



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Adtralza (tralokinumab)
w leczeniu chorych dorosłych
z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10 L20)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.73.2022

Data ukończenia: 10.05.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem LEO Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: LEO Pharma sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Nederland B.V., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Nederland B.V., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Wykaz wybranych skrótów

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

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	10
3.2. Problem zdrowotny.....	11
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	13
3.3.2. Liczebność populacji.....	13
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne.....	17
3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry	20
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych.....	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	45

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.2.2.3.	Porównanie tralokinumabu z barycycynibem i upadacytnibem.....	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	53
5.3.3.	Ocena walidacji.....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.3.3.1.	OBL_1	59
6.3.3.2.	OBL_2	60
6.3.3.3.	OBL_3	61
6.3.3.4.	OBL_4	62
6.3.3.5.	OBL_5	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.12.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2157.2022.14.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp. -strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268

- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych na chorych [redacted] atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.12.2022 r., znak PLR.4500.2157.2022.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 22.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp.-strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych [redacted] atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.

W dniu 5 stycznia 2022 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.3 Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 13 stycznia 2023 r. Minister Zdrowia w piśmie MMI.7802.7.2023.TM wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu uznano 27.01.2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16 lutego 2023 r., znak OT.4231.73.2022.KD.10. W związku z zakresem prac niezbędnych do sporządzenia przez wnioskodawcę uzupełnień 7 marca 2023 r. wnioskodawca złożył wniosek o zawieszenie postępowania. Pismem znak PLR.4500.2157.2022.18.DKA z dnia 9 marca 2023 r. Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Adtralza do dnia 18 kwietnia 2023 r. Następnie pismem z dnia 13 kwietnia 2023 r. wnioskodawca zwrócił się do Ministra Zdrowia z wnioskiem o podjęcie zawieszono przedmiotowego postępowania. Postanowieniem Ministra Zdrowia PLR.4500.2157.2022.20.DKA z dnia 14 kwietnia 2023 roku podjęto zawieszono postępowanie. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 18.04.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2022 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2022 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2022 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2022 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2022 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Odpowiedź na pismo nr OT.4231.73.2022.KD.10, Warszawa, 2023 r.


3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adtralza (tralokinumab), 150 mg, 4 amp. -strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268
Kod ATC	D11AH07 produkty przeznaczone do stosowania w leczeniu zapalenia skóry z wyjątkiem kortykosteroidów
Substancja czynna	tralokinumab
Kryteria kwalifikacji	pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek 18 lat i powyżej; 
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii tralokinumabem; 3) ciąża lub laktacja.
Kryteria wyłączone	Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną. <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie ocenianej po 4 miesiącach (+/- 1 miesiąc) stosowania tralokinumabu rozumianej jako: <ol style="list-style-type: none"> a) nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI), oraz b) nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji, 2) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tralokinumabu są przeciwwskazaniami do leczenia; 3) ciąża lub laktacja; 4) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 5) rezygnacja pacjenta; 6) spełnienie któregośkolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
Monitorowanie leczenia	Po 4 miesiącach (+/- 1 miesiąc) i po 7 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od pierwszego podania leku, a następnie co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika; c) odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT, 3) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 4) ocena jakości życia wg DLQI.

Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należąca do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej interakcje z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej interakcji z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. 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.</p> <p>W badaniach klinicznych, leczenie przy użyciu tralokinumabu powodowało obniżenie stężenie biomarkerów stanu zapalnego typu 2 zarówno w zmianach skórnych (CCL17, CCL18 i CCL26), jak i krwi (CCL17, periostyna oraz IgE). U pacjentów nastoletnich podobne wyniki we krwi obserwowano w przypadku CCL17 oraz IgE. W przypadku zmian skórnych leczenie tralokinumabem skutkowało również zmniejszeniem grubości skóry i zwiększeniem ekspresji markera integralności nabłonka (lokryny). U pacjentów leczonych tralokinumabem uzyskiwano ponad 10-krotne ograniczenie kolonizacji skóry przez <i>Staphylococcus aureus</i>. Podobne wyniki ograniczenia kolonizacji przez <i>Staphylococcus aureus</i> obserwowano u młodzieży. U tych pacjentów leczenie tralokinumabem powodowało także przesunięcie profilu lipidowego warstwy rogowej ze zmian skórnych na charakterystyczny dla skóry bez zmian, wskazując na poprawę integralności skóry.</p>

Źródło: ChPL Adtralza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, pierwsze 17.06.2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	atopowe zapalenie skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p>

Źródło: ChPL Adtralza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia rozumiana jako cząsteczeko-wskazanie tralokinumab w umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Epidemiologia

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Etiologia i patogeneza

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Rozpoznanie

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

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

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

Tabela 4. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

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

Rokowanie

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Aktualizacja i rewizja danych Agencji przedstawionych w opracowaniach uprzednich.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

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

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

Kolejnym etapem było dopasowanie danych z bazy refundacji aptecznej LEK, w której zidentyfikowano wszystkie produkty sfinansowane przez NFZ u pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry. Dane zostały również dopasowane do populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach.

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

Tabela 5. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20 w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	69 236	71 268	66 373	64 492	62 097	59 631	58 114	48 542	47 299
luty	65 291	70 937	63 810	62 077	57 644	53 954	54 915	53 782	49 845
marzec	69 600	80 958	71 006	72 277	66 774	60 894	50 087	60 278	71 480
kwiecień	72 157	80 247	74 913	64 414	65 139	69 257	47 192	56 345	53 454
maj	71 863	70 214	68 874	68 142	59 418	58 165	41 234	54 057	58 088
czerwiec	65 296	72 127	68 961	59 678	54 010	53 774	45 306	53 411	49 097
lipiec	65 080	66 323	53 416	52 545	48 950	50 666	44 807	42 339	-
sierpień	52 358	58 710	53 969	51 338	46 976	42 818	36 809	38 125	-
wrzesień	54 376	51 303	53 618	45 298	41 372	42 903	38 798	41 059	-
październik	58 393	54 921	50 849	52 230	49 596	47 489	38 004	43 257	-
listopad	53 207	54 374	56 736	57 128	49 969	46 847	40 379	42 321	-
grudzień	60 631	56 913	56 221	50 698	43 932	47 645	46 017	47 402	-
suma		526 954	488 875	459 947	428 154	417 837	349 571	365 266	242 359
dynamika	495 037	+6,45%	-7,23%	-5,92%	-6,91%	-2,41%	-16,34%	+4,49%	+0,49%**
wsp.epi.	1 286,53	1 370,95	1 272,00	1 196,73	1 114,66	1 088,61	913,55	963,57	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

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

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

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **2 556 874 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry sprawozdany zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszerze podejście (kod główny L20). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna rozpoznawalność atopowego zapalenia skóry wykazuje tendencję spadkową (495 tys. pacjentów rozpoznanych w 2014 roku w porównaniu z 365 tys. pacjentów rozpoznanych w roku 2021). Wzrost liczebności został odnotowany dla porównania 2015/2014 r/r oraz dla porównania 2021/2020 r/r. Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie obserwowano konsekwentny spadek chorobowości z powodu atopowego zapalenia skóry. W 2014 roku odnotowano 1 286,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2020 roku współczynnik był najniższy i wyniósł 913,6 przypadku / 100 000 mieszkańców. U uwagi na połowiczne dane za rok 2022, nie szacowano współczynnika chorobowości.

¹ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem, w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	29 984	33 370	31 865	30 316	29 081	27 634	25 504	23 235	20 232
luty	29 185	32 943	30 676	29 316	26 847	24 824	23 511	25 249	21 128
marzec	31 011	37 205	33 791	33 802	30 363	27 711	21 656	27 621	27 604
kwiecień	32 250	37 339	35 651	30 576	30 027	30 581	20 825	25 852	20 505
maj	32 090	33 184	32 292	32 117	27 627	26 584	19 050	24 165	21 239
czerwiec	29 793	33 536	32 423	27 940	25 147	23 627	20 971	22 972	18 188
lipiec	29 113	30 805	25 242	25 173	22 805	23 328	20 835	18 394	-
sierpień	24 394	27 026	25 680	24 216	21 574	19 463	16 883	16 510	-
wrzesień	25 892	24 847	25 816	21 755	19 546	19 296	18 027	17 393	-
październik	28 247	26 576	24 885	25 100	23 293	21 335	17 903	18 278	-
listopad	25 772	26 601	27 714	27 314	23 355	21 013	19 560	17 997	-
grudzień	28 573	27 172	26 216	23 838	20 606	20 684	21 887	20 126	-
suma	164 464	191 812	187 644	180 702	168 084	161 313	140 701	142 179	85 355
dynamika		+16,63%	-2,17%	-3,70%	-6,98%	-4,03%	-12,78%	+1,05%	-13,82%**
wsp.epi.	427,42	499,03	488,24	470,17	437,59	420,28	367,70	375,07	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

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

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

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **675 205 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry (kod główny L20), u których takie rozpoznanie postawiono co najmniej dwukrotnie. Wykazano, że łącznie 45,92% pacjentów diagnozowanych z L20, zostało sprawozdanych wyłącznie jeden raz z takim rozpoznaniem głównym wśród wszystkich pacjentów zidentyfikowanych Metodą I. Rozmiar zidentyfikowanej populacji pacjentów diagnozowanych wyłącznie raz, wzbudził wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacunków populacji docelowych przeprowadzonych przez wnioskodawcę w sprawach procedowanych uprzednio, co zostało jednoznacznie wskazane w dokumentach Agencji. Prawdopodobnie taki stan rzeczy może być związany z niską jakością sprawozdawczości w Polsce oraz specyfiką problemu zdrowotnego jakim jest atopowe zapalenie skóry, mogące być mylnie diagnozowane u pacjentów z innymi problemami związanymi z patogenezą alergii.

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

- zauważalny jest ogólny spadek liczby pacjentów diagnozowanych (zmiana ze 164 tys. diagnozowanych w roku 2014 na 142 tys. w roku 2021);

W porównaniu do Metody I w pierwszym półroczu 2022 zanotowano istotne uszczuplenie populacji diagnozowanej (-13,82% w porównaniu do pierwszego półrocza 2021), w Metodzie I notowano nieznaczny wzrost (+0,49% w porównaniu do pierwszego półrocza 2021).

Oszacowano również tak jak dla danych raportowanych zgodnie z metodą pierwszego podejścia współczynnik chorobowości. Po zawężeniu populacji pacjentów współczynnik zmniejszył się do poziomu maksymalnie 499 przypadków na 100 000 mieszkańców w roku 2015 oraz 368 przypadków odnotowanych dla roku 2020.

² Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	9 199	10 511	10 326	13 640	14 016	14 574	14 589	13 219	14 635
luty	9 373	11 329	11 560	13 066	13 496	14 433	14 890	13 723	14 983
marzec	10 309	11 522	12 007	12 080	14 874	14 641	15 566	16 448	18 343
kwiecień	10 288	11 011	11 965	11 853	13 736	14 984	12 067	15 655	16 437
maj	9 750	10 318	10 707	11 800	12 694	14 105	11 454	15 091	16 129
czerwiec	9 343	10 653	11 038	12 220	13 048	13 713	12 442	15 546	15 839
lipiec	9 698	10 547	10 102	11 577	12 348	13 891	13 835	14 578	14 397
sierpień	8 563	9 305	9 892	11 552	12 179	12 669	12 422	13 460	13 737
wrzesień	9 690	10 199	11 550	12 097	12 149	13 162	13 289	15 335	14 619
październik	11 111	11 205	12 202	13 556	14 112	15 386	14 361	16 533	14 920
listopad	9 933	10 482	12 143	12 950	13 315	13 974	13 294	15 581	14 971
grudzień	11 136	11 383	13 216	13 201	13 621	14 682	14 261	16 137	17 013
suma		66 572	71 514	78 643	83 787	90 193	82 104	96 920	99 190
dynamika	60 681	+9,71%	+7,42%	+9,97%	+6,54%	+7,65%	-8,97%	+18,05%	+2,34%
wsp.epi.	157,70	173,20	186,07	204,62	218,13	234,98	214,57	255,67	262,64

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

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{3,4}

Dane pacjentów z rozpoznaniem L20 z bazy SWIAD, którzy korzystali z refundacji aptecznej zostały przeszukane po kodach EAN produktów refundowanych w danym okresie lub sprawozdanych i sfinansowanych spoza obwieszczenia. Na przestrzeni lat 2014-2022 (baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2022 roku) zidentyfikowano łącznie **421 228 pacjentów**, którzy spełniali zadane kryteria.

Analiza dynamiki zmian populacji wykazała odmienny trend w porównaniu do populacji oszacowanej zgodnie z podejściem zaproponowanym jako Metoda I oraz Metoda II. W przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS liczebność populacji od 2014 roku poza rokiem 2020 wzrasta. Porównania rok do roku wskazują na umiarkowany wzrost do roku 2020, w którym podobnie jak w przypadku populacji oszacowanej z wykorzystaniem innych metod, odnotowano znaczne zmniejszenie liczebności populacji. Największy wzrost odnotowano dla porównania 2021/2020 r/r, kiedy populacja wzrosła o ponad 18%. Drugim pod względem wzrostu populacji było porównanie dla lat 2017/2016 r/r, odnotowano również zbliżony odsetek wzrostu. Podobnie jak w przypadku poprzednich oszacowań maj 2020 roku był miesiącem z najmniej liczną populacją.

Oszacowano również współczynniki epidemiologiczne chorobowości, które w porównaniu do populacji oszacowanej Metodą I są zdecydowanie niższe. W 2014 odnotowano 158 przypadków/100 000 mieszkańców, z kolei w 2022 roku odnotowano współczynnik na poziomie 263 przypadków.

W tym miejscu analitycy Agencji pragną podkreślić, że w porównaniu do raportu Rinvoq zrewidowano założenia analityczne dla kryteriów kodów paskowych przeszukiwanych w bazie. W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie kody produktów wpisanych do Rejestru Produktów Leczniczych, w wyniku czego uzyskano najbardziej wiarygodne dane o polskiej refundacji wybranych substancji czynnych, które mogą być wykorzystywane w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego AZS.

³ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

⁴ Dane o liczbie i strukturze ludności, wg płci i wieku w regionach, podregionach i województwach oraz w powiatach, miastach i gminach imiennie. Informacja o sytuacji demograficznej, ogólne dane dotyczące ruchu naturalnego i migracji ludności.

[Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r. Stan w dniu 31 grudnia. Tablice w formacie XLS](#)

Tabela 8. Struktura demograficzna populacji pacjentów oszacowanej według przyjętej Metody III

rok	pleć	I.pts	odsetek dorosłych	średni wiek	SD wiek	liczba realizacji	średnia I.realizacji
2014	K	37 905	79,34%	49,19	22,25	102 666	2,71
2014	M	22 790	57,10%	40,25	25,73	55 769	2,45
2015	K	41 391	79,57%	49,57	22,53	110 014	2,66
2015	M	25 202	57,64%	41	26,08	60 968	2,42
2016	K	44 330	79,93%	50,02	22,68	117 046	2,64
2016	M	27 203	58,83%	41,66	26,05	65 478	2,41
2017	K	49 106	81,98%	50,64	22,53	126 958	2,59
2017	M	29 561	63,72%	43,18	25,77	72 015	2,44
2018	K	51 840	82,28%	51,16	22,57	134 054	2,59
2018	M	31 982	64,18%	43,64	25,88	78 011	2,44
2019	K	56 082	82,01%	51,47	22,75	144 312	2,57
2019	M	34 143	64,41%	44,07	25,97	85 661	2,51
2019	N	1	100,00%	34	0	1	1,00
2020	K	51 831	84,46%	52,3	22,2	142 383	2,75
2020	M	30 303	70,30%	46,05	25,1	83 305	2,75
2021	K	60 441	82,57%	51,44	22,65	156 763	2,59
2021	M	36 515	66,61%	44,31	25,52	93 849	2,57
2022	K	61 425	81,07%	51,17	22,91	159 846	2,60
2022	M	37 795	63,83%	43,5	25,63	96 314	2,55
2022	N	2	100,00%	29,5	2,5	2	1,00

Średni udział kobiet w populacji pacjentów identyfikowanych z wykorzystaniem Metody III nie zmienił się na przestrzeni analizowanego okresu. Około 62% stanowiły kobiety, nie wykazano dla żadnego z analizowanych lat sprawozdawczych żeby udział ten wykazywał tendencję do zmian. W związku z faktem, że analizowana populacja docelowa dotyczy pacjentów dorosłych podano również odsetek pacjentów w wieku od ukończonego 18. roku życia. Nieco ponad 2/3 pacjentów stanowili pacjenci dorośli (68,19%), jednak szczegółowa analiza poszczególnych lat sprawozdawczych wykazała, że odsetki były zróżnicowane od 57% wśród mężczyzn w 2014 roku do 85% wśród kobiet w 2020 roku.

Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry sprawozdawani między 2014-2022 rokiem byli w średnim wieku około 50 lat. Zaobserwowano, że średnio o około 7 lat kobiety były starsze od mężczyzn. Pacjenci leczeni w 2014 roku charakteryzowali się średnią wieku 49 lat w przypadku kobiet oraz 40 lat w przypadku mężczyzn. Dla porównania w 2022 roku kobiety średnio miały 51 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 44 lat. W związku z czym można uznać, że struktura wiekowa leczonych pacjentów pozostawała podobna, co wzmacnia wnioskowanie o najwyższym stopniu wiarygodności przeprowadzonych oszacowań. Uwagę zwraca fakt, że oszacowane odchylenie standardowe pozostawało na zbliżonym poziomie zarówno w przypadku wieku kobiet jak i mężczyzn przez wszystkie lata sprawozdawcze około wartości 23 dla grup kobiet i około 26 dla grup mężczyzn.

Dodatkowo analizie poddano liczbę realizowanych recept na technologie wskazane w metodzie III. Wykazano zbliżone wartości około 3 recept na osobę.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

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

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

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

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

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

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

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

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

Takrolimus w postaci maści do stosowania miejscowego wskazany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku

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

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

Tabela 9. Leczenie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w Polsce

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	suma
AZA	1 104	1 217	1 277	1 378	1 467	1 608	1 615	1 686	1 784	4 453
	1,82%	1,83%	1,79%	1,75%	1,75%	1,78%	1,97%	1,74%	1,80%	1,06%
CYK	1 685	1 875	1 969	2 128	2 251	2 262	2 240	2 437	2 899	10 029
	2,78%	2,82%	2,75%	2,71%	2,69%	2,51%	2,73%	2,51%	2,92%	2,38%
MMF	539	577	663	708	797	860	932	1 014	1 056	1 932
	0,89%	0,87%	0,93%	0,90%	0,95%	0,95%	1,14%	1,05%	1,06%	0,46%
MOM	473	511	3 254	12 241	15 043	20 834	24 699	32 371	33 773	105 949
	0,78%	0,77%	4,55%	15,57%	17,95%	23,10%	30,08%	33,40%	34,05%	25,15%
MTX	6 373	7 126	8 006	8 804	9 540	9 776	9 351	10 006	10 874	26 025
	10,50%	10,70%	11,20%	11,19%	11,39%	10,84%	11,39%	10,32%	10,96%	6,18%
TKR	77	62	59	57	61	31	35	38	27	268
	0,13%	0,09%	0,08%	0,07%	0,07%	0,03%	0,04%	0,04%	0,03%	0,06%
GKS	55 734	60 901	62 873	61 221	63 274	64 142	52 469	59 950	59 768	331 614
	91,85%	91,48%	87,92%	77,85%	75,52%	71,12%	63,91%	61,86%	60,26%	78,73%
PRZON*	34 363	37 339	38 349	35 401	36 797	37 259	27 884	32 368	33 020	220 677
	61,66%	61,31%	60,99%	57,82%	58,16%	58,09%	53,14%	53,99%	55,25%	66,55%
PRZOLON*	564	671	687	773	751	860	900	770	782	5 809
	1,01%	1,10%	1,09%	1,26%	1,19%	1,34%	1,72%	1,28%	1,31%	1,75%
MPRZOLON*	22 449	24 790	25 746	26 926	27 608	27 990	25 359	28 523	27 660	137 798
	40,28%	40,71%	40,95%	43,98%	43,63%	43,64%	48,33%	47,58%	46,28%	41,55%
suma	60 681	66 572	71 514	78 643	83 787	90 193	82 104	96 920	99 190	421 228
kandydaci	1 966	2 129	2 306	2 455	2 632	2 768	2 789	2 953	3 189	10 258

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

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

kandydaci – liczebność populacji potencjalnie spełniającej kryteria propozycji programu lekowego – dorośli pacjenci z możliwym niepowodzeniem leczenia cyklosporyną (38,5%) lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania – populacja pacjentów stosujących AZA lub MMF lub TKR

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

Zauważalne były dwa główne kierunki zmian:

- mniejsze odsetki odnotowywane dla stosowania glikokortykosteroidów,
- udział mometazonu wzrósł z niespełna 1% w 2014 roku do 34% w 2022 roku.

Tabela 10. Wykorzystanie fototerapii u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
fototerapia	21	23	28	30	14	20	10	12	6	136

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Fototerapia w słowniku świadczeń NFZ określana jest jako naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym i/lub ultrafioletowym – miejscowe. Nie było to często finansowane świadczenie w analizowanej populacji pacjentów, mimo że jest to opcja powszechnie zalecana u pacjentów z AZS. Łącznie przez wszystkie lata sprawozdawcze zidentyfikowano 136 pacjentów korzystających z fototerapii.

3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

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

Tabela 11. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów AZS

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
AZA	1 104	1 217	1 277	1 378	1 467	1 608	1 615	1 686	1 784
	231 897,76	262 185,45	272 823,14	302 475,71	321 251,39	329 725,69	348 382,46	352 994,64	385 029,46
	210,05	215,44	213,64	219,50	218,99	205,05	215,72	209,37	215,82
CYK	1 685	1 875	1 969	2 128	2 251	2 262	2 240	2 437	2 899
	2 562 899,31	2 676 565,71	2 926 218,06	3 348 937,11	3 491 038,39	3 577 126,52	3 536 463,13	3 771 994,23	4 322 258,02
	1 521,01	1 427,50	1 486,14	1 573,75	1 550,88	1 581,40	1 578,78	1 547,80	1 490,95
MMF	539	577	663	708	797	860	932	1 014	1 056
	2 101 846,95	2 380 371,45	2 102 475,51	1 625 154,08	929 619,72	841 347,10	940 618,32	987 531,84	1 053 763,87
	3 899,53	4 125,43	3 171,15	2 295,42	1 166,40	978,31	1 009,25	973,90	997,88
MOM	473	511	3 254	12 241	15 043	20 834	24 699	32 371	33 773
	34 983,32	36 403,91	75 207,49	201 007,52	255 165,48	359 827,03	456 523,04	640 921,84	720 375,59
	73,96	71,24	23,11	16,42	16,96	17,27	18,48	19,80	21,33
MTX	6 373	7 126	8 006	8 804	9 540	9 776	9 351	10 006	10 874
	2 161 865,45	2 959 393,07	3 777 712,31	4 557 184,11	5 321 032,17	6 091 318,57	6 403 744,04	6 917 864,93	8 067 049,88
	339,22	415,30	471,86	517,63	557,76	623,09	684,82	691,37	741,87
TKR	77	62	59	57	61	31	35	38	27
	17 674,15	12 519,51	10 354,76	11 238,59	12 415,86	6 799,07	8 057,14	8 763,68	6 637,50
	229,53	201,93	175,50	197,17	203,54	219,32	230,20	230,62	245,83
GKS	55 734	60 901	62 873	61 221	63 274	64 142	52 469	59 950	59 768
	1 204 198,78	1 476 203,13	1 590 689,79	1 554 675,58	1 631 944,33	1 709 895,29	1 660 534,80	1 720 990,37	1 712 488,19
	21,61	24,24	25,30	25,39	25,79	26,66	31,65	28,71	28,65
śr./pts. kand.	1 378,32 zł	1 442,98 zł	1 207,31 zł	911,55 zł	548,30 zł	475,91 zł	506,47 zł	496,61 zł	508,95 zł

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej substancji czynnej będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

CYK – cyklosporyna; **MMF** – mykofenolan mofetylu; **MTX** – metotreksat; **AZA** – azatiopryna; **TKR** – takrolimus; **MOM** – furoinian mometazonu; **GKS** – doustne glikokortykosteroidy

śr./pts. kand. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym potencjalnie spełniającego kryteria propozycji programu lekowego – dorośli pacjenci z możliwym niepowodzeniem leczenia cyklosporyną lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania – populacja pacjentów stosujących AZA lub MMF lub TKR

Przeprowadzono analizę wydatków płatnika na refundację wybranych opcji terapeutycznych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry zgodnie z założeniami Metody III. Wykazano, że wydatki generowane przez populację docelową są znaczne, największe wydatki były związane z refundacją metotreksatu, jednak największe koszty jednostkowe generowali pacjenci, u których wykorzystano mykofenolan mofetylu. Zaobserwowano również zmiany w średnich kwotach refundacji:

- stały poziom obciążenia w populacjach AZA, CYK, TKR;
- zwiększenie średnich wydatków na pacjentów korzystających z metotreksatu i GKS;
- zmniejszenie wydatków w grupach mykofenolanu i mometazonu.

Uzupełniająco przedstawiono również średnioroczne wydatki w populacji pacjentów potencjalnie spełniających kryteria propozycji programu lekowego – dorośli pacjenci z możliwym niepowodzeniem leczenia cyklosporyną lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. W 2022 roku, ostatnim w pełni sprawozdanym, kwota ta wyniosła 508,95 zł. Zwrócono uwagę, że w latach wcześniejszych 2014-2016 były to ponad dwukrotnie wyższe wartości.

Poza analizą wyselekcjonowanych pacjentów z prawdopodobnie umiarkowaną oraz ciężką postacią atopowego zapalenia skóry analitycy Agencji uznali za zasadne przeprowadzenie analiz wykorzystania zasobów w populacji najszerszej (identyfikowanej Metodą I). Poniższe zestawienia obejmują przede wszystkim analizę refundacji aptecznej.

Tabela 12. Refundacja leków recepturowych u pacjentów z rozpoznaniem L20 w podziale na lata

Lata	Liczba pacjentów	Suma ilość	śr. Rx/pts.	Suma refundacja	śr./pts.
2014	347 904	886 032	2,51	41 448 956,71 zł	119,14 zł
2015	363 855	970 982	2,38	50 882 732,91 zł	139,84 zł
2016	361 252	974 390	2,34	62 994 603,97 zł	174,38 zł
2017	355 195	957 319	2,31	74 707 262,91 zł	210,33 zł
2018	340 017	911 241	2,29	81 232 392,42 zł	238,91 zł
2019	322 138	857 136	2,26	90 547 793,84 zł	281,08 zł
2020	227 296	641 743	2,34	82 111 089,52 zł	361,25 zł
2021	235 072	647 194	2,29	93 445 619,36 zł	397,52 zł
2022	209 078	569 586	2,26	97 680 976,53 zł	467,20 zł
Suma końcowa	1 377 319	7 415 623	4,69	675 051 428,17 zł	490,12 zł

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

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

Łącznie w ciągu 9 lat zrealizowano 7,4 mln receptur u 1 377 tys. pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Największa liczba pacjentów korzystających z receptur była odnotowana dla roku 2015. Uwagę zwraca wielkość refundacji poniesiona przez płatnika publicznego z tytułu finansowania leków recepturowych w aptekach. Mając na uwadze, że leczenie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS średnio kosztowało 510 zł, średnia wielkość refundacji z tytułu receptur w populacji ogólnej jest zbliżona i wyniosła 490,12 zł. Ponadto średnia wartość refundacji wykazuje wzrost dla porównań rok do roku.

