10.	'dupilumab'/exp	4 504
11.	'dupilumab'	4 712
12.	'Dupixent'	164

13.	'SAR-231893'	18
14.	'SAR231893'	11
15.	'REGN668'	14
16.	'REGN-668'	24
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4 723
18.	'randomized controlled trial'/syn	998 086
19.	'controlled clinical trial'/syn	932 375
20.	randomized:ab,ti	902 631
21.	placebo:ab,ti	349 193
22.	randomly:ab,ti	521 899
23.	trial:ab,ti	1 050 638
24.	groups:ab,ti	3 415 830
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5 104 434
26.	#9 AND #17 AND #25	815
27.	#26 AND [embase]/lim	802

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Cochrane na dzień 20.10.2022.

1.	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2040
2.	(atopic dermatitis):ti,ab,kw	5443
3.	(dermatitis):ti,ab,kw	9727
4.	(dermatitides):ti,ab,kw	15
5.	(neurodermatitis):ti,ab,kw	138
6.	(neurodermatitides):ti,ab,kw	0
7.	(eczema):ti,ab,kw	4466
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 603
9.	dupilumab	777
10.	Dupixent	23
11.	SAR-231893	0
12.	SAR231893	61
13.	REGN668	60
14.	REGN-668	0
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	791
16.	#8 AND #15	461

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 47. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Drucker 2022	Sedeh 2022
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacji odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak	Nie
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości</i></p>	Tak	Nie

Pytanie	Drucker 2022	Sedeh 2022
<i>itp. Lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i>		
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i>	Tak	Nie dotyczy
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi ²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i>	Tak	Nmo
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i>	Nie	Nie
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	Tak	Nie
Podsumowanie wyników	9/11	4/11

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 48 Kryteria Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja
Drucker 2022	Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol</i> 2022;158(5):523-32.
Sedeh 2022	Sedeh FB, Henning AS, Jemec GBE et al. ILComparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Acta Derm Venereol</i> 2022;102: adv00764.

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Butala 2022	Butala S, Paller AS. Optimizing topical management of atopic dermatitis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2022;128:488–504.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a, przegląd jednej bazy badań
Drucker 2018	Drucker AM, Ellis A, Jabbar-Lopez Z et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: protocol for a systematic review with network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2018;8:e023061.	Zaktualizowana wersja tego przeglądu została przedstawiona w publikacji Drucker 2022, włączonej do niniejszego przeglądu
Drucker 2020	Drucker AM, Ellis A, Bohdanowicz M et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol</i> 2020;156(6):659-67.	Zaktualizowana wersja tego przeglądu została przedstawiona w publikacji Drucker 2022, włączonej do niniejszego przeglądu
Gonçalves 2021	Gonçalves F, Freitas E, Torres T. Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. <i>Drugs in Context</i> 2021;10:2021-1-7. DOI: 10.7573/dic.2021-1-7.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a, przegląd jednej bazy badań
Iannone 2021	Iannone M, Tonini G, Janowska A et al. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. <i>CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION</i> 2021;37(8):1295-301.	Celem przeglądu jest określenie celów leczenia pod względem ciężkości choroby zgłaszanej przez klinicystę i wyników zgłaszanych przez pacjentów, nawiązując do opublikowanych badań klinicznych AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Kelly 2022	Kelly KA, Perche PO, Feldman SR. Therapeutic Potential of Tralokinumab in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Review on the Emerging Clinical Data. <i>Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology</i> 2022;15:1037-43.	Artykuł przeglądowy
Lin 2022	Lin DH, Nguyen C, Fleischer AB. Time to meaningful clinical response in reduction of itch in atopic dermatitis. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI: 10.1080/09546634.2020.1856318.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a, przegląd jednej bazy badań
Nusbaum 2022	KB Nusbaum, CM Nguyen, AB Fleischer. Emerging systemic therapies for atopic dermatitis: biologics, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2022;33(3):1269-73, DOI: 10.1080/09546634.2020.1836314.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a, przegląd jednej bazy badań
Sawangjit 2020	Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020;9: CD013206.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Seger 2019	Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019;80(2):411-6.e4.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Silverberg 2021a	Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021;35(9):1797-810.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Silverberg 2021b	Silverberg JI, Hong HCh, Thyssen JP et al. Comparison of Efficacy of Targeted Therapies without Topical Corticosteroids for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. Presented at	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	the Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD), Virtual Meeting. AbbVie Inc 2021.	
Silverberg 2022	Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022;12(5):1181-96.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Snast 2017	Snast I, Reiter O, Hodak E. et al. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2018;19:145-65.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Tan 2022	Tan XL, Thomas BR, Tan YJ, O'Toole EA. Effects of systemic therapies on pruritus in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Exp Dermatol</i> 2022;47(4):658-66.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)
Uppal 2022	Uppal SK, Kearns DG, Chat VS et al. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI: 10.1080/09546634.2020.1775775.	Artykuł przeglądowy
Wollenberg 2021	Wollenberg A, Weidinger S, Worm M, Bieber T. Tralokinumab in atopic dermatitis. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2021;19(10):1435-442.	Artykuł przeglądowy
Zhou 2021	Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>Dermatology</i> 2021;237:542-52.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a

8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja
ECZTRA-3	Silverberg JI, Toth D, Bieber T et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021;184:450-63.
ECZTRA-7	Gutermuth J, Pink AE, Worm M et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). <i>British Journal of Dermatology</i> 2022;186:440-52.

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Alexis 2021a (ECZTRA-3)	Alexis AF, Zirwas M, Pinter A et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids as needed provides progressive improvements in extent and severity of moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Acta Derm Venereol Suppl</i> 221; PT34.	Abstrakt konferencyjny
Alexis 2021b (ECZTRA-3)	Alexis AF, Zirwas M, Pinter A et al. Progressive and sustained improvements in the extent and severity of atopic dermatitis with tralokinumab in combination with topical corticosteroids as needed in moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021;184: 56-e87; abstract: 384.	Abstrakt konferencyjny
Blauvelt 2021 (ECZTRA-1, ECZTRA-2)	Blauvelt A, Wollenberg A, Pink A et al. Assessing long-term maintenance of efficacy with tralokinumab monotherapy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results from two phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (ECZTRA 1 and 2). <i>British Association of Dermatologists</i> 2021;185:109-e146:447.	Abstrakt konferencyjny, analiza <i>post hoc</i> do badań: ECZTRA-1 i ECZTRA-2 (podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem)
Blauvelt 2022a (ECZTEND)	Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP et al. Long-term 2-Year Safety and Efficacy of Tralokinumab in Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: Interim Analysis of the ECZTEND Open-label Extension Trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2022; doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.019 .	Analiza <i>post hoc</i> do częściowych wyników badania jednoramiennego ECZTEND (badanie w toku)
Blauvelt 2022b (ECZTEND)	Blauvelt A, Lacour JP, Toth D et al. Two-year Maintenance of Response with Tralokinumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Interim Analysis of the ECZTEND Open-Label Extension Trial.	Abstrakt konferencyjny, częściowe wyniki badania jednoramiennego ECZTEND (badanie w toku)
Blauvelt 2022c (ECZTEND)	Blauvelt A, Lacour JP, Toth D et al. Two-year Maintenance of Response with Tralokinumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Interim Analysis of the ECZTEND Open-Label Extension Trial.	Poster, częściowe wyniki badania jednoramiennego ECZTEND (badanie w toku)
Guttman-Yassky 2019	Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Fensholdt J et al. Tralokinumab significantly reduces <i>Staphylococcus aureus</i> colonization in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): Results from a Phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT02347176). <i>Experimental Dermatology</i> 2018 27 (Suppl. 2) :3-58; abstract 96.	Abstrakt konferencyjny, wyniki badania fazy 2b
Merola 2021 (ECZTRA-5)	Merola JF, Bagel J, Almgren P et al. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>J AM ACAD DERMATOL</i> 2021;85(1).	Badanie miało na celu ocenę wpływu leczenia tralokinumabem na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki
NCT04587453 (ECZTRA-8)	Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Japanese Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (ECZTRA 8). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587453	Populacja azjatycka, brak wyników badania
Silverberg 2018	Silverberg JI, Kragh N, Guttman-Yassky E. Tralokinumab with topical corticosteroids (TCS) improves health-related quality of life (HRQoL) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): A Phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. DOI: 10.1111/exd.13795. Abstract: 97.	Abstrakt konferencyjny do badania fazy 2b (dawkowanie niezgodne z ChPL)
Silverberg 2021a (ECZTRA-1, ECZTRA-2)	Silverberg JI, Barbarot S, Gooderham M et al. Specifically targeting interleukin-13 with tralokinumab improved sleep in two phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in patients with atopic dermatitis. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021;184:56-e87; abstract: 342.	Abstrakt konferencyjny dot. poprawy snu u pacjentów z badań: ECZTRA-1, ECZTRA-2 (podawanie tralokinumabu niezgodnie

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
		z wnioskowanym wskazaniem)
Silverberg 2021b (ECZTRA-1, ECZTRA-2)	Silverberg JI, Barbarot S, Gooderham M et al. Specifically targeting interleukin-13 with tralokinumab improved sleep in two phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in patients with atopic dermatitis.	Poster dot. poprawy snu u pacjentów z badań: ECZTRA-1, ECZTRA-2 (podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem)
Silverberg 2021c (ECZTRA-3)	Silverberg JI, Pink AE, Kurbasic A et al. Use of topical corticosteroids with tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the 32-week, phase 3 ECZTRA 3 trial. Acta Derm Venereol Suppl 221;PT10.	Abstrakt konferencyjny
Silverberg 2021d	Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gooderham M et al. Health-related quality of life with tralokinumab in moderate-to-severe atopic dermatitis A phase 2b randomized study. Ann Allergy Asthma Immunol 126;2021;576e583.	Ocena jakości życia u pacjentów z badania fazy 2b (dawkowanie niezgodne z ChPL)
Silverberg 2022 (ECZTRA-3)	Silverberg JI, Adam DN, Zirwas M et al. Tralokinumab Plus Topical Corticosteroids as Needed Provides Progressive and Sustained Efficacy in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Over a 32-Week Period: An ECZTRA 3 Post Hoc Analysis. American Journal of Clinical Dermatology 2022;23:547-59.	Analiza <i>post hoc</i> do badania ECZTRA-3, ponad 32-tygodniowa obserwacja
Wollenberg 2019	Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2019;143(1):135-41.	Badanie fazy 2b tralokinumabu - dawkowanie niezgodne z ChPL
Wollenberg 2021 (ECZTRA-1, ECZTRA-2)	Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). British Journal of Dermatology 2021;184:437-49.	Podawanie tralokinumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem (wyłącznie w monoterapii)

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dupilumabu

Kod badania	Referencja
LIBERTY AD CAFE	de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH 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;178:1083-01.

8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dupilumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Beck 2014	Beck LA, Thaci D, Hamilton JD et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med</i> 2014;371;2.	Publikacja obejmująca cztery badania dupilumabu, dawkowanie niezgodne z ChPL
Boguniewicz 2021	Boguniewicz M, Beck LA, Sher LI et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinusoidal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. <i>J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT</i> 2021;9(3):1212-23.	Analiza <i>post hoc</i> 119iępo: LIBERTY AD SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS i CAFE
Guttman-Yassky 2019	Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. <i>J ALLERGY CLIN IMMUNOL</i> 2019;143(1):155-72.	Podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
LIBERTY AD CHRONOS	Blauvelt A, de Bruin-Weller, 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, 119iępożądán, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2017;10;389(10086):2287-303.	Nieadekwatna populacja (brak w kryteriach włączenia warunku wcześniejszego przyjmowania cyklosporyny lub wykazanego przeciwwskazania do jej stosowania)
LIBERTY OLE (NCT01949311)	Beck LA, Thaci D, Deleuran M et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>American Journal of Clinical Dermatology</i> (2020) 21:567-77. Beck LA, Thaci D, Deleuran M et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. <i>JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT</i> 2022,33(3):1608-16. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>American Journal of Clinical Dermatology</i> (2022) 23:393-408. Deleuran M, Thaci D, Beck LA et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020;82(2):377-88. Doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074. Yosipovitch G, de Bruin-Weller M, Armstrong A et al. Dupilumab Treatment Provides Sustained Improvements Over 2	Otwarta długoterminowa obserwacja pacjentów z 12 badań I-III fazy dupilumabu, badanie jednoramienne

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Years in Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021;11:2147-57.	
SOLO-1 (NCT02277743)	Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (SOLO 1). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277743	Podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
SOLO-2 (NCT02277769)	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (SOLO 2). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277769	Podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
Simpson 2016	Simpson EL, Gadkari A, Worm M et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIB, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). <i>J Am Acad Dermatol</i> 2016; doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.054.	Badanie fazy 2b (różne dawkowanie dupilumabu), podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
Thaci 2016	Thaci D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a 120-week, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. <i>Lancet</i> 2016;387(10013):40-52.	Badanie fazy 2b (różne dawkowanie dupilumabu), podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
Tsianakas 2018	Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>British Journal of Dermatology</i> 2018;178:406-14.	Podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)
Weyne 2020 (LIBERT AD CHRONOS)	Weyne J, Blauvelt A, de Briun-Weller M et al. Patient-Reported Ocular Disorders and Symptoms in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Screening and Baseline Survey Data from a Clinical Trial. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> (2020) 10:1415-21.	Nieadekwatne punkty końcowe
Zhao 2022	Zhao Y, Wu L, Lu X et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>British Journal of Dermatology</i> 2022;186:633-41.	Populacja azjatycka, podawanie dupilumabu niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem tralokinumabu (wyłącznie w monoterapii)

8.12 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.12.1 Skala DLQI

Skala DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) umożliwia ocenę jakości życia pacjentów cierpiących na choroby skórne oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. Ostateczny wynik DLQI jest sumą punktów z zakresu 0-30. Mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 - bez wpływu choroby na jakość życia, 2-5 - nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 - umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 - mocno obniżona jakość życia, 21-30 - bardzo mocno obniżona jakość życia.

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

Hospital No:

Date:

Name:

Score:

Address:

Diagnosis:

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life
OVER THE LAST WEEK. Please tick (✓) one box for each question.

- | | | | |
|---|------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1. Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | |
| 2. Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | |
| 3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden ? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport ? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying ? | Yes | <input type="checkbox"/> | |
| | No | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying ? | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | |
| 8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives ? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties ? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time? | Very much | <input type="checkbox"/> | |
| | A lot | <input type="checkbox"/> | |
| | A little | <input type="checkbox"/> | |
| | Not at all | <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) - INSTRUCTIONS FOR USE

The Dermatology Life Quality Index questionnaire is designed for use in adults, i.e. patients over the age of 16. It is self explanatory and can be simply handed to the patient who is asked to fill it in without the need for detailed explanation. It is usually completed in one or two minutes.

SCORING

The scoring of each question is as follows:

Very much	scored 3
A lot	scored 2
A little	scored 1
Not at all	scored 0
Not relevant	scored 0
Question 7, 'prevented work or studying'	scored 3

The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

HOW TO INTERPRET MEANING OF DLQI SCORES

0 – 1	no effect at all on patient's life
2 – 5	small effect on patient's life
6 – 10	moderate effect on patient's life
11 – 20	very large effect on patient's life
21 – 30	extremely large effect on patient's life

REFERENCES

Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**:210-216.

Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS and Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; **159**:997-1035.

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS and Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; **125**:659-64.

There is more information about the DLQI, including over 85 translations, at www.dermatology.org.uk. The DLQI is copyright but may be used without seeking permission by clinicians for routine clinical purposes. For other purposes, please contact the copyright owners.

Źródło: <https://www.nhsfife.org/media/32589/dermatology-life-quality-index-dlqi.pdf> [dostęp: 18.10.202]

8.12.2 Skala EASI

Skala EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, z kolei pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Skala określa jeden spośród czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali to 72 punkty.

- Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco:
- brak zmian: 0 punktów,
- prawie bez zmian: 0,1-1,0 punktów,
- łagodne nasilenie: 1,1-7,0 punktów,
- umiarkowane nasilenie: 7,1-21,0 punktów,
- duże nasilenie: 21,1-50,0 punktów,
- bardzo duże nasilenie: 50,1-72,0 punktów (Bożek 2016).

How to Use EASI

The EASI scoring system uses a **defined process** to grade the **severity of the signs** of eczema and the **extent affected**:

1. Select a body region

Four body regions are considered separately:

- Head and neck
- Trunk (including the genital area)
- Upper extremities
- Lower Extremities (including the buttocks)

2. Assess the extent of eczema in that body region

Each body region has potentially 100% involvement. Using the table below, give each respective body region a **score of between 0 and 6** based on the percentage involvement. Precise measurements are not required.

% involvement	0	1-9%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Region score	0	1	2	3	4	5	6

To aid in your body region grading you can use the **diagrams** in **Appendix 1**.

3. Assess the severity of each of the four signs in that body region:

1. Erythema
2. Edema/papulation
3. Excoriation
4. Lichenification

Further explanations of these terms can be found in FAQ's (Appendix 4)

Grade the severity of each sign on a scale of 0 to 3:

0	None
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

- ✓ Take an average of the severity across the involved region.
- ✓ Half points (1.5 and 2.5) may be used. 0.5 is not permitted – if a sign is present it should be at least mild (1)
- ✓ Palpation may be useful in assessing edema/papulation as well as lichenification

To aid your severity grading, a **photographic atlas** of suggested categories is available in **Appendix 2**

Remember: Include only inflamed areas in your assessment; do not include xerosis (dryness), ichthyosis, keratosis pilaris, urticaria, infection (unless there is underlying eczema), or post inflammatory pigmentation changes.

How to record your scores

The assessed parameters are inserted into a table (example shown below for age≥8 years). The final EASI score ranges from 0-72.

Body region	Erythema	Edema/ papulation	Excoriation	Lichenification	Area score	Multiplier	Score
Head/neck	(+	+	+)	x	x 0.1	
Trunk	(+	+	+)	x	x 0.3	
Upper extremities	(+	+	+)	x	x 0.2	
Lower extremities	(+	+	+)	x	x 0.4	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores							_____
							(0-72)

Two forms of the EASI scoring system are available depending on the age of the patients. The multipliers for the region score are different in the under 8's version to reflect the relative proportion of body regions in young children:

- Patients 8 years or above
- Patients under 8 years of age.

The forms can be found in appendix 3.1 and 3.2 and also as word documents on the HOME website (www.homeforeczema.org)

Źródło: <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec-2016-v2.pdf> [dostęp: 31.08.2022]

8.12.3 Skala HADS

HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) to 14-stopniowa skala służąca do określenia poziomu lęku i depresji (7 pozycji dotyczy lęku oraz 7 depresji), których doświadcza dana osoba. Każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 3, co pozwala uzyskać wyniki od 0 do 21 w skali lęku oraz w skali depresji. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się poziom lęku i depresji skategoryzowany jako „normalny” (0-7), „łagodny” (8-10), „umiarkowany” (11-14) oraz „ciężki” (15-21).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week.
Don't take too long over you replies: your immediate is best.