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

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 13. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. Irena Walecka-Herniczek			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym AZS (EASI 16-19)			
113 261 pacjentów z AZS leczonych u specjalistów (pacjentów z zaostrzeniami choroby)	-	I rok 150 (szacunki własne) 0,01% od liczby ogólnej pacjentów II rok 350 (szacunki własne)	Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021. https://emedycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf Jahnz-Różyk K. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD. jhpor, 2020, 2: https://www.jhpor.com/article/2247-epidemiology-of-atopic-dermatitis-in-poland-economedica-ad
Dorośli pacjenci z ciężkim AZS (EASI 20 i powyżej)			
46 410 pacjentów z AZS leczonych u specjalistów (pacjentów z zaostrzeniami choroby); Wstępne oszacowania: Około 33,8% pacjentów ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne.	-	I rok 105 pacjentów (szacunki własne) II rok 215 pacjentów (szacunki własne)	Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021. https://emedycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf Jahnz-Różyk K. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD. jhpor, 2020, 2: https://www.jhpor.com/article/2247-epidemiology-of-atopic-dermatitis-in-poland-economedica-ad ; Gałązka- Sobotka M., Samselska D., Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa, 2020.
dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym AZS (EASI 16-19)			
Ok. 538 tys.	Brak danych	5%	Jahnz-Różyk K. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD. jhpor, 2020, 2: https://www.jhpor.com/article/2247-epidemiology-of-atopic-dermatitis-in-poland-economedica-ad
Dorośli pacjenci z ciężkim AZS (EASI 20 i powyżej)			
210 tys.	Brak danych	10%	Jahnz-Różyk K. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD. jhpor, 2020, 2: https://www.jhpor.com/article/2247-epidemiology-of-atopic-dermatitis-in-poland-economedica-ad

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. Danuta Nowicka			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym AZS (EASI 16-19)			
ok. 400-500	Brak danych	ok. 250-300	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z ciężkim AZS (EASI 20 i powyżej)			
3,6% populacji	Brak danych	ok. 350	Szacunki własne
prof. Joanna Narbutt			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym AZS (EASI 16-19)			
Okolo 20% wszystkich dorosłych chorych na AZS ma EASI 16-19, wszyscy (100%) stosują emolienty i glikokortykosteroidy; z tej grupy okolo 10% wymaga cyklosporyny A lub innego leczenia immunologicznego, AE po CSA – ok. 20-30%, wtórna utrata efektywności ok. 70%	-	-	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z ciężkim AZS (EASI 20 i powyżej)			
Dorośli pacjenci z EASI \geq 20 stanowią wg raportów epidemiologicznych okolo 20% wszystkich dorosłych chorych na AZS, wszyscy stosują emolienty i mGKS, część chorych (ok. 50%) stosowała fototerapię. U wszystkich chorych u których ww metody nie działają istnieje konieczność włączenia cyklosporyny lub metotreksatu lub innego leku immunosupresyjnego, ok. 30% ma AE po CSA, ok. 20% przeciwwskazania. Niepowodzenie jest u ok. 60-70%	-	-	Szacunki własne

Komentarz

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, że dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry może być obecnie w Polsce od 160 tys. do około miliona chorych. Eksperti zgodnie wskazali, że relacja między umiarkowaną a ciężką postacią ma się mniej więcej jak 2,5 do 1.

Należy wskazać, że zgodnie z wynikami przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry może być nawet powyżej 2 mln pacjentów. Zauważając oszacowania na pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką zgodnie z Metodą III w Polsce może być około 421 228 pacjentów odpowiadających zadanyemu kryteriom. W badaniu wykazano również, że spodziewana maksymalna populacja docelowa to około 4 tys. pacjentów.

Mając na uwadze powyższe należy uznać, szacunki epidemiologiczne ekspertów za wiarygodne, szacunki dotyczące prawdopodobnej populacji pacjentów wydają się być niedoszacowane zważając na rzeczywistą wielkość populacji pacjentów z AZS korzystających z refundacji aptecznej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

oraz strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.05.2023 r. W jego wyniku odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia AZS (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020, EDF 2022, AWMF 2021, NICE 2020/2021/2022, ETFAD/EADV 2020,).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Stosowanie dupilumabu zaleca się pacjentom od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Doustne glikokortykosteroidy dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. Metotreksat jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Azatiopryna jest stosowana <i>off-label</i> w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj., jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (<i>off-label</i>) u dzieci. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. Mykofenolan mofetylu może być stosowany (<i>off-label</i>) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. <p>Aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak: lebrikizumab, tralokinumab, nemolizumab, fezakinumab, etokimab, tezepelumab oraz agonistów i antagonistów małych cząsteczek, w tym abrocycytnib, baricycynib, upadacytn b, tofacycytnib, ruksolityn b, delgocytyn b, cerdulatynib i gusacycynib.</p> <p>Przedstawione wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów.</p>
EDF 2022 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS u dorosłych:</p> <p><u>Terapia bazowa:</u> emolienty ^{††} (codziennie, w wystarczającej ilości, należy dostosować częstotliwość do stopnia suchości skóry), unikanie alergenów ^{††}, programy edukacyjne ^{††};</p> <p><u>Postać łagodna:</u> kontynuacja działań „terapii bazowej” oraz w razie potrzeby stosowanie mGKS^{††} (szczególnie w leczeniu ostrych zaostrzeń AZS) lub inhibitorów kalcyneuryny (TCI) (szczególnie rekomendowane w obszarach skóry narażonych na atrofię skóry z powodu aplikacji mGKS, np. twarz, okolice odbytu i narządów płciowych), mokre okłady [†]</p> <p><u>Postać umiarkowana:</u> kontynuacja powyższych działań (mGKS, TCI), a także w razie potrzeby stosowanie terapii UV^{††} (zarówno wąskopasmowe UVB, jak i średnia dawka UVA1), poradnictwo psychosomatyczne ^{††}</p> <p><u>Postać ciężka:</u> kontynuacja powyższych działań, a także w razie potrzeby rozpoczęcie leczenia systemowego.</p> <p>Leczenie systemowe AZS uważa się za konieczne, jeśli: objawy przedmiotowe i podmiotowe nie mogą być wystarczająco kontrolowane przez terapię miejscową i terapię światłem UV. Terapia systemowa może być również przydatna w celu zmniejszenia całkowitej ilości miejscowych kortykosteroidów, u pacjentów wymagających dużych ilości silnego TCS, dla dużych obszarów ciała, przez dłuższy czas.</p> <p>Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (GKS), cyklosporyna (CyA)^{††}, azatiopryna (AZA)[†], mykofenolan mofetylu (MMF), mykofenolan sodu powlekany dojelitowo (EC-MPS) i metotreksat (MTX)[†] były jedynymi dostępnymi opcjami leczenia ogólnoustrojowego dla trudnych do leczenia AZS.</p> <p>Rekomenduje się stosowanie baricycyn bu^{††}, dupilumabu^{††}, tralokinumabu^{††}, upadacytn bu^{††} u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie przeciwbakteryjne, sugerowane jest leczenie miejscowe lekami antyseptycznymi, w tym kąpiele w podchlorynie sodu 0,005% - u pacjentów z historią nawracających infekcji skóry; zalecany jest krótki cykl antybiotyków ogólnoustrojowych wyłącznie u pacjentów z AZS i z rozległymi, silnie zakażonymi zmianami. leczenie przeciwwirusowe; zaleca się niezwłoczne leczenie wyprysku opryszczkowego za pomocą ogólnoustrojowej terapii przeciwwirusowej, takiej jak acyklowir leczenie przeciwgrzybicze; sugeruje się miejscową lub systemową terapię przeciwgrzybiczą u niektórych pacjentów z AZS, głównie z wariantem AZS „głowa i szyja” oraz z wykazaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp</i> leczenie przeciwświądowe; odradza się stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu świądu; sugeruje się rozważenie innych metod fototerapii (balneofototerapia, UVAB, BB-UVB, UVA) jako leczenia drugiego wyboru, sugeruje się, aby terapia PUVA była stosowana tylko wtedy, gdy poprzednie cykle leczenia innymi fototerapiami były nieskuteczne lub gdy zatwierdzone terapie lekowe są przeciwwskazane/nieskuteczne; sugeruje się stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów tylko jako terapii ratunkowej w przypadku ostrych zaostrzeń u pacjentów z AZS. <p><i>Sila rekomendacji: †† silne zalecenie do stosowania interwencji („Wierzmy, że wszyscy lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby takiego wyboru”); † słabe zalecenie dotyczące stosowania interwencji („Wierzmy, że większość poinformowanych osób dokonałaby takiego wyboru, ale znaczna liczba nie.”)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AWMF 2021 (Niemcy)</p>	<p>w terapii AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub AZS, które nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową AWMF rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem off-label, w tym metotreksatem, alitretynoiną, azatiopryną i mykofenolanem mofetylu); • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. <p>umiarkowane AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy (TCS) o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwwirusowych i antyseptycznych. <p>łagodne AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy o mniejszej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: Zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwwirusowych i antyseptycznych. <p>sucha skóra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie podstawowe; • unikanie lub redukcja czynników wyzwalających.
<p>NICE 2020/2021/2022 Wielka Brytania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu w przypadku nawrotów AZS. Schematy leczenia steroidami do stosowania miejscowego różnią się w zależności od ciężkości choroby, przy czym zaleca się stosowanie produktów o najłagodniejszej mocy, w celu zminimalizowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych; • emolienty stosuje się razem z miejscowymi kortykosteroidami; • miejscowy takrolimus jest zalecany jako opcja leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy, gdy istnieje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnej atrofii skóry; • pimekrolimus jest zalecany jako opcja drugiego rzutu w leczeniu umiarkowanego AZS na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy i istnieje poważne ryzyko istotnych zdarzeń niepożądanych wynikających z dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry; • baricytyn b jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, tylko jeśli: choroba nie zareagowała na ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie, a producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • dupilumab jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych tylko wtedy, gdy: choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane; • tralokinumab jest zalecany jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • abrocycytnib i upadacycynib są zalecane jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż., którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • alitretynoina jest zalecana jako opcja leczenia u dorosłych z przewlekłym AZS rąk o ciężkim stopniu nasilenia, które nie zareagowało na silne miejscowe kortykosteroidy, jeśli występuje: choroba o ciężkim nasileniu, zgodnie z definicją PGA i wyn kiem DLQI ≥ 15; • leczenie systemowe umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ETFAD/EADV 2020 (Europa)	<p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; krótkie leczenie cyklosporyną A; dupilumab; krótkie leczenie doustnymi GKS; dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; PUVA; • Dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; dupilumab; ogólnoustrojowa immunosupresja: cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu. <p>umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia. • dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi, glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia <p>łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, powlekane srebrem tekstyliami, miejscowy krzaborol <p>terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Ich wybór zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta; • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. bezpieczne w użyciu dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS do długotrwałego leczenia. Zalecane jest stosowanie u dzieci poniżej 2 lat; • fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia; • ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS; • ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu u chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie GKS, TCI i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa; • leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CyA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CyA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego; • CyA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CyA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego; • MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX; • istnieją dowody na to, że Azatiopryna (AZA) jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego; wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne

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

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

Tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA w 2021 roku, w związku z tym uwzględniono go wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez NICE oraz European Dermatology Forum (EDF). Tralokinumab rekomendowany jest u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, podobnie jak dupilumab czy inhibitory JAK1 i JAK2 tj. barycetynyb i upadacytynyb.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. Irena Walecka-Herniczek	dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek	dr hab. Danuta Nowicka	prof. Joanna Narbutt
Aktualnie stosowane technologie	emolienty (90%), mGKS (40%), fototerapia (10%), cyklosporyna (5%)	cyklosporyna, fototerapia, dupilumab, upadacytynyb, barycetynyb	<i>nie wskazano</i>	CSA (40%), MTX (10%), mykofenolan, AZA, DUPI
Najsukuteczniejsza technologia	cyklosporyna	dupilumab, upadacytynyb, barycetynyb	<i>nie wskazano</i>	dupilumab
Uzasadnienie	Doświadczenia własne Rekomendacje PTD	Nowicki 2019, Lesiak 2021, SedeH 2022	<i>nie wskazano</i>	Rekomendacje autorstwa R. Nowicki i wsp. Przegląd Dermatologiczny
Problemy	emolienty i mGKS charakteryzuje stosunkowo niska skuteczność, CsA powinna być stosowana krótkotrwale, żadna z obecnie refundowanych technologii nie obejmuje grupy pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby	mała liczba ośrodków, ośrodki alergologiczne limitują dostępność z uwagi na kwestie finansowe, stosowanie cyklosporyny jest mało skuteczne, odstawienie powoduje szybki nawrót	W PL dostępny jest jeden lek biologiczny (DUPI) oraz kinazy Janusowe (UPA, BAR), technologie nie zabezpieczają pacjentów, ograniczenie do ciężkiej postaci po niepowodzeniu CSA tylko do ostatnich 12 m.	dostępność dupilumabu w PL B.124

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 29), finansowane ze środków publicznych w Polsce oraz aktywnie stosowane we wnioskowanej populacji są produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy doustne i miejscowe. Z uwagi na ujęcie produktów w zbiorczej kategorii BSC w analizach wnioskodawcy nie przedstawiano szczegółowo zakresu cenowego oraz oferty produktowej dostępnej w aptece na receptę. W tabeli przedstawiono ceny produktów dostępnych w PL B.124.

Tabela 16. Charakterystyka produktów refundowanych – program B.124

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Olumiant, tabl. powł., 2 mg	35 szt.	03837000170740	5 194,85	5 454,59	5 454,59	bezpłatny	0
Olumiant, tabl. powł., 4 mg	35 szt.	03837000170825	5 194,85	5 454,59	5 454,59	bezpłatny	0
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0
Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3 341,52	3 508,60	3 508,60	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dupilumab –	Obecnie w Polsce nie ma technologii refundowanej [redacted]. [redacted] Tralokinumab nie zastąpi stosowanych miejscowo kortykosteroidów, bowiem stanowią one dopełnienie terapii ogólnoustrojowej. [redacted] mają możliwość leczenia finansowanego ze środków publicznych wyłącznie dupilumabem.	wybór niepełny

Wnioskodawca w ramach wezwania do uzupełnień został poinformowany, że od 1 listopada 2022 r., na mocy obwieszczenia Ministra Zdrowia z 20 października 2022 r. w programie lekowym B.124 poza dupilumabem dostępny jest również barycetynyb oraz upadacytynib na jednobrzmiących kryteriach w przypadku osób dorosłych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił stanowisko, w którym wskazano, że publikacja Obwieszczenia Ministra Zdrowia nie przedstawiała aktualnej na dzień złożenia wniosku sytuacji refundacyjnej w Polsce. Jednocześnie wnioskodawca zaktualizował modele o wskazaną przez Agencję cenę komparatora pochodzącą z całego zakresu sprawozdań za 2022 r., więc również z okresu po dacie złożenia wniosku.

[redacted]. Należy jednak wskazać, że aktualnie pacjenci z [redacted] mają dostęp i korzystają ze stosowania azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, takrolimusu w maściach, metotreksatu.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry	Niezgodna z kryteriami włączenia	Prawidłowo zdefiniowana populacja docelowa
Interwencja	Tralokinumab (stosowanie zgodne z ChPL i zapisami Programu Lekowego tj. w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami)	Inne niż wymienione	Interwencja wybrana prawidłowo
Komparator	Dupilumab (stosowanie zgodne z ChPL) Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów i miejscowych kortykosteroidów)	Inne niż wymienione	Wybór niepełny
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 wyn ku skali SCORAD, - zmiana wyn ku skali EASI, - zmiana wyniku skali POEM, - zmiana nasilenia świądu w skali NRS, - zmiana wyniku skali DLQI, - oraz inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach	Punkty końcowe dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
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 - publikacje pełnotekstowe - publikacje w językach: polskim i angielskim	- badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - analizy post hoc, - przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny	Prawidłowe założenia

Komparatory

Od 1 listopada 2022 r. w programie lekowym B.124 dla wnioskowanej populacji oprócz dupilumabu dostępne są również barycynyb oraz upadacytynyb, które także stanowią komparator dla wnioskowanej terapii w leczeniu ciężkiego AZS. Wnioskodawca odmówił uzupełnienia analiz i uwzględnienia ww. substancji jako komparatory, powołując się na datę złożenia wniosku refundacyjnego (31 października 2022 r.).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych organizacji (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC).