D	A		D	A	
		I feel tense or 'wound up':			I feel as if I am slowed down:
	3	Most of the time	3		Nearly all the time
	2	A lot of the time	2		Very often
	1	From time to time, occasionally	1		Sometimes
	0	Not at all	0		Not at all
		I still enjoy the things I used to enjoy:			I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:
0		Definitely as much	0		Not at all
1		Not quite so much	1		Occasionally
2		Only a little	2		Quite Often
3		Hardly at all	3		Very Often
		I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:			I have lost interest in my appearance:
	3	Very definitely and quite badly	3		Definitely
	2	Yes, but not too badly	2		I don't take as much care as I should
	1	A little, but it doesn't worry me	1		I may not take quite as much care
	0	Not at all	0		I take just as much care as ever
		I can laugh and see the funny side of things:			I feel restless as I have to be on the move:
0		As much as I always could	3		Very much indeed
1		Not quite so much now	2		Quite a lot
2		Definitely not so much now	1		Not very much
3		Not at all	0		Not at all
		Worrying thoughts go through my mind:			I look forward with enjoyment to things:
	3	A great deal of the time	0		As much as I ever did
	2	A lot of the time	1		Rather less than I used to
	1	From time to time, but not too often	2		Definitely less than I used to
	0	Only occasionally	3		Hardly at all
		I feel cheerful:			I get sudden feelings of panic:
3		Not at all	3		Very often indeed
2		Not often	2		Quite often
1		Sometimes	1		Not very often
0		Most of the time	0		Not at all
		I can sit at ease and feel relaxed:			I can enjoy a good book or radio or TV program:
0		Definitely	0		Often
1		Usually	1		Sometimes
2		Not Often	2		Not often
3		Not at all	3		Very seldom

Please check you have answered all the questions

Scoring:

Total score: Depression (D) _____ Anxiety (A) _____

0-7 = Normal

8-10 = Borderline abnormal (borderline case)

11-21 = Abnormal (case)

Źródło: Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. <https://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf> [dostęp: 18.10.2022]

8.12.4 Skala IGA

IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*) to skala pozwala na ogólną ocenę nasilenia AZS. Najczęściej stosowana jest 6-stopniowa skala (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów.

Investigator's Global Assessment (IGA)[©]

Score	Standard Definitions
0 = Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis
1 = Almost clear	Just perceptible erythema, and just perceptible papulation/infiltration
2 = Mild disease	Mild erythema and mild papulation/infiltration
3 = Moderate disease	Moderate erythema and moderate papulation/infiltration
4 = Severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration
5 = Very severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration with oozing/crusting

DO NOT USE WITHOUT PERMISSION
REVIEW COPY

Źródło: <https://eprovide.mapi-trust.org/> [dostęp; 31.08.2022]

8.12.5 Skala NRS

NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) to numeryczna skala szacunkowa zawierająca, w przypadku niniejszej analizy klinicznej, 11 stopni nasilenia świądu- od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny świąd. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny świądu ostrego, jak i przewlekłego.

Wartości odcięcia dla oceny nasilenia AZS:

- Czysta do łagodnej: 0-2,9
- Umiarkowana: 3-6,.9
- Ciężka: 7-8,9
- Bardzo ciężka: 9-10.

Źródło:https://www.termedia.pl/files/events/azscience/matedu/AZS_skale-oceny_Skrot.pdf [dostęp: 21.10.2020]

8.12.6 Skala POEM

Poem (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*) to skala uwzględniająca 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. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1-2 dni), 2 (3-4 dni), 3 (5-6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów.

W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM:

- 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian),
- 3-7 (łagodne nasilenie choroby),
- 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby),
- 17-24 (duże nasilenie choroby),
- 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby).

POEM for self-completion and/or proxy completion

Patient Details:

Name: _____

Patient's age: _____

Date of last doctor's visit: _____ Today's date: _____

Please circle one response for each of the 7 questions below about your/your child's eczema. If your child is old enough to understand the questions then please fill in the questionnaire together. Please leave blank any questions you feel unable to answer.

1. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been itchy because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

2. Over the last week, on how many nights has your/your child's sleep been disturbed because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

3. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been bleeding because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

4. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been weeping or oozing clear fluid because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

5. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been cracked because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

6. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been flaking off because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

7. Over the last week, on how many days has your/your child's skin felt dry or rough because of the eczema?

No days	1-2 days	3-4 days	5-6 days	Every day
---------	----------	----------	----------	-----------

Total POEM Score (Maximum 28): _____

POEM for self-completion and/or proxy completion

How is the scoring done?

Each of the seven questions carries equal weight and is scored from 0 to 4 as follows:

No days	= 0
1-2 days	= 1
3-4 days	= 2
5-6 days	= 3
Every day	= 4

Note:

- If one question is left unanswered this is scored 0 and the scores are summed and expressed as usual out of a maximum of 28
- If two or more questions are left unanswered the questionnaire is not scored
- If two or more response options are selected, the response option with the highest score should be recorded

What does a POEM score mean?

To help patients and clinicians to understand their POEM scores, the following bandings have been established (see references below):

0 to 2	= Clear or almost clear
3 to 7	= Mild eczema
8 to 16	= Moderate eczema
17 to 24	= Severe eczema
25 to 28	= Very severe eczema

Źródło: https://www.personalempowermentportal.com/files/PP-CRI-USA-2811_Patient-Oriented-Eczema-Measure.pdf [dostęp: 18.10.2022]

8.12.7 Skala SCORAD

Według skali SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) oceniane są objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz objawy subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Powierzchnię skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych opiera się na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczosy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej tj. od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Suchość skóry ocenia się w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu u pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (zakres od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. Maksymalny wynik skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne.

Uzyskany wynik pozwala na klasyfikację AZS na sposób:

- łagodne (<25 punktów),
- umiarkowane (25-50 punktów),
- ciężkie (>50 punktów) (Bożek 2016).

Wersja dla Pacjenta

Skala SCORAD służy do samooceny objawów atopowego zapalenia skóry (AZS)

- By lepiej zrozumieć swoją chorobę lub chorobę swojego dziecka
- By lepiej poznać objawy a także lepiej porozumiewać się ze swoim lekarzem

SCORAD ocenia stan egzemy w ciągu ostatnich 3 dni.

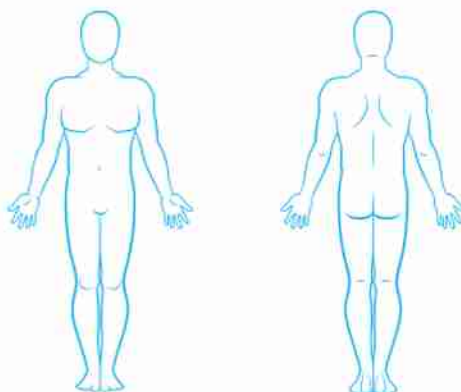
Skala SCORAD ocenia cztery elementy:

- rozległość zmian
- suchość skóry poza zmianami wypryskowymi
- intensywność zmian wypryskowych
- intensywność objawów związanych z AZS, tj.: świąd i zaburzenia snu

1 Etap 1

Powierzchnia zajęta przez atopowe zapalenie skóry (AZS)

Proszę zakreślić na załączonym rysunku lokalizację zmian zapalnych skóry.



2 Etap 2

Ocena poszczególnych objawów

POWIERZCHNIA SKÓRY

Ocena skóry bez zmian zapalnych.

Czy skóra jest sucha?

- Nie Lekko sucha Umiarkowanie sucha Bardzo sucha

RUMIEŃ

Czy jest rumień?

- Nie Lekkie zaczerwienienie Umiarkowanie zaczerwienienie Nasilone zaczerwienienie

GRUDKI

Czy są grudki?

- Nie Pojedyncze Liczne Bardzo liczne

WYSIĘK

Czy są strupki lub wysięk?

- Nie Pojedyncze Dość liczne Bardzo liczne

ZADRAPANIA, PRZECZOSY

Czy istnieją uszkodzenia skóry po zadrapaniach w miejscu wyprysku?

- Nie Pojedyncze Umiarkowane Bardzo liczne

ZGRUBIENIE SKÓRY (LICHENIZACJA)

Czy skóra jest zgrubiała, twarda w miejscach wyprysku?

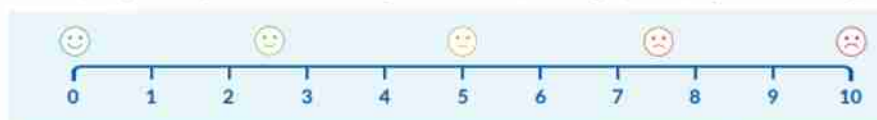
- Nie Słabo nasilone Średnio nasilone Bardzo nasilone

3 Etap 3

Świąd i zaburzenia snu (średnia ostatnich 48 godzin)

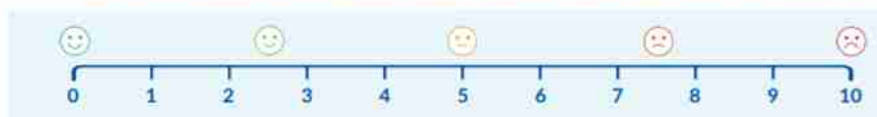
Jakie jest nasilenie świądu?

(Proszę zaznaczyć na skali nasilenie świądu w skali od 0 (brak świądu) do 10 (świąd bardzo nasilony)



Czy są zaburzenia snu?

(Proszę zaznaczyć na skali jakość snu w skali od 0 (brak zaburzeń snu) do 10 (całkowita bezsenność)



*treść fototypująca ****

Referencje/Zródła: Samoocena przez pacjenta stopnia nasilenia AZS została zatwierdzona przez Task Force of Atopic Dermatitis we współpracy z Fundacją do Walki z Atopowym Zapaleniem Skóry.

Źródło: https://www.medicover.pl/Data/Files/storage_files/2020/6/1/38ef1e31-1f64-4e5d-b4e5-03e05b580ac7/azs-skala-scorad.pdf [dostęp: 31.08.2022]

8.13 Przegląd systematyczny badań klinicznych dupilumabu

8.13.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

- MEDLINE (PubMed): do 20.10.2022,
- EMBASE (EMBASE.com): do 20.10.2022,
- Cochrane Library: do 20.10.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDACTED].

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.13.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDACTED].