Jako datę wyszukiwania podano 20.10.2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 04 maja 2023 r. W wyniku wyszukiwania własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteriów włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami w porównaniu z BCS:

- 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.

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem [redacted] Wnioskodawca przedstawił także 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). [redacted]

Wnioskodawca przedstawił także wyniki dwóch badań wtórnych Drucker 2022 oraz Sedeh 2022, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo różnych terapii systemowych, w tym tralokinumabu, u pacjentów z AZS.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ECZTRA-3 <i>Źródło finansowania:</i> Leo Pharma</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 63 ośrodki w Europie, w tym w Polsce i w Ameryce Północnej</p> <p>Randomizacja: 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.</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: brak danych</p> <p>Interwencje: Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS (stosowane w razie potrzeby) Placebo + mGKS (stosowane w razie potrzeby)</p> <p>Okres obserwacji: 32 tygodnie</p> <p>Liczba pacjentów: TRAL + mGKS: N=253 PLC + mGKS: N=127</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <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, EASI (wskaźnik rozległości nasilenia egzem) ≥ 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. <p>Kryteria wykluczenia: AKL str. 36</p>	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w 16. tygodniu leczenia, odsetek pacjentów z EASI-75 w 16. tygodniu leczenia <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyn ku w skali SCORAD w okresie od początku badania do 16. tygodnia, 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 wyn ku 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 wyn ku w skali POEM w okresie od początku badania do 16. tygodnia, ≥ 4-punktowa poprawa wyn ku w skali POEM, ≥ 4-punktowa poprawa wyn ku 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.
<p>ECZTRA-7 <i>Źródło finansowania:</i> Leo Pharma</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 68 ośrodków w Europie, w tym w Polsce</p> <p>Randomizacja: 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</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <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* nieodpowiednia kontrola choroby 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzem (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS), zmiana wyn ku w skali SCORAD w okresie od początku badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>choroby (IGA 3/4).;</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: brak danych</p> <p>Interwencje:</p> <p>Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS (stosowane w razie potrzeby)</p> <p>Placebo + mGKS (stosowane w razie potrzeby)</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>TRAL + mGKS: N=140</p> <p>PLC + mGKS: N=137</p>	<p>za pomocą cyklosporyny A lub udokumentowane przeciwwskazania do jej doustnego stosowania,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKL str. 37 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>CAFE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Typ:</p> <p>wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 73 ośrodki w Europie, w tym w Polsce</p> <p>Randomizacja: W wyniku randomizacji pacjentów z badania CAFE przydzielono do trzech grup: dupilumab 300 mg co tydzień, dupilumab 300 mg co dwa tygodnie, placebo.</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: brak danych</p> <p>Interwencje:</p> <p>Dupilumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS</p> <p>Dupilumab 300 mg QW (po dawce początkowej 600 mg) + mGKS</p> <p>Placebo + mGKS</p> <p>Okres obserwacji: 16 tygodni</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>DUPI Q2W + mGKS, N=107</p> <p>DUPI QW + mGKS, N=110</p> <p>Placebo + GKS, N=108</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • ciężkie, przewlekłe AZS, • 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, • 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. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>AKL str. 140</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia <p>Kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wskaźnika EASI, • zmiana wskaźnika SCORAD, • 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 dobrego (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.

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

** 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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo określono podtyp badań zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badania pierwotne oznaczono jako podtyp IIA. Oceny dokonało dwóch niezależnie pracujących analityków.

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badań w skali Jadad. W ocenie Analityków włączone badania pierwotne cechowały się wysoką wiarygodnością i zostały ocenione na 5/5 punktów.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników
ECZTRA-3	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie
ECZTRA-7	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie
CAFE	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie

Ocena jakości badań wtórnych

Wnioskodawca ocenił jakość odnalezionych przeglądów systematycznych przy pomocy skali AMSTAR. Badanie Ducker 2022 charakteryzowało się wysoką jakością wg skali AMSTAR (9/11 punktów), natomiast przegląd systematyczny Sedeh 2022 charakteryzował się niską jakością i uzyskał 4/11 punktów w skali AMSTAR. Szczegóły oceny na str. 108 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań

- badania bezpośrednie

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 (...)

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.

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.

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. 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.

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 (...).

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.

- analiza MAIC

(...) Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie danych dla tralokinumabu i dupilumabu.

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 glikokortykosteroidów, 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 (...)

Wnioskodawca zidentyfikował także różnice w zakresie przyjmowania leczenia ratunkowego (ang. rescue medication) między grupami placebo w trakcie trwania obu badań, W zakresie charakterystyki populacji badań ECZTRA-7 i CAFE zidentyfikowano znaczące różnice we wcześniejszym leczeniu AZS.

Uwagi analityków Agencji

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak odnalezionych badań klinicznych w populacji w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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.

W związku z dużą heterogenicznością metodologiczną i kliniczną odnotowaną w badaniach tralokinumabu (ECZTRA-7) i dupilumabu (CAFE) wnioskodawca zdecydował, że jedynym słusznym podejściem w zakresie porównania tralokinumabu z dupilumabem będzie przedstawienie wyników analizy, która uwzględni różnice w charakterystyce populacji. Stąd w 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.

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.

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca dla przeprowadzonego porównania pośredniego z dupilumabem jako technikę analityczną przyjął analizę MAIC, zakładającą dopasowanie populacji.

Warto również nadmienić, że analiza kliniczna wnioskodawcy nie odnosi się do porównania z upadacytynibem oraz barycetynibem, które stanowią istotne z punktu widzenia oceny tralokinumabu komparatory.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie z BSC (ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7)

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej tralokinumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. best supportive care, BSC) w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7.

Populacja pacjentów włączonych do wyżej wskazanych badań nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, co szerzej opisano w rozdziale 4.1. oraz poniżej.

Wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę zaznaczono pogrubioną czcionką.

Metodologia

ECZTRA-3 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu + BSC vs PLC + BSC w populacji dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W ramach BSC pacjenci otrzymywali kortykosteroidy do stosowania miejscowego. 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. 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.

ECZTRA-7 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu + BSC vs PLC + BSC w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Tralokinumab podawany był w dawce 300 mg co dwa tygodnie, po dawce początkowej wynoszącej 600 mg. Wszyscy pacjenci zostali poinstruowani, aby stosować mGKS raz dziennie w miarę potrzeby, na czynne zmiany chorobowe. Czas obserwacji w badaniu wynosił 26 tygodni.

Charakterystyka populacji

Populację badania ECZTRA-3 stanowili pacjenci z medianą wieku wynoszącą 36 lat. Płeć męska stanowiła 55,0%. Prawie połowa pacjentów (46,3%) cierpiała na ciężką postać AZS (IGA równe 4). Mediana czasu trwania AZS wynosiła 26 lat. 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.

W badaniu ECZTRA-7 mediana wieku pacjentów wynosiła 34 lata. Płeć męska stanowiła 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 czasu trwania AZS wynosiła 26 lat. Wszyscy pacjenci przyjmowali uprzednio terapię 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 cyklosporyną 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.

Skuteczność kliniczna

Tralokinumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie uzyskania odsetka pacjentów, którzy uzyskali wartości 0 lub 1 w skali IGA, EASI 75, EASI 50 (poza populacją pacjentów po niepowodzeniu terapii cyklosporyną z badania ECZTRA-7 w 16. tyg. obserwacji), EASI 90 oraz co najmniej 4 punktową poprawę nasilenia świądu w skali NRS (poza badaniem ECZTRA-7 w 16. i w 26. tyg. obserwacji) oraz jakości życia mierzonej skalą DLQI.

W badaniu ECZTRA-7 wyniki uzyskane w 26. tygodniu były lepsze niż w 16 tyg. obserwacji dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ale różnice nie były duże. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów uzyskujących poszczególne punkty końcowe w badaniach ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	TRALO % (n/N)	PLC % (n/N)	RR (95%CI) p	RD (95% CI) p
Odsetek pacjentów z IGA 0/1	ECZTRA-3	16 tyg.	38,9% (98/ 252)	26,2% (33/126)	1,48 (1,07; 2,07) p=0,0194	0,13 (0,03; 0,22) p=0,0107
Odsetek pacjentów z EASI 75	ECZTRA-3	16 tyg.	56,0% (161/252)	35,7% (45/126)	1,57 (1,21; 2,03) p=0,0002	0,20 (0,10; 0,31) p=0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	64,5% (89/138)	50,4% (69/137)	1,28 (1,04; 1,58) p=0,0222	0,14 (0,03; 0,26) p=0,008
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		1,41 (1,20; 1,67) p<0,0001	0,17 (0,10; 0,25) p<0,0001
	ECZTRA-7	26 tyg.	68,8% (95/138)	55,5% (76/137)	1,24 (1,03; 1,50) p=0,0239	0,13 (0,02; 0,25) p=0,021
Odsetek pacjentów z EASI 50	ECZTRA-3	16 tyg.	79,4% (200/252)	57,9% (73/126)	1,37 (1,17; 1,61) p=0,0001	0,21 (0,11; 0,31) p<0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	80,0% (110/138)	69,3% (95/137)	1,15 (1,00; 1,32) p=0,0504	0,10 (0,00; 0,21) p=0,0470
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		1,25 (1,05; 1,49) p=0,0128	0,16 (0,05; 0,27) p=0,004
	ECZTRA-7	26 tyg.	80,4% (11/138)	67,2% (92/137)	1,20 (1,04; 1,38) p=0,0135	0,13 (0,03; 0,24) p=0,011
Odsetek pacjentów z EASI 90	ECZTRA-3	16 tyg.	32,9% (83/252)	21,4% (27/137)	1,54 (1,05; 2,24) p=0,0258	0,12 (0,02; 0,21) p=0,014
	ECZTRA-7	16 tyg.	41,3% (57/138)	29,2% (40/137)	1,41 (1,02; 1,96) p=0,0382	0,12 (0,01; 0,23) p=0,01
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		1,47 (1,14; 1,88) p=0,0025	0,12 (0,05; 0,19) p=0,0012
	ECZTRA-7	26 tyg.	48,6% (67/138)	36,5% (50/137)	1,33 (1,01; 1,76) p=0,0456	0,12 (0,00; 0,24) p=0,042
Odsetek pacjentów z ≥4- punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	ECZTRA-3	16 tyg.	45,4% (113/249)	34,1% (43/126)	1,33 (1,01; 1,76) p=0,0447	0,11 (0,01; 0,22) p=0,0328
	ECZTRA-7	16 tyg.	45,5% (61/134)	35,6% (48/135)	1,28 (0,96; 1,72) p=0,0984	0,10 (-0,02; 0,22) p=0,06
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		1,31 (1,07; 1,60) p=0,0095	0,11 (0,03; 0,18) p=0,0068
	ECZTRA-7	26 tyg.	47,0% (63/134)	40,0% (54/135)	1,18 (0,89; 1,55) p=0,2475	0,07 (-0,05; 0,19) p=0,2447
Odsetek pacjentów z ≥4- punktową poprawą w skali DLQI	ECZTRA-3	16 tyg.	83,5% (207/248)	65,9% (81/129)	1,27 (1,10; 1,46) p=0,0008	0,18 (0,08; 0,27) p=0,0003

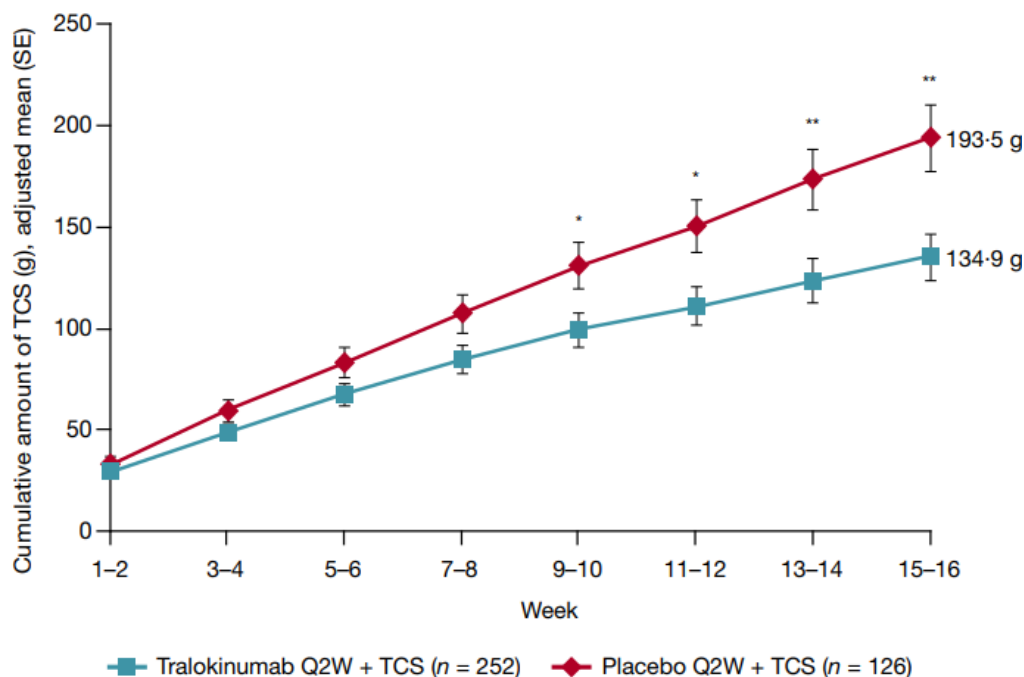
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości początkowych uzyskanych w skalach EASI, SCORAD, POEM oraz DLQI. Dodatkowo, w rozdziale 4.4. AKL wnioskodawcy można odnaleźć wyniki dla zmiany nasilenia świądu w skali NRS oraz zmiany zaburzeń snu w skali NRS.

Pacjenci leczeni tralokinumabem uzyskali IS większe zmiany w stosunku do wartości początkowych we wszystkich ocenianych punktach końcowych.