Do dnia 18.08.2022 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w dawce 300 mg Q2W lub QW (po dawce początkowej 600 mg) w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami z BSC, rozumiane jako przyjmowanie wyłącznie leczenia miejscowego glikokortykosteroidami: LIBERTY AD CAFE (de Bruin-Weller 2018), obejmujące pacjentów z ciężkim stopniem

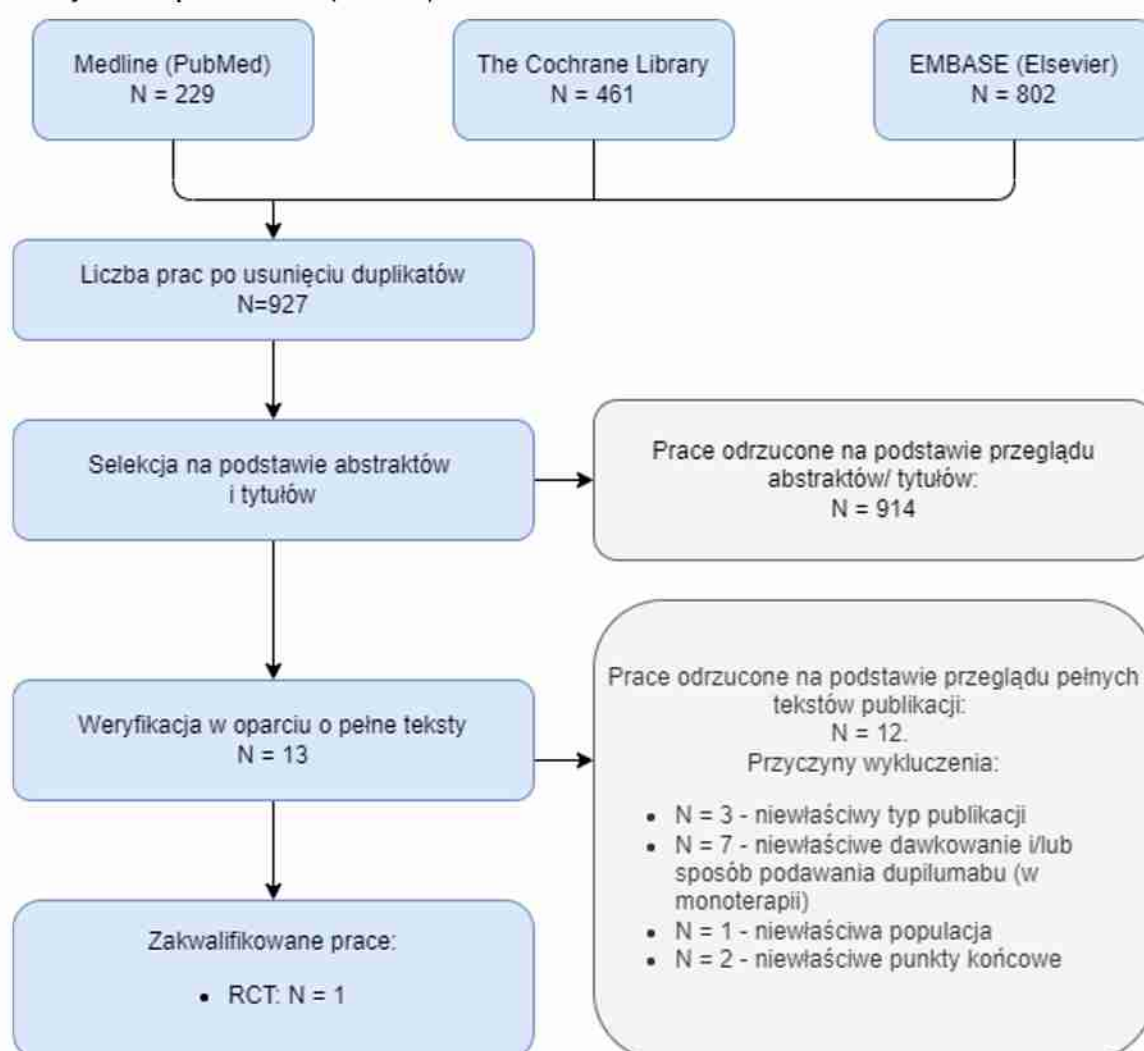
nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących dupilumabu przedstawiono na Ryc. 39.

Do analizy włączono dane dotyczące randomizowanej kontrolowanej fazy badania dupilumabu z mGKS w porównaniu z BSC, tj. monoterapią mGKS, które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z tralokinumabem przez wspólną referencję.

Włączone badania dupilumabu zestawiono w aneksie 8.10, natomiast odrzucone badania w aneksie 8.11.

Ryc. 39. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora włączonych do opracowania (PRISMA).



8.13.3 Metodologia badań dupilumabu włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu włączono jedno randomizowane badania kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: LIBERTY AD CAFE.

Charakterystykę badania CAFE przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Badanie CAFE było randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano dupilumab w skojarzeniu ze stosowanymi miejscowo glikokortykosteroidami (mGKS) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo i mGKS. Populację stanowili dorośli pacjenci z ciężkim AZS, po nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie mGKS w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Badanie przeprowadzono w 73 ośrodkach w Europie (w tym w Polsce). Do badania włączono 325 pacjentów.

W wyniku randomizacji pacjentów z badania CAFE przydzielono do trzech grup: dupilumab 300 mg co tydzień, dupilumab 300 mg co dwa tygodnie, placebo. Dupilumab podawany był w dawce 300 mg co jeden lub co dwa tygodnie, po dawce początkowej wynoszącej 600 mg. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania dupilumabu 300 mg Q2W. W ciągu pierwszych 2 tygodni okresu przesiewowego pacjenci mogli stosować mGKS według zaleceń lekarza. Od 14. dnia badania wszyscy pacjenci stosowali mGKS o średniej sile działania raz na dobę na obszary zmienione chorobowo lub mGKS o niskiej sile działania stosowane na cieńsze obszary skóry (np. twarz, szyja) lub gdy kontynuacja leczenia TCS o średniej sile działania została uznana za niebezpieczną. Pacjenci mogli zaprzestać stosowania mGKS w przypadku zdarzeń niepożądanych powstałych w wyniku zastosowanego leczenia miejscowego. Pacjenci osiągający wartość IGA równą 0 mogli zmniejszyć częstotliwość stosowania mGKS. Wszystkich pacjentów poinstruowano, aby stosowali emolienty dwa razy dziennie co najmniej 7 dni przed randomizacją i przez cały okres trwania badania. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci byli obserwowani w ramach otwartej fazy badania do 28. tygodnia.

Tab. 50. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
LIBERTY AD CAFE	73 ośrodki w Europie, w tym w Polsce	325	16 tygodni (28 tygodni łącznie z otwartą fazą badania)	Dorośli pacjenci z ciężkim AZS, po nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie mGKS w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania	Dupilumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS* (N=107) Dupilumab 300 mg QW (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS* (N=110)	Placebo + mGKS* (N=108)	16 tyg.: 3 (0,9%)	RCT, DB, faza III

mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, Q2W - co dwa tygodnie

* pacjenci byli zobowiązani do stosowania mGKS przez cały okres trwania leczenia

Tab. 51. Charakterystyka badań pierwotnych dupilumabu włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
LIBERTY AD CAFE	IIA	Opisanie	Tak	b.d.	ITT	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals Inc.

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

8.13.4 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego komparatora włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego, kontrolowanego badania dupilumabu przedstawiono odpowiednio w Tab. 52 i Tab. 53.

Badanie LIBERTY AD CAFE były poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją. Ze względu na brak informacji odnośnie zaślepienia zespołu oceniającego wyniki badania charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego.

Tab. 52. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
LIBERTY AD CAFE	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją wg nasilenia choroby (IGA 3 lub 4) oraz wcześniejszego przyjmowania cyklosporyny A (tak/nie).	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano identyczne, zaślepienie zestawy z zakodowanym systemem numeracji leków (dupilumab i placebo).	Badanie podwójnie zaślepienie. Wszyscy, z wyjątkiem statystyka, który dostarczył sekwencję randomizacji, statystyka IDMC i członków IDMC, byli zaślepieni do momentu wcześniej określonego odślepienia. Odślepienie było dozwolone w nagłych przypadkach medycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, które były nieoczekiwane lub w przypadku których nie można wykluczyć związku przyczynowego z badanym lekiem, lub w przypadku jakiegokolwiek innego istotnego zdarzenia medycznego.	Brak informacji odnośnie zaślepienia zespołu oceniającego wyniki.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

IDMC - niezależny komitet monitorujący dane

Tab. 53. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LIBERTY AD CAFE	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	

8.13.5 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Głównym kryterium włączenia do badania LIBERTY AD CAFE była zdiagnozowana ciężka postać AZS, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe oraz po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie się do badania, były wyniki: EASI, określające rozległość i nasilenie egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*), BSA, dotyczące zajętości powierzchni skóry chorobą (ang. *Body Surface Area*), IGA, dotyczące nasilenia AZS (ang. *Investigator's Global Assessment*) oraz numerycznej skali NRS, pozwalającej ocenić najgorszy świąd w ciągu doby (ang. *Numeric Rating Scale*). Kwalifikowano pacjentów z EASI ≥ 20 , BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 oraz NRS ≥ 4 .

Do kryteriów wyłączenia z badania CAFE należały między innymi: przeciwwskazanie do stosowania mGKS, $\geq 30\%$ z całkowitej powierzchni cienkiej skóry zajętej przez zmiany chorobowe, których nie można bezpiecznie leczyć za pomocą mGKS, obecność jakichkolwiek chorób współistniejących skóry, które mogłyby zakłócać ocenę badania, ciąża lub laktacja.

Pacjenci przed randomizacją musieli odstawić dotychczasowe leczenie inhibitorami kalcyneuryny na czas 1 tygodnia, ogólnoustrojowe leczenie cyklosporyną, kortykosteroidami lub fototerapią na czas 4 tygodni oraz leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej) na czas 8 tygodni.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 54. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dupilumabu zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LIBERTY AD CAFE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - ciężkie, przewlekłe atopowe zapalenie skóry (AZS) zdefiniowane wg konsensusu <i>American Academy of Dermatology</i>, dla których wskazane jest leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami (TCS), - udokumentowana niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy*, - nieodpowiednia kontrola choroby za pomocą cyklosporyny A lub udokumentowane przeciwwskazania do jej stosowania, - IGA (ogólna ocena badacza) ≥ 3 (w skali IGA 0-4), - zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS, które mogą być leczone mGKS, 	<ul style="list-style-type: none"> - udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu, - przyjmowanie dupilumabu przez okres 8 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) (w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym), - nadwrażliwość i/lub nietolerancja na kortykosteroidy lub jakiegokolwiek inne składniki zawarte w mGKS wykorzystywanych w badaniu - ogólnoustrojowe CsA, ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub fototerapia przyjmowane w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym oraz inhibitory azatiopryny (AZA), metotreksatu (MTX), mykofenolanu mofetylu (MMF) lub kinazy Janusowej (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym, - leczenie inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym, - leczenie lekami biologicznymi powodującymi niszczenie komórek, w tym między innymi rytuksymabem, w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową lub do czasu powrotu liczby limfocytów do normy (w zależności od tego, który okres był dłuższy) lub innymi lekami biologicznymi w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed wizytą przesiewową (w zależności od tego, który okres był dłuższy), - $\geq 30\%$ z całkowitej powierzchni cienkiej skóry zajętej przez zmiany chorobowe, których nie można bezpiecznie leczyć za pomocą mGKS o średniej sile działania (np. twarz, szyja), - rozpoczęcie leczenia AZS środkami nawilżającymi dostępnymi na receptę lub środkami nawilżającymi zawierającymi

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - EASI (wskaźnik rozległości nasilenia egzemy) ≥ 20 na początku badania, - średnia punktacja w numerycznej skali oceny świądu (NRS) dla szczytowego nasilenia swędzenia ≥ 3, na podstawie średnich dziennych wyników NRS dotyczących maksymalnego nasilenia świądu (zakres: 0-10), w ciągu 7 dni przed randomizacją, przy minimum 4 punktach na dobę w ciągu 7 dni, - stosowanie miejscowe emolientów co najmniej dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> dotądki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub produkty degradacji filagryny podczas okresu przesiewowego (stosowanie stałych dawek takich środków nawilżających może być kontynuowane, jeśli zostanie rozpoczęte przed wizytą przesiewową) - regularne korzystanie (więcej niż 2 wizyty tygodniowo) z solarium w ciągu 4 tygodni od wizyty przesiewowej, - korzystanie z fototerapii w trakcie trwania badania, - dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B lub przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas wizyty przesiewowej - historia nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy in situ lub całkowicie wyleczonego i wyleczonego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów, - zdiagnozowane aktywne infekcje endopasożytnicze, podejrzenie lub wysokie ryzyko infekcji endopasożytniczej, chyba że ocena kliniczna i (jeśli to konieczne) laboratoryjna wykluczyła aktywne zakażenie przed randomizacją, - ciężkie współistniejące choroby, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, - planowany lub przewidywany duży zabieg chirurgiczny podczas udziału pacjenta w tym badaniu - ciąża lub laktacja.

AZS – atopowe zapalenie skóry, mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy

* odpowiedź niewystarczająca definiuje się jako nieosiągnięcie i utrzymanie remisji lub stan niskiej aktywności choroby (porównywalny z wynikiem IGA od 0 = wyraźny do 2 = łagodny), pomimo codziennego leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) o średniej lub większej sile działania [\pm miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), w stosownych przypadkach] stosowane przez co najmniej 28 dni lub przez maksymalny okres zalecany w informacji o produkcie (np. 14 dni w przypadku supersilnych mGKS), w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy

† pacjenci z udokumentowanym leczeniem systemowym AZS w ciągu ostatnich 6 miesięcy są również uważani za niewystarczająco reagujących na leczenie miejscowe i potencjalnie kwalifikują się do leczenia dupilumabem

8.13.6 Opis populacji

Mediana wieku pacjentów badania LIBERTY AD CAFE wynosiła 38 lat. Przewagę stanowiła płeć męska (61,2%). Wszyscy pacjenci mieli ciężką postać AZS (EASI ≥ 20). Mediana EASI i BSA wynosiła odpowiednio 31,1-31,7 i 55,0-55,8% w poszczególnych grupach badania. Mediana czasu trwania AZS wynosiła 30 lat. Cyklosporyną leczonych było 65% pacjentów. Do głównych przyczyn przerwania leczenia za pomocą cyklosporyny należały: nieadekwatna skuteczność (48,6-58,0%) i istotne zdarzenia niepożądane (46,4-62,5%). Z kolei głównym powodem nieprzyjmowania uprzednio cyklosporyny były: przeciwwskazania kliniczne (58,5-75,0%) i nieadekwatna skuteczność (33,3-36,8%). Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie charakterystyki populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań tralokinumabu przedstawiono w Tab. 55. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 56.

Tab. 55. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego dupilumabu włączonego do opracowania.

Analizowana cecha	LIBERTY AD CAFE		
	Dupilumab Q2W + mGKS (N=107)	Dupilumab QW + mGKS (N=110)	Placebo + mGKS (N=108)
Wiek, lata (IQR)	38,0 (25,0-47,0)	38,0 (29,0-48,0)	37,5 (29,0-49,0)
Płeć męska, n (%)	65 (60,7)	66 (60,0)	68 (63,0)
Rasa			
biała	104 (97,2)	105 (95,5)	104 (96,3)
czarna lub afroamerykańska	0	2 (1,8)	0
azjatycka	2 (1,9)	2 (1,8)	2 (1,9)
inna	0	1 (0,9)	2 (1,9)
brak danych	1 (0,9)	0	0
Mediana czasu trwania AZS, lata (IQR)	29,0 (19,0-43,0)	32,0 (21,0-42,0)	28,5 (19,5-40,0)
BSA (%), mediana	55,0 (44,0-66,0)	55,8 (41,5-68,0)	53,0 (38,3-69,3)
IGA, n (%)			
umiarkowana (IGA 3)	57 (53,3)	58 (52,7)	56 (51,9)
ciężka (IGA 4)	50 (46,7)	52 (47,3)	52 (48,1)
EASI, mediana (IQR)	31,6 (25,2-39,2)	31,1 (24,5-39,0)	31,7 (24,2-40,7)
SCORAD, mediana (IQR)	66,7 (61,1-76,2)	66,1 (55,4-75,4)	67,5 (58,5-76,6)
DLQI, mediana (IQR)	14,0 (8,0-22,0)	13,0 (7,0-21,0)	13,0 (7,0-19,5)
Średni tygodniowy najgorszy dobowy świąd w skali NRS, mediana (IQR)	7,0 (5,4-8,0)	6,4 (5,2-7,7)	6,9 (4,9-8,1)
POEM, mediana (IQR)	20,0 (15,0-24,0)	19,0 (14,0-24,0)	19,0 (14,0-24,0)
HADS, mediana (IQR)	13,0 (6,0-19,0)	12,0 (6,0-19,0)	13,0 (6,0-18,5)
GISS, mediana (IQR)	9,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	9,0 (8,0-11,0)
Wcześniejsze leczenie CSA, n (%)	69 (64,5)	69 (62,7)	72 (66,7)
Wcześniejsze leczenie sterydami, n (%)	34 (31,8)*	-	40 (37,0)*
Przyczyny przerwania leczenia CSA, n (%)			
nieadekwatna skuteczność	40 (58,0)	38 (55,1)	35 (48,6)
Istotne zdarzenia niepożądane	32 (46,4)	34 (49,3)	45 (62,5)
w celu uniknięcia istotnych zdarzeń niepożądanych	5 (7,2)	7 (10,1)	7 (9,7)
nietolerancja, dyskomfort lub niedo- godności	9 (13,0)	12 (17,4)	9 (12,5)
inne	9 (13,0)	8 (11,6)	4 (5,6)
nieznane	0	0	1 (1,4)
Brak wcześniejszego leczenia CSA, n (%)	38 (35,5)	41 (37,3)	36 (33,3)
Przyczyny nieleczenia CsA, n (%)			
przeciwwskazania kliniczne	27 (71,1)	24 (58,5)	27 (75,0)
nieadekwatna skuteczność	14 (36,8)	15 (36,6)	12 (33,3)
zbyt wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych	5 (13,2)	6 (14,6)	5 (13,9)
leczenie CsA jest trudne do zarządzenia	0	1 (2,4)	0
inne	3 (7,9)	1 (2,4)	1 (2,8)

CSA - cyklosporyna A, DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, GISS - *Global Individual Signs Score*, IGA - ogólna ocena badacza, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), mGKS - miejscowe

Analizowana cecha	LIBERTY AD CAFE		
	Dupilumab Q2W + mGKS (N=107)	Dupilumab QW + mGKS (N=110)	Placebo + mGKS (N=108)

glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry, QW - co tydzień, Q2W - co dwa tygodnie

† czterech pacjentów, którzy zostali pierwotnie przydzieleni losowo do grupy zawierającej dupilumab QW plus mGKS, otrzymało co najmniej trzy wstrzyknięcia dupilumabu mniej niż planowano do 16. Tygodnia, a zatem zostali przeanalizowani w ramach analizy bezpieczeństwa w grupie dupilumab Q2W plus mGKS

* informacje z dokumentu zamieszczonego na stronie niemieckiej agencji HTA https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf

Tab. 56. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych dupilumabu zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	LIBERTY AD CAFE		
	Dupilumab Q2W + mGKS (N=107)	Dupilumab QW + mGKS (N=110)	Placebo + mGKS (N=108)
Przerwanie leczenia, n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)			
Decyzja lekarza	-	-	1 (100,0)
Wycofanie zgody	-	1 (100,0)	-
Inne	1 (100,0)	-	-

8.13.7 Opis punktów końcowych

Do pierwszorzędowego punktu końcowego badania LIBERTY AD CAFE należał odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w badaniu oceniano zmianę w zakresie: skali punktującej atopowe zapalenie skóry (SCORAD), oceny egzemy przez pacjenta (POEM), skali oceniającej obszar i nasilenie AZS (EASI), numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS). Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia (DLQI). Punkty końcowe oceniane były w 16. tygodniu leczenia.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu dupilumabu, z uwzględnieniem czasu oceny danych punktów końcowych, przedstawiono Tab. 57.