Tabela 22. Zmiana w stosunku do wartości początkowych mierzona poszczególnymi skalami w badaniach ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7

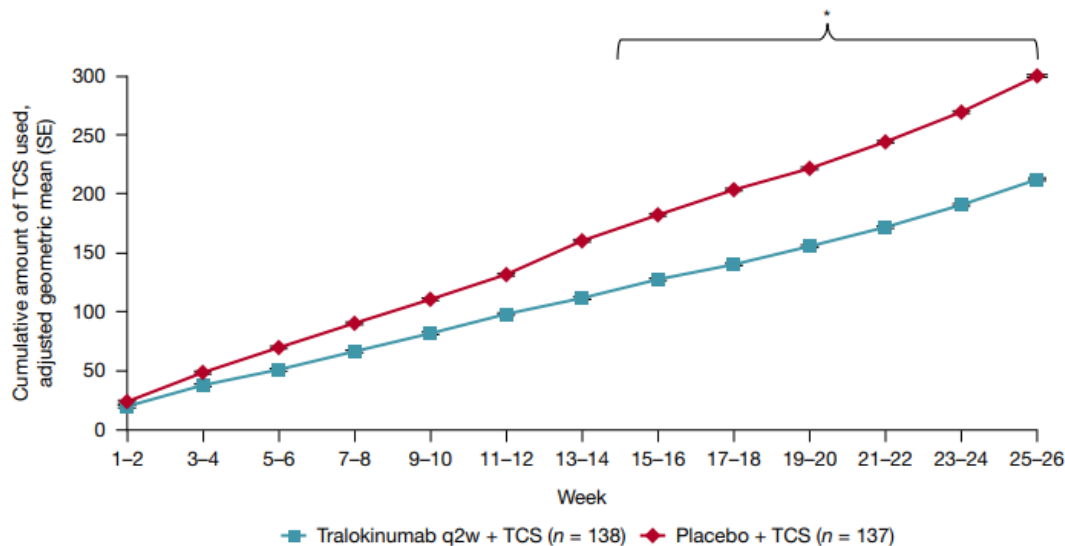
Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	TRALO średnia (SD), N	PLC średnia (SD), N	MD (95% CI) p
Zmiana wyniku EASI	ECZTRA-3	16 tyg.	-21,0 (10,1), N=229	-15,6 (9,98), N=108	-5,40 (-7,69; -3,11) p<0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	-26,4 (9,4), N=138	-22,4 (9,36), N=137	-4,00 (-6,22; -1,78) p=0,0004
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		-4,68 (-6,27; -3,08) p<0,0001
	ECZTRA-7	26 tyg.	-27,2 (9,4), N=138	-23,7 (9,36), N=137	-3,50 (-5,72; -1,28) p=0,0022
Zmiana wyniku SCORAD	ECZTRA-3	16 tyg.	-37,7 (19,8), N=252	-26,8 (20,8), N=126	-10,90 (-15,20; -6,60) p<0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	-42,7 (18,8), N=138	-34,1 (18,7), N=137	-8,60 (-13,03; -4,17) p=0,0001
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		-9,79 (-12,87; -6,70) p<0,0001
	ECZTRA-7	26 tyg.	-46,3 (17,6), N=138	-37,3 (18,7), N=137	-9,00 (-13,29; -4,71) p=0,0001
Zmiana wyniku POEM	ECZTRA-3	16 tyg.	-11,8 (6,9), N=226	-7,8 (6,7), N=103	-4,00 (-5,58; -2,42) p<0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	-11,7 (7,0), N=135	-8,3 (6,95), N=134	-3,40 (-5,06; -1,74) p=0,0001
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		-3,72 (-4,86; -2,57) p<0,0001
	ECZTRA-7	26 tyg.	-12,6 (7,0), N=135	-9,1 (6,95), N=134	-3,50 (-5,17; -1,83) p=0,0001
Zmiana wyniku DLQI	ECZTRA-3	16 tyg.	-11,7 (6,2), N=252	-8,8 (6,29), N=126	-2,90 (-4,24; -1,56) p<0,0001
	ECZTRA-7	16 tyg.	-11,2 (4,7), N=137	-9,6 (4,63), N=134	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,0050
	metaanaliza powyższych wyników	16 tyg.	nd		-2,19 (-3,46; -0,92) p=0,0007
	ECZTRA-7	26 tyg.	-11,5 (4,7), N=137	-9,9 (4,63), N=134	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,0051

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie skumulowanej ilości miejscowych kortykosteroidów w badaniu ECZTRA-3. Pacjenci stosujący tralokinumab, począwszy od wizyty w 9-10 tygodniu badania stosowali IS mniej miejscowych kortykosteroidów niż pacjenci otrzymujący placebo.



Rysunek 1. Wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie skumulowanej ilości miejscowych kortykosteroidów używanych przez pacjentów w badaniu ECZTRA-3 mierzonej w gramach (g).
 Objasnienie wykresu: *p < 0,05; **p < 0,01; Q2W – co 2 tygodnie;
 TCS – miejscowe kortykosteroidy (ang. topical corticosteroids)

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie skumulowanej ilości miejscowych kortykosteroidów w badaniu ECZTRA-7. Pacjenci stosujący tralokinumab, począwszy od wizyty w 15-16 tygodniu badania stosowali IS mniej miejscowych kortykosteroidów niż pacjenci otrzymujący placebo.



Rysunek 2. Wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie skumulowanej ilości miejscowych kortykosteroidów używanych przez pacjentów w badaniu ECZTRA-3 mierzonej w gramach (g).
 Objasnienie wykresu: *p < 0,05; Q2W – co 2 tygodnie; TCS – miejscowe kortykosteroidy.

Ponadto, w badaniu ECZTRA-7 liczba dni, w których nie było konieczne stosowanie miejscowych kortykosteroidów była IS niższa w grupie leczonej tralokinumabem niż w grupie placebo, począwszy od 4 tygodnia, aż do ostatniej wizyty w 26 tygodniu.

Porównanie z dupilumabem (analiza MAIC)

Z uwagi na brak odnalezionych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tralokinumab i dupilumab w zakresie skuteczności klinicznej, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego. Wykonano analizę MAIC (ang. matching adjusted indirect comparison) w oparciu o wyniki badania ECZTRA-7 dla tralokinumabu oraz badania CAFE dla dupilumabu. Analiza MAIC zakłada korektę różnic w charakterystyce populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie z BSC (ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa terapii tralokinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry ocenione na podstawie dwóch badań klinicznych z randomizacją: ECZTRA-3 i ECZTRA-7.

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą tralokinumabu oraz placebo w zakresie występowania: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach ECZTRA-3 (po 16 tyg.) i ECZTRA-7 (po 26 tyg.), tralokinumab ± mGKS versus PLC ± mGKS

Badanie	Czas obserwacji	TRALO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane					
ECZTRA-3	16 tyg.	180/252 (71,4)	84/126 (66,7)	1,07 (0,93; 1,24)	0,05 (-0,05; 0,15)
ECZTRA-7	26 tyg.	107/138 (77,5)	108/137 (78,8)	0,98 (0,87; 1,11)	-0,01 (-0,11; 0,08)
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane					
ECZTRA-3	16 tyg.	2/252 (0,8)	4/126 (3,2)	0,25 (0,05; 1,35)	-0,02 (-0,06; 0,01)
ECZTRA-7	26 tyg.	1/138 (0,7)	5/137 (3,6)	0,20 (0,02; 1,68)	-0,03 (-0,06; 0,01)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
ECZTRA-3	16 tyg.	6/252 (2,4)	1/126 (0,8)	3,00 (0,37; 24,65)	0,02 (-0,01; 0,04)
ECZTRA-7	26 tyg.	1/138 (0,7)	3/137 (2,2)	0,33 (0,03; 3,14)	-0,01 (-0,04; 0,01)

Analiza bezpieczeństwa wskazała, że w czasie 16 tygodni obserwacji leczenie tralokinumabem w porównaniu z PLC wiązało 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 placebo w czasie 26 tygodni obserwacji wskazało na wyższe ryzyko wystąpienia w grupie PLC bólu jamy ustnej i gardła oraz wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia skóry po 16 tygodniach w grupie PLC.

Porównanie bezpieczeństwa leczenia tralokinumabem i PLC w czasie 16 i 26 tygodni obserwacji wskazało na wyższe ryzyko wystąpienia w grupie PLC infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

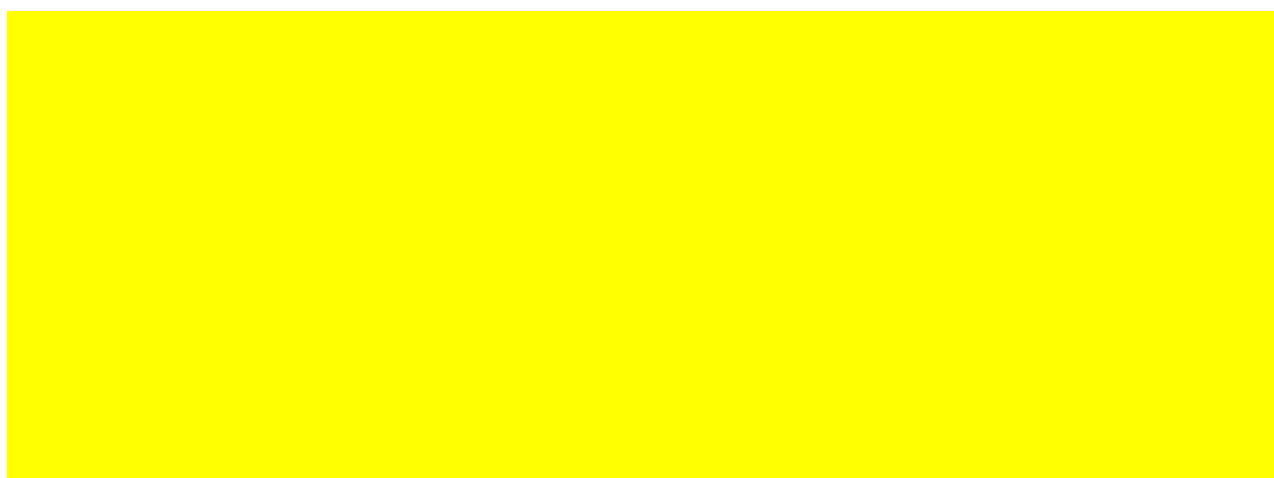
Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach ECZTRA-3 (po 16 tyg.) i ECZTRA-7 (po 26 tyg.), tralokinumab ± mGKS versus PLC ± mGKS (występujące u >5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu)

Badanie	Czas obserwacji	TRALO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych					
ECZTRA-3	16 tyg.	49/252 (19,4)	14/126 (11,1)	1,75 (1,01; 3,05)	0,08 (0,01; 0,16)
ECZTRA-7	26 tyg.	37/138 (26,8)	35/137 (25,5)	1,05 (0,71; 1,56)	0,01 (-0,09; 0,12)
Infekcja górnych dróg oddechowych					
ECZTRA-3	16 tyg.	19/252 (7,5)	6/126 (4,8)	1,58 (0,65; 3,87)	0,03 (-0,02; 0,08)
ECZTRA-7	26 tyg.	10/138 (7,2)	10/137 (7,3)	0,99 (0,43; 2,31)	0,00 (-0,06; 0,06)
Zapalenie spojówek					
ECZTRA-3	16 tyg.	28/252 (11,1)	4/126 (3,2)	3,50 (1,26; 9,76)	0,08 (0,03; 0,13)
ECZTRA-7	26 tyg.	6/138 (4,3)	2/137 (1,5)	2,98 (0,61; 14,50)	0,03 (-0,01; 0,07)
Infekcja skórna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego					
ECZTRA-3	16 tyg.	4/252 (1,6)	7/126 (5,6)	0,29 (0,09; 0,96)	-0,04 (-0,08; 0,00)
ECZTRA-7	26 tyg.	1/138 (0,7)	8/137 (6,8)	0,12 (0,02; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,01)

Badanie	Czas obserwacji	TRALO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie skóry					
ECZTRA-3	16 tyg.	6/252 (2,4)	10/126 (7,9)	0,30 (0,11; 0,81)	-0,06 (-0,11; 0,00)
ECZTRA-7	26 tyg.	7/138 (5,1)	16/137 (11,7)	0,43 (0,18; 1,02)	-0,07 (-0,13; 0,00)
Zaburzenia oczu (ogółem)					
ECZTRA-3	16 tyg.	34/252 (13,5)	7/126 (5,6)	2,43 (1,11; 5,32)	0,08 (0,02; 0,14)
ECZTRA-7	26 tyg.	15/138 (10,9)	7/137 (5,1)	2,13 (0,90; 5,05)	0,06 (-0,01; 0,12)
Zapalenie spojówek*					
ECZTRA-3	16 tyg.	33/252 (13,1)	7/126 (5,6)	2,36 (1,07; 5,18)	0,08 (0,02; 0,13)
ECZTRA-7	26 tyg.	13/138 (9,4)	6/137 (4,4)	2,15 (0,84; 5,50)	0,05 (-0,01; 0,11)
Reakcja w miejscu iniekcji					
ECZTRA-3	16 tyg.	17/252 (6,7)	0/126 (0)	17,57 (1,07; 289,81)	0,07 (0,03; 0,10)
Ból głowy					
ECZTRA-3	16 tyg.	22/252 (8,7)	6/126 (4,8)	1,83 (0,76; 4,41)	0,04 (-0,01; 0,09)
ECZTRA-7	26 tyg.	21/138 (15,2)	13/137 (9,5)	1,60 (0,84; 3,07)	0,06 (-0,02; 0,13)
Ból jamy ustnej i gardła					
ECZTRA-7	26 tyg.	1/138 (0,7)	8/137 (5,8)	0,12 (0,02; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,01)
Astma					
ECZTRA-7	26 tyg.	4/138 (2,9)	8/137 (5,8)	0,50 (0,15; 1,61)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Kaszel					
ECZTRA-7	26 tyg.	4/138 (2,9)	7/137 (5,1)	0,57 (0,17; 1,89)	-0,02 (-0,07; 0,02)
Nadciśnienie tętnicze					
ECZTRA-7	26 tyg.	3/138 (2,2)	7/137 (5,1)	0,43 (0,11; 1,61)	-0,03 (-0,07; 0,01)

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

Porównanie z dupilumabem (analiza MAIC)



4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (23,4%; zazwyczaj zgłaszane były przeziębienia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7,2%), zapalenie spojówek (5,4%) oraz alergiczne zapalenie spojówek (2,0%).

W tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najcięższych. Częstości występowania podano w oparciu o trwający do 16 tygodni okres leczenia początkowego w puli 5 badań prowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Tabela 27. Działania niepożądane opisane w ChPL Adtralza

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia oka	Często	Alergiczne zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano w dwóch badaniach z zastosowaniem monoterapii trwających do 52 tygodni i w jednym badaniu, w którym stosowano leczenie skojarzone z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, trwającym do 32 tygodni. Profil bezpieczeństwa tralokinumabu odpowiednio do końca tygodnia 52. i 32. był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego do końca tygodnia 16.