Podsumowanie skal i kwestionariuszy stosowanych do oceny nasilenia AZS w badaniach klinicznych włączonych do analizy zestawiono w podrozdziale 4.2.1.5 w Tab. 14.

Opis wykorzystanych w badaniach skal i kwestionariuszy umieszczono w aneksie 8.12.

Tab. 57. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LIBERTY AD CAFE	- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia	W okresie od początku badania do 16. tygodnia: - zmiana wskaźnika EASI, - zmiana wskaźnika SCORAD,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - średnia tygodniowa szczytowej dziennej skali oceny świądu (NRS) (dodatkowo w 2. tygodniu), - wskaźnik GISS, - zmiana w zakresie BSA, - zmiana w skali DLQI, - zmiana w skali POEM, - zmiana w skali HADS, - średnia tygodniowa dawka mGKS w okresie leczenia, - odsetek pacjentów z EASI-50, - odsetek pacjentów z EASI-90, - odsetek pacjentów z EASI-75 (wśród pacjentów przyjmujących uprzednio CsA), - co najmniej 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) (wśród pacjentów z NRS ≥ 4 na początku badania), - co najmniej 50-procentowa poprawa w skali SCORAD, - odsetek pacjentów z IGA 0 lub 1 oraz co najmniej 2-punktowa redukcja IGA. <p>Punkty końcowe dot. oceny <i>post hoc</i> (w okresie od początku badania do 16. tygodnia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana wskaźnika EASI, - średnia zmiana w skali SCORAD, - średnia zmiana w zakresie skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS), - średnia zmiana w zakresie wizualnej skali analogowej SCORAD dla snu, - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, - ocena parametrów w skali POEM dot. snu, - co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI (wśród pacjentów z ≥ 4 punktami na początku badania), - co najmniej 4-punktowa poprawa w skali POEM (wśród pacjentów z ≥ 4 punktami na początku badania), - odsetek pacjentów z < 8 punktami w skali HADS w domenie lęku i domenie depresji (wśród pacjentów z HADS domena lęku lub HADS domena depresji ≥ 8 punktów na początku badania).

CsA - cyklosporyna A, DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), GISS - *Global Individual Signs Score*, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

8.13.8 Skuteczność dupilumabu w porównaniu z BSC

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności dupilumabu w skojarzeniu z mGKS z BSC tj. przyjmowanie mGKS w monoterapii, podczas zaślepionej fazy badania LIBERTY AD CAFE, trwającej 16 tygodni. Wyniki przedstawiono dla wszystkich punktów końcowych raportowanych w badaniach.

8.13.8.1 Dychotomiczne punkty końcowe

W Tab. 58 zestawiono porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w zakresie dychotomicznych punktów końcowych, ocenianych w badaniu CAFE.

Wyniki badań w 16. tygodniu terapii wykazały, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z BSC wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia:

- wyniku IGA 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oraz co najmniej 2-punktową redukcję w skali IGA;
- 75-procentowej, 50-procentowej i 90-procentowej redukcji zmian AZS;
- 4-punktowej poprawy w zakresie nasilenia świądu w skali NRS;
- 4-punktowej poprawy w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM;
- wyniku 50 w skali oceniającej nasilenie choroby - SCORAD;
- 4-punktowej poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych w skali DLQI;
- poniżej 8 punktów w skali HADS-A i HADS-D, pozwalających ocenić poziom odpowiednio lęku i depresji;
- braku wystąpienia bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D (domena 4 kwestionariusza).

Tab. 58. Porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy: dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			Placebo + mGKS			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Ogólna ocena nasilenia AZS										
Odsetek pacjentów z IGA 0/1 i co najmniej 2-punktową redukcją IGA	CAFE	16 tyg.	43	107	40,2	15	108	13,9	2,89 (1,71; 4,88) p<0,0001	0,26 (0,15; 0,38) p<0,0001
Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych										
Odsetek pacjentów z EASI 75	CAFE	16 tyg.	67	107	62,6	32	108	29,6	2,11 (1,53; 2,93) p<0,0001	2,11 (1,53; 2,93) p<0,0001
Odsetek pacjentów z EASI 50	CAFE	16 tyg.	91	107	85,0	47	108	43,5	1,95 (1,55; 2,46) p<0,0001	0,42 (0,30; 0,53) p<0,0001
Odsetek pacjentów z EASI 90	CAFE	16 tyg.	49	107	45,8	13	108	12,0	3,80 (2,20; 6,59) p<0,0001	0,34 (0,22; 0,45) p<0,0001
Ocena nasilenia świądu										
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS*	CAFE	16 tyg.	43	94	45,7	13	91	14,3	3,20 (1,85; 5,55) p<0,0001	0,31 (0,19; 0,44) p<0,0001
Ocena objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna										
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku POEM**	CAFE	16 tyg.	89	106	84,0	45	107	42,1	2,00 (1,57; 2,53) p<0,0001	0,42 (0,30; 0,54) p<0,0001
Ocena nasilenia choroby w skali SCORAD										
Odsetek pacjentów z wynikiem SCORAD równym 50	CAFE	16 tyg.	71	107	66,4	28	108	25,9	2,56 (1,81; 3,62) p<0,0001	0,40 (0,28; 0,53) p<0,0001
Ocena jakości życia zależna od dolegliwości skórnych										
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie DLQI†	CAFE	16 tyg.	85	97	87,6	42	95	44,2	1,98 (1,56; 2,51) p<0,0001	0,43 (0,31; 0,55) p<0,0001
Ocena poziomu lęku i depresji										
Odsetek pacjentów z wynikiem skali HADS-A i HADS-D poniżej 8 punktów††	CAFE	16 tyg.	35	56	62,5	22	60	36,7	1,70 (1,15; 2,52) p=0,007	0,26 (0,08; 0,43) p=0,004
Ocena bólu i dyskomfortu										
Odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D (domena 4 kwestionariusza)	CAFE	16 tyg.	75	107	70,1	40	108	37,0	1,89 (1,44; 2,49) p<0,0001	0,33 (0,20; 0,46) p<0,0001

AZS - atopowe zapalenie skóry, DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji (HADS-A dot. lęku, HADS-D dotyczy depresji), IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta lub opiekuna (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktuująca atopowe zapalenie skóry

* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią NRS wynoszącą ≥ 4

** dotyczy pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali POEM wynoszącym ≥ 4

† dotyczy pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali DLQI wynoszącym ≥ 4

†† dotyczy pacjentów z wyjściowym wynikiem HADS-A lub HADS-D (tj. dot. objawów lęku lub depresji) wynoszącym ≥ 8

8.13.8.2 Ciągłe punkty końcowe

W Tab. 59 zestawiono porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w zakresie ciągłych punktów końcowych, ocenianych w badaniu CAFE.

Wyniki w 16. tygodniu badania wykazały, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z BSC wiązało się ze statystycznie istotnie większą:

- poprawą w zakresie nasilenia choroby wg skali SCORAD;
- poprawą w zakresie nasilenia choroby wg skali GISS;
- poprawą w zakresie rozległości i nasilenia zmian skórnych wg skali EASI;
- poprawą w zakresie powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi;
- poprawą w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna wg skali POEM;
- poprawą w zakresie nasilenia świądu wg skali NRS;
- poprawą w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych wg skali DLQI;
- poprawą z zakresie poziomu lęku i depresji wg skali HADS.

Tab. 59. Porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy: ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			Placebo + mGKS			MD (95% CI), p-value
			średnia zmiana LSM	SD	N	średnia zmiana LSM	SD	N	
Ocena nasilenia choroby									
Zmiana wyniku w skali SCORAD	CAFE	16 tyg.	-62,40%	25,7	107	-29,50%	26,5	108	-32,90 (-39,88; -25,92) p<0,0001
Zmiana wyniku w skali GISS	CAFE	16 tyg.	-55,2	27,5	107	-29,0	28,6	108	-26,20 (-33,70; -18,70) p<0,0001
Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych									
Zmiana wyniku EASI	CAFE	16 tyg.	-79,80%	26,8	107	-46,60%	28,7	108	-33,20 (-40,62; -25,78) p<0,0001
Ocena powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi									
Zmiana BSA dotkniętej chorobowo	CAFE	16 tyg.	-39,2	17,8	107	-19,6	18,7	108	-19,60 (-24,48; -14,72) p<0,0001
Ocena objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna									
Zmiana wyniku POEM	CAFE	16 tyg.	-11,9	6,2	107	-4,3	6,44	108	-7,60 (-9,29; -5,91) p<0,0001
Ocena nasilenia świądu									
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS	CAFE	16 tyg.	-53,90%	32,5	107	-25,40%	35,2	108	-7,20 (-13,43; -0,97) p=0,02
		2 tyg.	-17,20%	23,3	107	-10,0%	23,3	108	-7,20 (-13,43; -0,97) p=0,02
Ocena jakości życia zależna od dolegliwości skórnych									
Zmiana wyniku DLQI	CAFE	16 tyg.	-9,5	4,8	107	-4,5	5,09	108	-5,00 (-6,32; -3,68) p<0,0001
Ocena poziomu lęku i depresji									
Zmiana wyniku skali HADS	CAFE	16 tyg.	-6,1	5,6	107	-2,3	5,82	108	-3,80 (-5,33; -2,27) p<0,0001

BSA - powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, DLQI- dermatologiczny wskaźnik jakości życia, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, GISS - *Global Individual Signs Score*, LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta lub opiekuna (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

8.13.9 Bezpieczeństwo dupilumabu w porównaniu z BSC

Poniżej (Tab. 60) przedstawiono porównanie bezpieczeństwa dupilumabu w skojarzeniu z mGKS z BSC tj. przyjmowanie mGKS w monoterapii, podczas 16 tygodni obserwacji w badaniu CAFE.

Wyniki badań wykazały, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z BSC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zapalenia spojówek oraz zapalenia spojówek wymagającego leczenia. Ryzyko wystąpienia pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie w trakcie leczenia dupilumabem w porównaniu z BSC.

Tab. 60. Porównanie bezpieczeństwa dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane										
Przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane	CAFE	16 tyg.	77	107	72	75	108	69,4	1,04 (0,87; 1,23) p=0,685	0,03 (-0,10; 0,15) p=0,685
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	CAFE	16 tyg.	36	107	33,6	20	108	18,5	1,82 (1,13; 2,93) p=0,014	0,15 (0,04; 0,27) p=0,010
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Przynajmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	CAFE	16 tyg.,	4	110	3,6	16	315	5,1	0,72 (0,24; 2,10) p=0,542	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,506
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-
Zgon	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-
Zakażenia i zarażenia										
Infekcje (ogółem)	CAFE	16 tyg.	49	107	45,8	44	108	40,7	1,12 (0,83; 1,53) p=0,455	0,05 (-0,08; 0,18) p=0,454
Zapalenie nosogardzieli	CAFE	16 tyg.	22	107	20,6	18	108	16,7	1,23 (0,70; 2,17) p=0,465	0,04 (-0,07; 0,14) p=0,463
Zapalenie spojówek	CAFE	16 tyg.,	12	107	11,2	3	108	2,8	4,04 (1,17; 13,90) p=0,027	0,08 (0,02; 0,15) p=0,014
Zapalenie żołądka	CAFE	16 tyg.	2	107	1,9	1	108	0,9	2,02 (0,19; 21,93) p=0,564	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,556
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	CAFE	16 tyg.	0	107	0	1	108	0,9	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
Zapalenie gardła	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	3	108	2,8	0,34 (0,04; 3,18) p=0,342	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,315
Infekcja układu oddechowego	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-
Opryszczka wargowa	CAFE	16 tyg.	3	107	2,8	0	108	0	7,06 (0,37; 135,15) p=0,194	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,124

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	3	108	2,8	0,34 (0,04; 3,18) p=0,342	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,315
Zaburzenia narządu wzroku										
Zaburzenia narządu wzroku (ogółem)	CAFE	16 tyg.	21	107	19,6	15	108	13,9	1,41 (0,77; 2,59) p=0,264	0,06 (-0,04; 0,16) p=0,259
Zapalenie spojówek wymagające leczenia	CAFE	16 tyg.	30	107	28	12	108	11,1	2,52 (1,37; 4,66) p=0,003	0,17 (0,07; 0,27) p=0,001
Adenowirusowe zapalenie spojówek	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	0	108	0	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
Bakteryjne zapalenie spojówek	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	2	108	1,9	0,50 (0,05; 5,48) p=0,574	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,566
Wirusowe zapalenie spojówek	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	1	108	0,9	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,995
Alergiczne zapalenie spojówek	CAFE	16 tyg.	16	107	15	7	108	6,5	2,31 (0,99; 5,38) p=0,053	0,08 (0,00; 0,17) p=0,043
Nasilone łzawienie	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	1	108	0,9	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,995
Świąd oczu	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej										
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej (ogółem)	CAFE	16 tyg.	22	107	20,6	21	108	19,4	1,06 (0,62; 1,81) p=0,838	0,01 (-0,10; 0,12) p=0,838
Atopowe zapalenie skóry	CAFE	16 tyg.	8	107	7,5	16	108	14,8	0,50 (0,23; 1,13) p=0,096	-0,07 (-0,16; 0,01) p=0,085
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu iniekcji leku										
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu iniekcji leku (ogółem)	CAFE	16 tyg.	9	107	8,4	12	108	11,1	0,76 (0,33; 1,72) p=0,507	-0,03 (-0,11; 0,05) p=0,504
Reakcja w miejscu iniekcji leku	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	0	108	0	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
Rumień w miejscu iniekcji leku	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	1	108	0,9	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,995
Obrzęk w miejscu iniekcji leku	CAFE	16 tyg.	0	107	0	1	108	0,9	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Obrzęk obwodowy	CAFE	16 tyg.	0	107	0	3	108	2,8	0,14 (0,01; 2,76) p=0,198	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,125
Zmęczenie	CAFE	16 tyg.	4	107	3,7	1	108	0,9	4,04 (0,46; 35,54) p=0,209	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,171
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)	CAFE	16 tyg.	14	107	13,1	14	108	13	1,01 (0,51; 2,01) p=0,979	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,979
Astma	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	3	108	2,8	0,34 (0,04; 3,18) p=0,342	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,315
Alergiczny nieżyt nosa	CAFE	16 tyg.	7	107	6,5	1	108	0,9	7,07 (0,88; 56,45) p=0,065	0,06 (0,01; 0,11) p=0,028
Kaszel	CAFE	16 tyg.	4	107	3,7	1	108	0,9	4,04 (0,46; 35,54) p=0,209	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,171
Ból nosogardzieli	CAFE	16 tyg.	3	107	2,8	2	108	1,9	1,51 (0,26; 8,88) p=0,646	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,643
Katar	CAFE	16 tyg.	0	107	0	3	108	2,8	0,14 (0,01; 2,76) p=0,198	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,125
Zaburzenia układu nerwowego										
Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	CAFE	16 tyg.	14	107	13,1	12	108	11,1	1,18 (0,57; 2,43) p=0,658	0,02 (-0,07; 0,11) p=0,657
Ból głowy	CAFE	16 tyg.	10	107	9,3	9	108	8,3	1,12 (0,47; 2,65) p=0,794	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,794
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe										
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem)	CAFE	16 tyg.	9	107	8,4	16	108	14,8	0,57 (0,26; 1,23) p=0,150	-0,06 (-0,15; 0,02) p=0,141
Biegunka	CAFE	16 tyg.	3	107	2,8	2	108	1,9	1,51 (0,26; 8,88) p=0,646	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,643
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	CAFE	16 tyg.	4	107	3,7	12	108	11,1	0,34 (0,11; 1,01) p=0,052	-0,07 (-0,14; 0,00) p=0,037
Mialgia	CAFE	16 tyg.	0	107	0	0	108	0	-	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	DUPI + mGKS			PLC + mGKS			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Ból pleców	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	3	108	2,8	0,34 (0,04; 3,18) p=0,342	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,315
Zaburzenia naczyniowe										
Zaburzenia naczyniowe (ogółem)	CAFE	16 tyg.	4	107	3,7	1	108	0,9	4,04 (0,46; 35,54) p=0,209	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,171
Nadciśnienie tętnicze	CAFE	16 tyg.	1	107	0,9	1	108	0,9	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,995
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego										
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (ogółem)	CAFE	16 tyg.	4	107	3,7	4	108	3,7	1,01 (0,26; 3,93) p=0,989	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,989
Limfadenopatia	CAFE	16 tyg.	2	107	1,9	4	108	3,7	0,50 (0,09; 2,70) p=0,424	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,413

*zapalenie spojówek nie tylko infekcyjne

8.14Szczegółowa metodologia analizy MAiC

[Redacted text block containing the detailed methodology of the MAiC analysis]

8.15 Uzasadnienie wybranego podejścia MAIC i analiz wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.16 Dane do MAIC

[Redacted text]

[Redacted text]

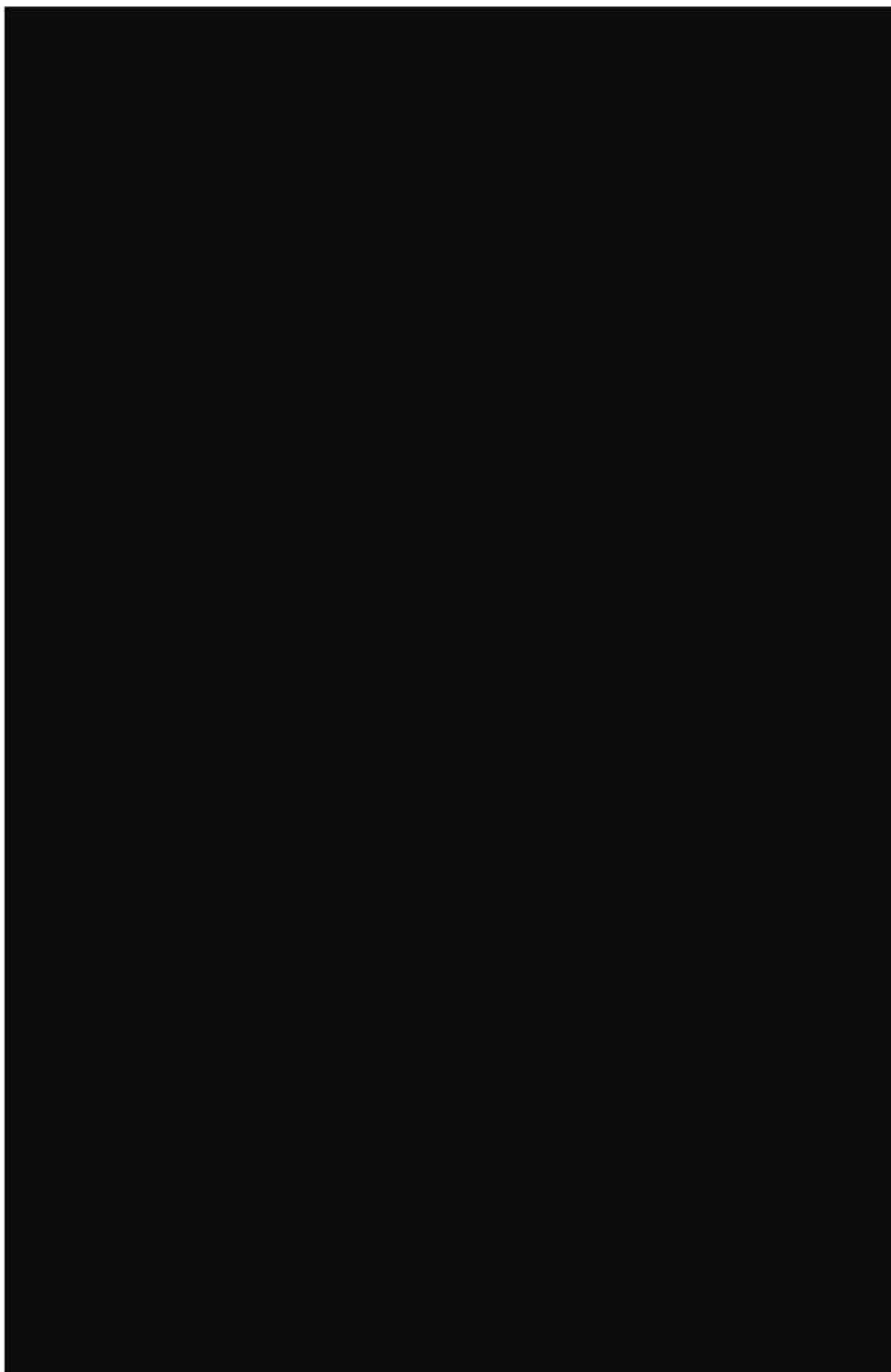
[Redacted text]