Opis wybranych działań niepożądanych

- Zapalenie spojówek i zdarzenia powiązane

Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali tralokinumab (5,4%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (1,9%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań. Zapalenie spojówek było zgłaszane z większą częstością u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w porównaniu z pacjentami z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry zarówno w grupie tralokinumabu (6,0 wobec 3,3%, okres leczenia początkowego) jak i w grupie placebo (2,2 wobec 0,8%, okres leczenia początkowego). U większości pacjentów doszło do wyzdrowienia lub znajdowali się w fazie zdrowienia jeszcze w okresie leczenia. Zapalenie rogówki zgłoszono u 0,5% uczestników leczonych tralokinumabem w okresie leczenia początkowego. Połowę z tych przypadków sklasyfikowano jako zapalenie rogówki i spojówki, żaden z nich nie był ciężki, wszystkie miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, jak również żaden z powyższych przypadków nie wymagał przerwania leczenia.

- Eozynofilia

Działania niepożądane w postaci eozynofilii zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych tralokinumabem i u 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego

w puli 5 badań. U pacjentów leczonych tralokinumabem stwierdzono większy średni wzrost liczby eozynofiliów względem wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Eozynofilię ($\geq 5\ 000$ komórek/ μl) stwierdzono u 1,2% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie leczenia początkowego. Jednak ten wzrost u pacjentów leczonych tralokinumabem był przejściowy, a średnia liczba eozynofiliów wracała do wartości wyjściowej w miarę kontynuacji leczenia. Profil bezpieczeństwa u uczestników z eozynofilią był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u wszystkich uczestników.

- Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum) zgłoszono u 0,3% uczestników leczonych tralokinumabem i 1,5% uczestników z grupy placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań dotyczących atopowego zapalenia skóry. We wszystkich okresach leczenia puli 5 badań żadne ze zdarzeń w postaci wyprysku opryszczkowego zgłoszonych w grupie otrzymującej tralokinumab nie było ciężkie ani nie miało dużego nasilenia, ale jedno u pojedynczego pacjenta doprowadziło do trwałego odstawienia leczenia.

- Immunogenność

W przypadku tralokinumabu, tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności. Odpowiedzi w postaci powstawania przeciwciał przeciwko lekowi (ang. anti-drug-antibody, ADA) nie były w żaden sposób powiązane z ekspozycją na tralokinumab, jego bezpieczeństwem stosowania czy skutecznością. W badaniach ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 i w badaniu odpowiedzi na szczepionkę częstość występowania ADA do 16 tygodnia wynosiła 1,4% u pacjentów leczonych tralokinumabem i 1,3% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo; przeciwciała neutralizujące zaobserwowano u 0,1% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,2% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. We wszystkich okresach badania częstość występowania ADA u uczestników, którzy otrzymywali tralokinumab, wynosiła 4,6%, przy czym u 0,9% stwierdzono trwale ADA, a u 1,0% przeciwciała neutralizujące.

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból i zaczerwienienie) występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymywali tralokinumab (7,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3,0%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego puli 5 badań. We wszystkich okresach leczenia w 5 badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry zdecydowana większość (99%) reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i u niewielu pacjentów (< 1%) konieczne było przerwanie leczenia tralokinumabem. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była krótkotrwała i około 76% z tych zdarzeń ustąpiło w ciągu jednego do pięciu dni.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Adtralza. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 756 pacjentów. 439 (58%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 307 (41%) z Europy. Najwięcej działań zareportowano w roku 2022 – 426. Większość zgłoszeń dotyczyło kobiet (54%).

Tabela 28. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Adtralza wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		288
	świąd	90
	atopowe zapalenie skóry	42
	suchość skóry	32
	rumień	31
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		264
	nieskuteczność leku	79
	ból w miejscu podania	38
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	22
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	21

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
	rumień w miejscu wstrzyknięcia	20
Zaburzenia narządu wzroku		113
	suchość oczu	23
	przekrwienie oczu	21
	świąd oczu	20

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 28.04.2023

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

W dniu 04.05.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Adtralza, tralokinumab.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Adtralza skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

4.2.2.3. Porównanie tralokinumabu z barycynybem i upadacytynybem

Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania tralokinumabu z barycynybem i upadacytynybem.

Analicyści Agencji nie odnaleźli badań bezpośrednio porównujących tralokinumab z barycynybem lub upadacytynybem. Nie odnaleziono również opublikowanych porównań pośrednich dla tralokinumabu zestawionego z barycynybem i z upadacytynybem.

Metaanaliza sieciowa Drucker 2022

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe wyniki porównania pośredniego tralokinumabu, barycynybu i upadacytynybu z dupilumabem, pochodzące z metaanalizy sieciowej Drucker 2022.

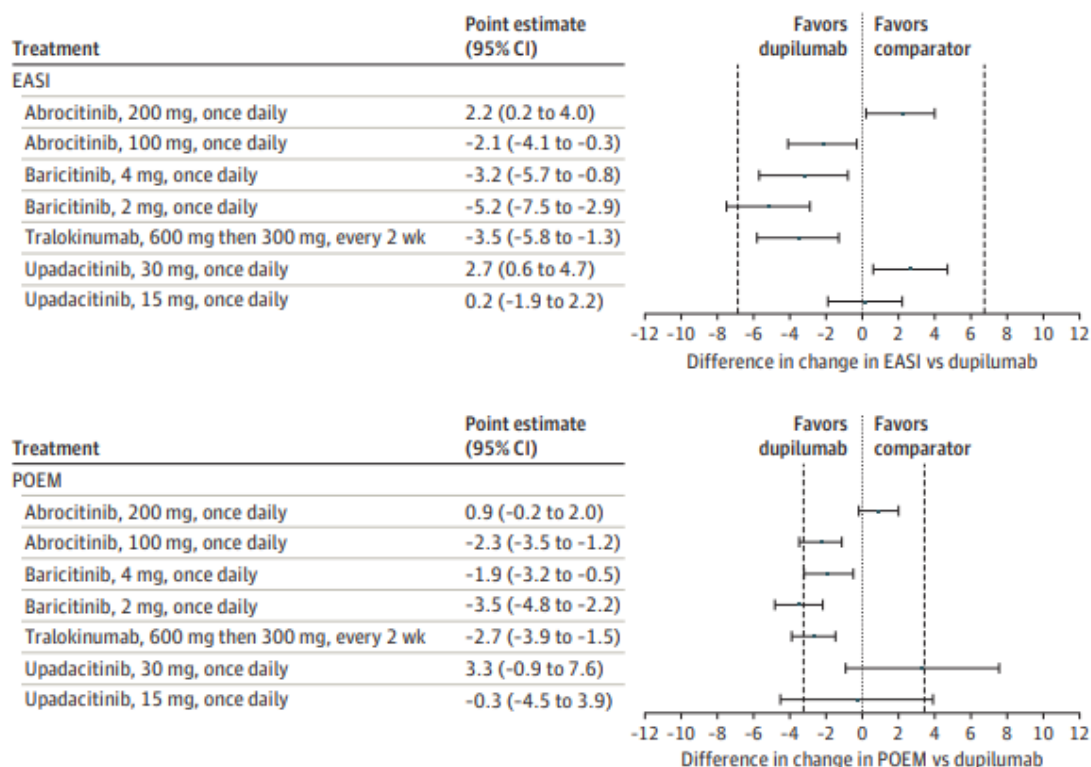
Do metaanalizy sieciowej Drucker 2022 włączono 60 randomizowanych badań klinicznych, w tym 4 dotyczące tralokinumabu (ECZTRA-1, ECZTRA-2, ECZTRA-3, ECZTRA-5). Celem publikacji była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego dorosłych i dzieci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, leczonych ≥ 8 tygodni i ≥ 2 dawkami ogólnoustrojowych terapii immunomodulujących.

Pogrubioną czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie.

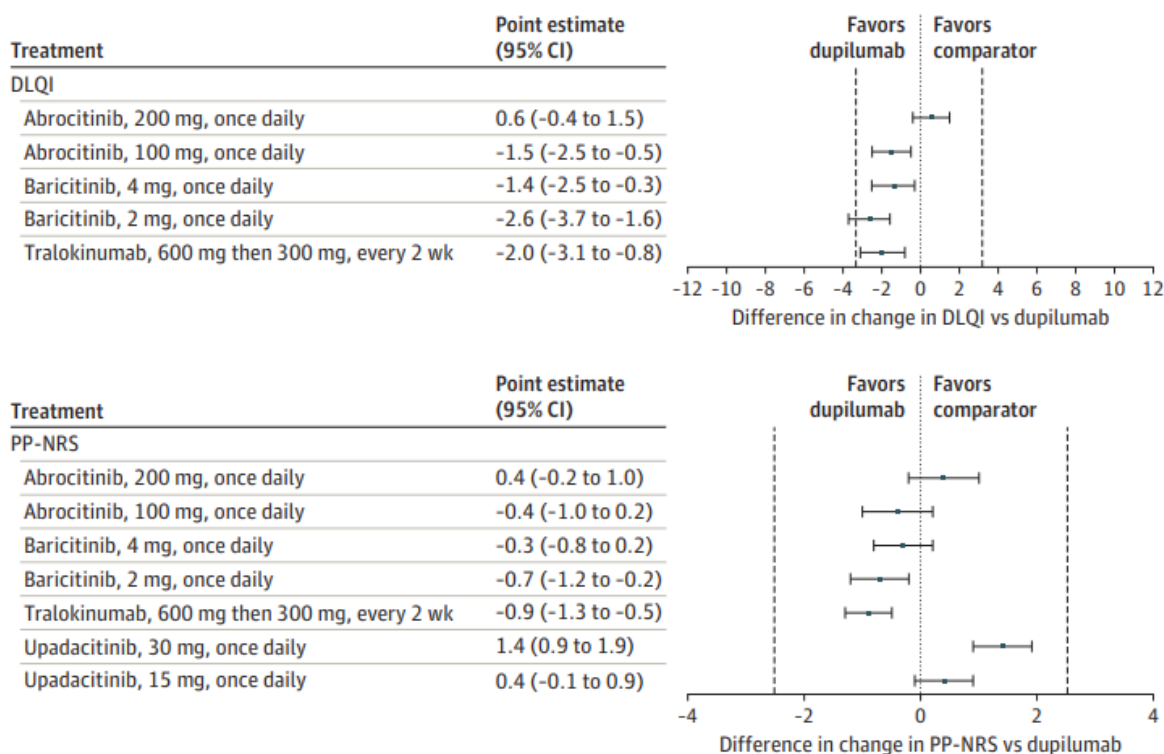
Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego tralokinumabu, barycynybu oraz upadacytynybu z dupilumabem, Drucker 2022, okres obserwacji: 8-16 tyg.

Punkt końcowy	TRALO vs DUPI MD (95%)	BARI vs DUPI MD (95%)	UPA 15 mg vs DUPI MD (95%)	UPA 30 mg vs DUPI MD (95%)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych w skali EASI	-3,5 (-5,8; -1,3)	-3,2 (-5,7; -0,8)	0,2 (-1,9; 2,2)	2,7 (0,6; 4,7)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych w skali POEM	-2,7 (-3,9; -1,5)	-1,9 (-3,2; -0,5)	-0,3 (-4,5; 3,9)	3,3 (-0,9; 7,6)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych w skali DLQI	-2,0 (-3,1; -0,8)	-1,4 (-2,5; -0,3)	bd	bd
Zmiana w stosunku do wartości początkowych w skali NRS dla nasilenia świądu	-0,9 (-1,3; -0,5)	-0,3 (-0,8; 0,2)	0,4 (-0,1; 0,9)	1,4 (0,9; 1,9)

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej Drucker 2022.



Rysunek 5. Wyniki metaanalizy sieciowej Drucker 2022, porównanie substancji czynnych z dupilumabem: zmiana w skali EASI, zmiana w skali POEM. Okres obserwacji: 8-16 tyg. Wyniki przedstawiono jako MD (95% CI). Pionowymi, przerywanymi liniami zaznaczono różnice istotne klinicznie.



Rysunek 6. Wyniki metaanalizy sieciowej Drucker 2022, porównanie substancji czynnych z dupilumabem: zmiana w skali DLQI, zmiana w skali NRS w zakresie nasilenia świądu. Okres obserwacji: 8-16 tyg. Wyniki przedstawiono jako MD (95% CI). Pionowymi, przerywanymi liniami zaznaczono różnice istotne klinicznie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza) w leczeniu dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS)

inaczej w ramach programu lekowego B.124. Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów

Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), roczny horyzont czasowy w CMA oraz dożywotni (65-letni) w CUA. W CUA przedstawiono połączenie drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Schemat modelu przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w CUA na podstawie metaanalizy badań ECZTRA 3 i ECZTRA 7. Uwzględniono koszty substancji czynnych, diagnostyki i monitorowania, BSC, leczenia zaostrzeń oraz zdarzeń niepożądanych. Użyteczności na podstawie badań ECZTRA 3 i ECZTRA 7.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – ██████████

Kategoria	Tralokinumab	Dupilumab
Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu jest ██████████ od stosowania dupilumabu w populacji pacjentów z ciężkim AZS. Różnica kosztów wyniosła ██████████.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – ██████████

Kategoria	Tralokinumab	██████████
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████ ██████████	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████ ██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu w miejsce BSC jest ██████████ i ██████████ w populacji pacjentów z umiarkowanym AZS. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████, niezależnie od perspektywy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokimumabu nad refundowanymi komparatorami [REDACTED], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokimumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania [REDACTED] zł. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [REDACTED].

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania tralokimumabu z BSC [REDACTED], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Adtralza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] zł z perspektywy NFZ i [REDACTED] zł z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę cenami zbytu netto w wysokości [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano wpływ parametrów dot. m.in. charakterystyki populacji, definicji odpowiedzi na leczenie, horyzontu czasowego czy odsetka pacjentów zmieniających częstość dawkowania. Do zmiany wnioskowania (na korzyść interwencji) doszło dla porównania z BSC [REDACTED] oraz definicję odpowiedzi na leczenie IGA 0/1. W analizie probabilistycznej dla porównania z BSC [REDACTED] prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [REDACTED]. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

⁵ 175 926 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi upadacytynibem i baricytyn bem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia i struktura modelu prawidłowe. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi upadacytynibem i baricytynibem. Zgodnie z analizą MAIC wnioskodawcy dupilumab jest lepszy w zakresie EASI 50, tj. RD wyniosło -23,4 p.p. [95% CrI -42,4; -4,4]. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

5.3.3. Ocena walidacji

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

Wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną Atlas 2021, w której porównano stosowanie tralokinumabu ze stosowaniem dupilumabu i placebo. Różnica efektów wyniosła 0,31 QALY vs. placebo. Należy zwrócić uwagę, że w tej samej publikacji oceniono, że tralokinumab (3,29 QALY) jest gorszy od dupilumabu (3,47 QALY) i upadacytynibu (3,51 QALY) oraz lepszy od barycytynibu (3,23 QALY). Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanymi upadacytynibem i baricytynibem. Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić analizę minimalizacji kosztów względem tych komparatorów. Za jedyny koszt różniący uznano koszty substancji czynnych. [REDACTED]

[REDACTED] Dawkowanie na podstawie ChPL. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Tabela 33. Wyniki obliczeń własnych Agencji – pacjenci z ciężkim AZS

Kategoria	Tralokinumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Terapia tralokinumabem jest [REDACTED] od terapii upadacytynibem i baricytynibem. Różnica kosztów względem baricytynibu wynosi [REDACTED] różnica kosztów względem upadacytynibu w dawce 15 mg dziennie wynosi [REDACTED] różnica kosztów względem upadacytynibu w dawce 30 mg dziennie wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z ciężką AZS, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania najtańszego komparatora, [REDACTED]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [REDACTED].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii tralokinumabem w leczeniu pacjentów dorosłych z [REDAKTOWANE] atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach programu lekowego B.124.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie wszystkich pacjentów dorosłych z ciężkim AZS odbywa się w ramach programu lekowego z wykorzystaniem dupilumabu. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy zakłada, że w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS nadal dominować będzie DUPI, przyjęto dodatkowo założenie, że populacja zwiększy się o 17,5% w II roku względem scenariusza istniejącego. Wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet dla pacjentów [REDAKTOWANE] przyjęto **nieuprawnione założenie**, że wraz z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją tralokinumabu rozszerzone zostaną wskazania dla dupilumabu.

Zgodnie ze stanem faktycznym na czas sporządzenia niniejszej analizy, w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS refundowany jest również barycetynib oraz upadacytynib. [REDAKTOWANE]

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla [REDAKTOWANE].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[REDAKTOWANE]

Analitycy Agencji proponują przyjęcie liczebności populacji docelowej na podstawie danych refundacji aptecznej, jako sumę pacjentów dorosłych nieodpowiadających na leczenie cyklosporyną oraz pacjentów z przeciwwskazaniami leczonych azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub takrolimusem w postaci maści.

Tabela 34. Prognozowana liczebność populacji docelowej - założenia analityków Agencji

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I AWB	II AWB
CYK	1 354	1 492	1 578	1 668	1 747	1 744	1 674	1 860	2 245	2 096	2 178	2 261
niepowodzenie (38,5%)	521	574	608	642	673	671	644	716	864	807	839	870
inne	1 445	1 555	1 698	1 813	1 959	2 097	2 145	2 237	2 325	2 440	2 552	2 665
suma	1 966	2 129	2 306	2 455	2 632	2 768	2 789	2 953	3 189	3 247	3 391	3 535

kursywą zaznaczono dane szacunkowe

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na uwadze dane o skuteczności leczenia cyklosporyną oraz korzystając z informacji o refundacji opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne jako rekomendowane do stosowania u pacjentów z nieskutecznością cyklosporyny lub przeciwwskazaniami do jej stosowania prawdopodobna populacja pacjentów odpowiadających kryteriom włączenia wynosi 3 391 dla pierwszego roku analizy oraz 3 535 pacjentów dla roku kolejnego.

Udziały

Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego nie wpłynie na liczbę pacjentów z ciężkim AZS leczonych dupilumabem w horyzoncie analizy. Udział dupilumabu w populacji z ciężkim AZS w I i II roku analizy będzie stały i wyniesie 67%. Wprowadzenie tralokinumabu spowoduje zwiększenie liczby pacjentów z ciężkim AZS kwalifikujących się do leczenia w II roku funkcjonowania programu. Według prognozy wnioskodawcy będzie to między 15% a 20%, czyli średnio 17,5%.

Analitycy Agencji są zdania, że zasadnym byłoby przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów, zajmujących się leczeniem atopowego zapalenia skóry w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów, z uwzględnieniem nowej sytuacji, w której dupilimumab, barycycynib oraz upadacycynib są refundowane w populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością.

Uwagę zwraca również fakt, że dostępność do kolejnej – **czwartej technologii** – przy jednoczesnym wykazaniu braku przewagi tralokinumabu wobec już refundowanych opcji nie przełoży się na zwiększenie populacji zakładane przez wnioskodawcę. Nieprawidłowym podejściem jest również założenie w analizie podstawowej jednoczesnego poszerzenia kryteriów refundacyjnych dla dupilumabu o leczenie pacjentów z postacią umiarkowaną atopowego zapalenia skóry – założenie niezgodne z wymaganiami dla analiz.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (DUPI, TRALO), koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie oraz koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego. Koszty związane z podaniem leku i leczeniem działań niepożądanych uznano za nieróżniące.

Ryczałt roczny na diagnostykę oszacowano na poziomie 358,00 zł, koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego oszacowano na poziomie 432,64 zł rocznie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których będzie stosowany TRALO w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ ([redacted])		Perspektywa NFZ ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty tralokinumabu				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Objęcie refundacją produktu Adtralza w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.124, spowoduje, że po uwzględnieniu propozycji instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Adtralza, wynosi kolejno [redacted]. Na wynik inkrementalny składa się również wzrost wydatków po stronie dupilumabu odpowiednio o [redacted].

Mając na uwadze zidentyfikowane nieprawidłowości w konstrukcji analizy analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w których uwzględniono również ramię BSC.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone wyłącznie o opinie ekspertów z uprzednio prowadzonych postępowań, nie posilkowano się żadnym alternatywnym podejściem do szacunków szerszej liczby populacji
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przeprowadził badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca nie przedstawił również analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów nie uwzględniono finansowanych od listopada 2022 r. barycyny oraz upadacytyny
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	nie przeprowadzono badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z AZS w warunkach polskich z uwzględnieniem aktualnej sytuacji refundacyjnej
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	pominięto ramię BSC zastępowane przez tralokinumab w umiarkowanej postaci AZS przyjęto nieuprawnione założenia dla analizy podstawowej zakładające rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dupilumabu w postaci umiarkowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ pozwala na wnioskowanie odnośnie do analizowanej populacji pacjentów z uwagi na dane dotyczące refundacji produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, nie zidentyfikowano podjęcia przez wnioskodawcę próby wykorzystania danych rzeczywistej praktyki
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wiekości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do opakowań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	odrębna, nowa grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były zdecydowanie zbyt ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Według wnioskodawcy ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów AOTMiT odnoszących się do wielkości populacji, u której wnioskowane technologie mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu.

. Parametrem cechującym się niepewnością w analizie była również liczba pacjentów z ciężkim AZS stosujących dupilumab w programie lekowym. Dane o liczbie pacjentów w PL B.124 pochodzą z pierwszego półrocza 2022. Wobec powyższego konieczne było przyjęcie założeń co do rozwoju wielkości populacji leczonej dupilumabem w tym programie.

Założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone wyłącznie o opinie ekspertów z uprzednio prowadzonych postępowań, nie posilkowano się żadnym alternatywnym podejściem. Wnioskodawca wskazał w analizie, że dane dotyczące liczby pacjentów z AZS raportowane są bardzo szerokim zakresie od kilkunastu do kilkuset tysięcy. W ramach dostarczonej przez wnioskodawcę dokumentacji do wniosku nie zidentyfikowano badania ankietowego wśród krajowych specjalistów zajmujących się leczeniem AZS, propozycję zmian udziałów stosowanych technologii należy przyjąć z ograniczoną wiarygodnością. W proponowanym programie lekowym kryterium włączenia stanowi m.in. niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu. W analizie wnioskodawcy nie szacowano rozpowszechnienia stosowania cyklosporyny.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest oraz przyjęcie nieuprawnionych założeń dla analizy podstawowej zakładających rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dupilumabu o stosowanie w postaci umiarkowanej. Powyższe ograniczenie **uniemożliwia wnioskowanie odnośnie do realnego inkrementalnego wpływu na budżet** w związku z objęciem refundacją tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przygotowano scenariusze analiz uwzględniających rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych w 2022 w ramach programu B.124 (**301 pacjentów**):

- scenariusz **OBL_1** bez uwzględnienia leczenia postaci umiarkowanej DUPI oraz bez uwzględnienia prognozowanego wzrostu populacji w wyniku refundacji TRALO;
- scenariusz **OBL_2** z uwzględnieniem ramienia BSC w scenariuszu istniejącym;
- scenariusz **OBL_3** z uwzględnieniem alternatywnej liczebności populacji oszacowanej na podstawie populacji pacjentów z refundacji aptecznej;
- scenariusz **OBL_4** łączący wszystkie powyższe założenia;
- scenariusz **OBL_5** zakładający udział dupilumabu, upadacytynibu i barycycynibu w równej części.

6.3.3.1. OBL_1

Wykorzystując model wnioskodawcy wprowadzono modyfikacje



Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy vs OBL_1

wariant	Perspektywa NFZ () wnioskodawca		Perspektywa NFZ () OBL_1	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty tralokinumabu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Wprowadzenie modyfikacji do modelu zgodnie z przyjętymi założeniami skutkowało znacznym zwiększeniem udziału kosztów związanych z tralokinumabem przy jednoczesnym nieznacznym zwiększeniu kosztów inkrementalnych. W pierwszym roku obowiązywania decyzji koszty z tytułu tralokinumabu wzrosły o ponad 60%, dla kolejnego roku odnotowano wzrost o 33%. Wynik inkrementalny analizy zmienił się o odpowiednio +6,28% i -7,69%. Wyniki obliczeń omówiono dla prawdopodobnego wariantu .

6.3.3.2. OBL_2

Wykorzystując dane rzeczywiste przeprowadzono oszacowanie średniorocznego kosztu BSC na pacjenta. Przyjęto, że analizie powinno podlegać technologie, które realnie mogą być zastąpione przez tralokinumab w leczeniu pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. Zgodnie z wytycznymi, pacjenci z AZS, którzy w przypadku braku skuteczności leczenia cyklosporyną lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, jako leczenie drugiego wyboru mogą zastosować leki immunosupresyjne takie jak:

- takrolimus (TKR),

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

- azatioprynę (AZA),

W ramach wskazań off-label finansowane jest zastosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL (w aktualnej ChPL Azathioprine VIS wymienione są toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby).

- mykofenolan mofetylu (MMF).

Mykofenolan jest finansowany w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych u pacjentów z niedoborami odporności jako wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją.

Łączne średnioroczne obciążenie płatnika w 2022 r. z tytułu finansowania wyżej wymienionych opcji terapeutycznych u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wyniosło 508,95 zł.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy vs OBL_2

wariant	Perspektywa NFZ (z RSS) wnioskodawca		Perspektywa NFZ (z RSS) OBL_2	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scenariusz nowy			
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszty tralokinumabu			
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszty inkrementalne			
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████

Wprowadzenie do modelu kosztów generowanych przez populację ██████████ powoduje zmniejszenie inkrementalnych wydatków płatnika o 254 tys. zł w pierwszym i 381 tys. zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Wydatki ponoszone z tytułu finansowania tralokinumabu nie zmieniły się w tym wariancie.

6.3.3.3. **OBL_3**

Wykorzystując dane rzeczywiste przeprowadzono oszacowanie [redacted] pacjentów, którzy mają niepowodzenie leczenia cyklosporyną lub mają przeciwwskazania do jej stosowania.

Na podstawie danych w AWA Rinvoq 11/2022 niepowodzenie leczenia cyklosporyną notuje się u 38,5% pacjentów (na podstawie danych z badania Economedica), u pacjentów z przeciwwskazaniami stosuje się mykofenolan, azatioprynę, takrolimus w maściach.

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na uwadze dane o skuteczności leczenia cyklosporyną oraz korzystając z informacji o refundacji opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne jako rekomendowane do stosowania u pacjentów z nieskutecznością cyklosporyny lub przeciwwskazaniami do jej stosowania prawdopodobna populacja pacjentów odpowiadających kryteriom włączenia wynosi 3 391 dla pierwszego roku analizy oraz 3 535 pacjentów dla roku kolejnego. Założono konserwatywnie, że prognoza zostanie przeprowadzona dla połowy z tej liczby pacjentów [redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji analiza wnioskodawcy vs OBL_3

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	wnioskodawca	
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	analitycy Agencji	
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy vs OBL_3

wariant	Perspektywa NFZ (z RSS) wnioskodawca		Perspektywa NFZ (z RSS) OBL_3	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz nowy			
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty tralokinumabu			
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty inkrementalne			
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zastosowanie w modelu wnioskodawcy modyfikacji w arkuszu „Pomocniczy” zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w tabeli **Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji analiza wnioskodawcy vs OBL_3** powoduje zwiększenie kosztów inkrementalnych o 103% w pierwszym roku analizy i o 33% w roku kolejnym. Koszty związane wyłącznie z finansowaniem tralokinumabu wzrosły odpowiednio o 84% i 18% dla kolejnych lat analiz.

6.3.3.4. OBL_4

Wykorzystując wszystkie powyższe założenia przeprowadzono analizę łączną.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy vs OBL_4

wariant	Perspektywa NFZ (z RSS) wnioskodawca		Perspektywa NFZ (z RSS) OBL_4	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
prawdopodobny				
	Scenariusz nowy			
prawdopodobny				
	Koszty tralokinumabu			
prawdopodobny				
	Koszty inkrementalne			
prawdopodobny				

Zastosowanie wszystkich modyfikacji prowadzi do podwojenia wyników inkrementalnych (wzrost o 105% w pierwszym roku analizy oraz wzrost o 29% w roku kolejnym). Koszty związane z wykorzystaniem tralokinumabu w tym wariantcie wzrosłyby ponad trzykrotnie w roku pierwszym oraz o 87% w roku kolejnym.

6.3.3.5. OBL_5

Wykorzystując konstrukcję scenariusza OBL_4 przeprowadzono również wariant analizy wpływu na budżet, która w największym stopniu może realizować założenia. W scenariuszu OBL_5 przyjęto, że:

- pacjenci z umiarkowaną postacią AZS, którzy mają niepowodzenie leczenia cyklosporyną lub przeciwwskazania do jej stosowania w scenariuszu istniejącym leczeni są BSC, w skład, którego wchodzi refundowane technologie co najmniej takie jak AZA, MTX oraz MMF, w scenariuszu nowym:
 - **OBL_5a** jedyną opcją dostępną dla tej grupy będzie tralokinumab,
 - **OBL_5b** dostępnymi opcjami po ewentualnym podjęciu decyzji przez MZ dotyczącej rozszerzenia wskazań refundacyjnych będą UPA, DUPI, BARY oraz TRALO;
- pacjenci z ciężką postacią AZS którzy mają niepowodzenie leczenia cyklosporyną lub przeciwwskazania do jej stosowania w scenariuszu istniejącym leczeni są dupilumabem, upadacytynibem, barycytynibem, przy czym sytuacja dotyczy de facto roku 2023, w którym finansowane były już wszystkie opcje, z uwagi dłuższy okres refundacji dupilumabu pozostanie on dominującą opcją z równym udziałem upadacytynibu i barycytynibu, w scenariuszu nowym dla tych pacjentów będą dostępne cztery opcje.