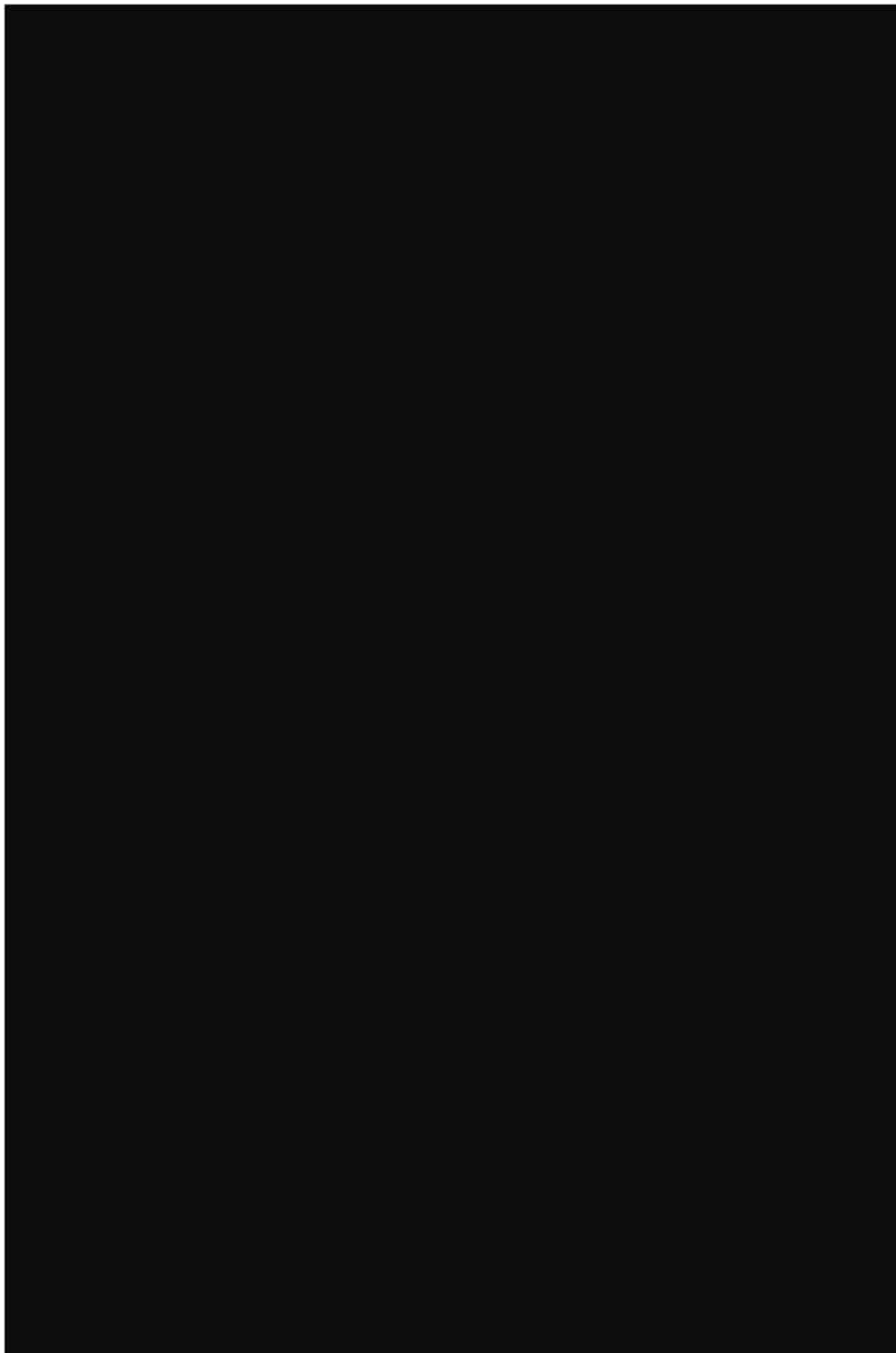
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]















8.17 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 20.10.2022 rok
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, 8.13
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4, 8.13.6
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4, 8.13.6
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.8, 8.10
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 8.13.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 8.13
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 8.13.8, 8.13.9
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.8
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	10
Ryc. 2. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	10
Ryc. 3. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	10
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	30
Ryc. 5. Różnice między wynikami obserwowanymi w grupach interwencyjnych oraz placebo (z mGKS) w badaniach ECZTRA-7 i CAFÉ dla punktów końcowych skuteczności.	53
Ryc. 6. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	53
Ryc. 7. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	54
Ryc. 8. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	54
Ryc. 9. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-3 (Silverberg 2021).	56
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: PASI 75 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	57
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: PASI 75 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	57
Ryc. 12. Odsetek pacjentów z EASI 75 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-3 (Silverberg 2021).	57
Ryc. 13. Odsetek pacjentów z EASI 75 od początku do 26. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-7 (Gutermuth 2022).	58
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 50 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	59
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 50 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	59
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 90 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	60
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: EASI 90 w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	60
Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	61




Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	61
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku skali SCORAD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	63
Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku EASI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	64
Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku POEM w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	65
Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku NRS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	66
Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności tralokinumabu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	67
Ryc. 25. Wynik IGA 0/1 i odpowiedź EASI 75 w 32. tygodniu badania ECZTRA-3, obejmujące pacjentów leczonych tralokinumabem, którzy w 16. tygodniu uzyskali wynik IGA 0/1 (po lewej) i EASI 75 (po prawej) (Silverberg 2021).	68
Ryc. 26. Zmiana EASI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu (Silverberg 2021).	69
Ryc. 27. Zmiana wyniku DLQI w stosunku do wartości początkowej w całym okresie leczenia tj. od rozpoczęcia badania do 32. tygodnia, u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy tralokinumabu (Silverberg 2021).	70
	78
	78
	79
	80
	81
Ryc. 33. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	94
Ryc. 34. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): dychotomiczne punkty końcowe. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	94
Ryc. 35. Porównanie odpowiedzi w grupach kontrolnych badania tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE): ciągłe punkty końcowe. Miara wyniku: średnia różnica (MD).	95
	96

	97
	98
Ryc. 39. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora włączonych do opracowania (PRISMA).	135

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	17
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	19
.....	23
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu AZS.	26
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.	32
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.	32
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	34
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	35
Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	36
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.	40
Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	42
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	42
Tab. 14. Zestawienie skal i kwestionariuszy dotyczących oceny stopnia nasilenia objawów AZS z badań klinicznych włączonych do analizy.	43
Tab. 15. Porównanie metodologii badań tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE).	50
Tab. 16. Porównanie charakterystyki populacji w badaniach tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE).	51
Tab. 17. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: IGA 0/1.	55
Tab. 18. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 75.	56
Tab. 19. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 50.	58
Tab. 20. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: EASI 90.	59
Tab. 21. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali NRS.	61
Tab. 22. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: co najmniej 4-punktowa poprawa w skali DLQI.	62
Tab. 23. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku SCORAD.	62
Tab. 24. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku EASI.	63

Tab. 25. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku POEM.	64
Tab. 26. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku NRS.	65
Tab. 27. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS.	66
Tab. 28. Porównanie skuteczności tralokinumabu z BSC: zmiana wyniku DLQI.	67
Tab. 29. Odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90, którzy uzyskali odpowiedź na 16-tygodniowe leczenie tralokinumabu.	68
Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.	71
Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane.	71
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	71
Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zakażenia i zarażenia.	72
Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.	73
Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia oczu.	73
Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 16 i 26 tyg. leczenia: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.	74
Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.	75
Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zaburzenia naczyniowe.	75
Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z BSC podczas 26 tyg. leczenia: zmiany nowotworowe po randomizacji.	76
Tab. 40. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2022, VigiBase 2022).	83
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.10.2022.	104
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Embase na dzień 20.10.2022.	104
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Cochrane na dzień 20.10.2022.	105
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.10.2022. ...	106
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Embase na dzień 20.10.2022.	106
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w bazie Cochrane na dzień 20.10.2022.	107

Tab. 47. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	108
Tab. 48 Kryteria Cook'a (Cook 1997)	110
Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	111
Tab. 50. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.	137
Tab. 51. Charakterystyka badań pierwotnych dupilumabu włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.	137
Tab. 52. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.	139
Tab. 53. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.	139
Tab. 54. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dupilumabu zakwalifikowanego do analizy.	140
Tab. 55. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego dupilumabu włączonego do opracowania.	142
Tab. 56. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych dupilumabu zakwalifikowanych do analizy.	143
Tab. 57. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego dupilumabu włączonego do analizy.	143
Tab. 58. Porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy: dychotomiczne punkty końcowe.	146
Tab. 59. Porównanie skuteczności dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy: ciągłe punkty końcowe.	149
Tab. 60. Porównanie bezpieczeństwa dupilumabu z BSC w badaniu włączonym do analizy.	151
	157
	157
	157

- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Sedeh 2022** Sedeh FB, Henning AS, Jemec GBE et al. ILComparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2022;102: adv00764.
- Silverberg 2021** Silverberg JI, Toth D, Bieber T et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *British Journal of Dermatology* 2021;184:450-63.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- skala NOS** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- VigiBase 2022** <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 07.10.2022]