Tabela 43. Testowane udziały w populacji docelowej w scenariuszu obliczeń Agencji OBL_5

TECHNOLOGIA	I ROK ANALIZY		II ROK ANALIZY	
	sc. istniejący	sc. nowy	sc. istniejący	sc. nowy
	[redacted]			
BSC (OBL_5a)	100%	0%	100%	0%
[redacted]				
[redacted]				
UPA (OBL_5b)	33%	30%	33%	30%
DUPI (OBL_5b)	33%	30%	33%	30%
BARY (OBL_5b)	33%	30%	33%	30%

TECHNOLOGIA	I ROK ANALIZY		II ROK ANALIZY	
	sc. istniejący	sc. nowy	sc. istniejący	sc. nowy
DUPI	50%	45%	50%	45%
UPA	25%	20%	25%	20%
BARY	25%	20%	25%	20%

Dane kosztowe dla komparatorów przyjęto na podstawie informacji z uprzednio prowadzonych postępowań

- dla upadacytynibu – ZLC 11/2022
- dla barycytynibu – ZLC 24/2022

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet OBL_5 [mln zł]

wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrement	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
BSC (OBL_5a)	0,61	0,64	0	0	-0,61	-0,64
UPA (OBL_5b)						
DUPI (OBL_5b)						
BARY (OBL_5b)						
DUPI						
UPA						
BARY						
suma tralokinumab						
5a	0	0			-	-
5b	0	0			-	-
suma						
5a						
5b						

W wyniku przeprowadzonej symulacji na lata 2024-2025 program B.124 może stać się kosztowo obciążającym programem. W analizie przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie:

W przypadku przyjęcia założenia o całkowitej penetracji populacji AZS przez program lekowy oraz uwzględniając TRALO jako jedyną opcję terapeutyczną wykazano znaczne wzrosty wydatków całkowitych płatnika (suma OBL_5a). przyjmując jednak, że rozszerzenie wskazań do stosowania nastąpiłoby dla wszystkich opcji, objęcie refundacją TRALO byłoby mniej znaczące.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na [redacted]

[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zgłaszają, że przedstawiony projekt programu lekowego nie jest logicznie spójny. Kryterium kwalifikacji odnosi się do postaci [REDACTED]. Produkty lecznicze zawierające cyklosporynę zarejestrowane zostały w leczeniu pacjentów z **ciężkim** atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. Mając na uwadze powyższe należy rozdzielić kwalifikację na

Uwagę zwraca również fakt, że zaprzestanie leczenia w programie może mieć miejsce w przypadku [REDACTED]

[REDACTED]. Mając na uwadze powyższe brzmienie [REDACTED] powinno być następujące:

- [REDACTED]

(...).

Brak obecnie dowodów na stosowanie tralokinumabu jak również innych dostępnych w programie B.124 substancji czynnych bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należy opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na charakter atopowego zapalenia skóry jako nawracających stanów ciężkich pacjent powinien być uczestnikiem w dalszym ciągu, w celu zapobieżenia kosztów generowanych przez ponowną kwalifikację). Aktualnie **brak jednoznacznych wytycznych** po jakim czasie i w jakiej populacji pacjentów możliwa jest deeskalacja lub zaprzestanie leczenia z wykorzystaniem dupilumabu, tralokinumabu, barycynibiu lub upadacytynibu. Wydaje się jednak, że wnioski płynące z publikacji Lio 2019⁶, które są zgodne z wnioskami analityków Agencji przedstawianych również w AWA Rinvoq (22/2022) mogą być słuszne.

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do programu.

⁶ Lio PA. Considerations in Weaning or Withdrawing Dupilumab Therapy-Nothing Is Forever. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):119-120. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3331. PMID: 31876915.

<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3331>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.05.2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego „tralokinumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (SMC 2022, HAS 2022, G-BA 2022), 1 rekomendacje pozytywną warunkową (NICE 2022) i 2 negatywne (CADTH 2022, NCPE 2021). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Adtralza (tralokinumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Tralokinumab rekomendowany jest jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: - brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, - firma dostarcza tralokinumab zgodnie z umową handlową
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego	Rekomendacja pozytywna SMC zaakceptowało tralokinumab do ograniczonego stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry tj. wyłącznie u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie.
HAS 2022 (Francja)	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych wymagających leczenia systemowego, w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazania	Rekomendacja pozytywna HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji tralokinumabu w leczeniu pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u osób wymagających leczenia systemowego, po niepowodzeniu, przeciwwskazaniach lub nietolerancji na cyklosporynę. Komisja uważa, że Adtralza (tralokinumab), nie przynosi dodatkowej korzyści klinicznej (V CAV) w porównaniu z DUPIXENT (dupilumab) u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry, którzy wymagają leczenia systemowego w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny. Ze względu na brak danych porównawczych, nie jest możliwe określenie pozycji tralokinumabu (Adtralza) względem obecnych dostępnych alternatyw, w szczególności dupilumabu (kolejne leczenie systemowe zalecane po niepowodzeniu cyklosporyny). Komitet nie oczekiwał porównania z lekami anty-JAK tj. upadacytynibem i baricytynibem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do ciągłego leczenia systemowego	Rekomendacja pozytywna Tralokinumab został zatwierdzony w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się leczenia systemowego.
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy takie terapie nie są wskazane.	Rekomendacja negatywna CADTH nie rekomenduje refundacji produktu leczniczego Adtralza w ramach środków publicznych, w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Istnieje potrzeba istnienia większej liczby opcji leczenia dla pacjentów, u których AZS nie jest kontrolowane pomimo stosowania istniejących metod leczenia, jednak przeanalizowane dowody nie wykazały, że Adtralza zaspokoi tę potrzebę.
NCPE 2021 (Irlandia)	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Rekomendacja negatywna NCPE nie zaleca pełnej oceny technologii medycznej. NCPE uważa, że tralokinumab nie powinien być rozważany jako lek refundowany w zaproponowanej cenie, ponieważ nie spełnia kryteriów wyszczególnionych w Health Act 2013 (Pricing and Supply of Medical Goods). Lek uzyskał status refundowanego wskutek poufnych negocjacji, które odbyły się w marcu 2022.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Adtralza (tralokinumab) [REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.12.2022 r., znak PLR.4500.2157.2022.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 22.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp. -strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych na choroby [redacted] atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16 lutego 2023 r., znak OT.4231.73.2022.KD.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 18.04.2023 r.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

[redacted] Tralokinumab nie zastąpi stosowanych miejscowo kortykosteroidów, bowiem stanowią one dopełnienie terapii ogólnoustrojowej [redacted] po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania mają możliwość leczenia finansowanego ze środków publicznych wyłącznie dupilumabem.

Wybór wnioskodawcy jest niepełny, od 1 listopada 2022 r., na mocy obwieszczenia Ministra Zdrowia z 20 października 2022 r. w programie lekowym B.124 poza dupilumabem dostępny jest również barycetynib oraz upadacetynib na jednobrzmiących kryteriach w przypadku osób dorosłych. Wnioskodawca wskazuje BSC, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia. Należy jednak wskazać, że aktualnie pacjenci mają dostęp i korzystają ze stosowania azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, takrolimusu w maściach, metotreksatu.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane pacjentów z rozpoznaniem L20 z bazy SWIAD, którzy korzystali z refundacji aptecznej zostały przeszukane po kodach EAN produktów refundowanych w danym okresie lub sprawozdanych i sfinansowanych spoza obwieszczenia. Na przestrzeni lat 2014-2022 (baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2022 roku) zidentyfikowano łącznie **421 228 pacjentów**, którzy spełniali zadane kryteria.

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na uwadze dane o skuteczności leczenia cyklosporyną oraz korzystając z informacji o refundacji opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne jako rekomendowane do stosowania u pacjentów z nieskutecznością cyklosporyny lub przeciwwskazaniami do jej stosowania prawdopodobna populacja pacjentów odpowiadających kryteriom włączenia wynosi 3 391 dla pierwszego roku analizy oraz 3 535 pacjentów dla roku kolejnego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania tralokinumabu z BSC oraz z dupilumabem.

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak odnalezionych badań klinicznych w populacji w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Warto również nadmienić, że analiza kliniczna wnioskodawcy nie odnosi się do porównania z upadacytynibem oraz barycetynibem, które stanowią istotne z punktu widzenia oceny tralokinumabu komparatory.

Porównanie z BSC (ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7)

ECZTRA-3 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu + BSC vs PLC + BSC w populacji dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W ramach BSC pacjenci otrzymywali kortykosteroidy do stosowania miejscowego. ECZTRA-7 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu + BSC vs PLC + BSC w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania.

Tralokinumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie uzyskania odsetka pacjentów, którzy uzyskali wartości 0 lub 1 w skali IGA, EASI 75, EASI 50 (poza populacją pacjentów po niepowodzeniu terapii cyklosporyną - badanie ECZTRA-7 w 16. tyg. obserwacji), EASI 90 oraz co najmniej 4 punktową poprawę nasilenia świądu w skali NRS (poza populacją pacjentów po niepowodzeniu terapii cyklosporyną z badania ECZTRA-7 w 16. i w 26. tyg. obserwacji) oraz jakości życia mierzonej skalą DLQI.

W badaniu ECZTRA-7 wyniki uzyskane w 26. tygodniu były lepsze niż w 16 tyg. obserwacji dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ale różnice nie były duże.

Porównanie z dupilumabem (analiza MAIC)

Z uwagi na brak odnalezionych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tralokinumab i dupilumab w zakresie skuteczności klinicznej, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego. Wykonano analizę MAIC (ang. matching adjusted indirect comparison) w oparciu o wyniki badania ECZTRA-7 dla tralokinumabu oraz badania CAFE dla dupilumabu. Analiza MAIC zakłada korektę różnic w charakterystyce populacji.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie z BSC (ECZTRA-3 oraz ECZTRA-7)

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą tralokinumabu oraz placebo w zakresie występowania: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia.

Analiza bezpieczeństwa wskazała, że w czasie 16 tygodni obserwacji w populacji dorosłych pacjentów z AZS o nasieniu umiarkowanym do ciężkiego leczenie tralokinumabem w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia: wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek, zaburzenia oczu (ogółem), zapalenia spojówek oraz reakcji w miejscu iniekcji oraz niższym ryzykiem wystąpienia: infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego i zapalenia skóry.

Analiza bezpieczeństwa wskazała, że w czasie 26 tygodni obserwacji leczenie tralokinumabem w porównaniu z PLC (w populacji po niepowodzeniu leczenia wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia: infekcji skórnych wymagających leczenia ogólnoustrojowego i bólu jamy ustnej.

Porównanie z dupilumabem (analiza MAIC)

Dodatkowe informacje

Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania tralokinumabu z barycynibem i upadacytynibem.

Analicyści Agencji nie odnaleźli badań bezpośrednio porównujących tralokinumab z barycynibem lub upadacytynibem. Nie odnaleziono również opublikowanych porównań pośrednich tralokinumabu z barycynibem i tralokinumabu z upadacytynibem.

Wyniki odnalezionego porównania pośredniego tralokinumabu, barycynibu i upadacytynibu z dupilumabem, pochodzące z metaanalizy sieciowej Drucker 2022 wskazują, że:

- w zakresie zmiany w stosunku do wartości początkowych w skali EASI tralokinumab i barycynib okazały się IS gorsze niż dupilumab, upadacytynibu 15 mg porównywalny, a upadacytynib 30 mg IS lepszy niż dupilumab,
- w zakresie zmiany w stosunku do wartości początkowych w skali POEM tralokinumab i barycynib okazały się IS gorsze niż dupilumab, zaś upadacytynib w obu ocenianych dawkach porównywalny z dupilumabem,
- w zakresie zmiany w stosunku do wartości początkowych w skali DLQI tralokinumab i barycynib okazały się IS gorsze niż dupilumab,

jednakże wyżej wskazane różnice nie były istotne klinicznie (w odniesieniu do dupilumabu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu jest [redacted] od stosowania dupilumabu w populacji pacjentów z ciężkim AZS. Różnica kosztów wyniosła [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu w miejsce BSC jest [redacted] i [redacted] w populacji pacjentów z umiarkowanym AZS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted], niezależnie od perspektywy.

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami [redacted], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania [redacted] zł. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [redacted].

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania tralokinumabu z BSC [redacted] [redacted] oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Adtralza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę cenami zbytu netto w wysokości [redacted].

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi upadacytynibem i baricytynibem. Zgodnie z analizą MAIC wnioskodawcy dupilumab jest lepszy w zakresie EASI 50, tj. RD wyniosło -23,4 p.p. [95% CrI -42,4; -4,4]. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów.

Zgodnie z ibliczeniami analityków Agencji terapia tralokinumabem jest [redacted] od terapii upadacytynibem i baricytynibem. Różnica kosztów względem baricytynibu wynosi [redacted] różnica kosztów względem upadacytynibu w dawce 15 mg dziennie wynosi [redacted] różnica kosztów względem upadacytynibu w dawce 30 mg dziennie wynosi [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z ciężką AZS, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania najtańszego komparatora, [redacted]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu Adtralza w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.124, spowoduje, że po uwzględnieniu propozycji instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Adtralza, wynosi kolejno [redacted]. Na wynik inkrementalny składa się również wzrost wydatków po stronie dupilumabu odpowiednio o [redacted].

Mając na uwadze zidentyfikowane nieprawidłowości w konstrukcji analizy analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w których uwzględniono również ramię BSC.

W wyniku przeprowadzonej symulacji na lata 2024-2025 program B.124 może stać się kosztowo obciążającym programem. W analizie przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie:

- postać ciężka – 493 pacjentów w pierwszym roku, 513 pacjentów w drugim roku
- postać umiarkowana – 1 203 pacjentów w pierwszym roku, 1 254 pacjentów w roku kolejnym.

W przypadku przyjęcia założenia o całkowitej penetracji populacji z umiarkowaną postacią AZS przez program lekowy oraz uwzględniając TRALO jako jedyną opcję terapeutyczną wykazano znaczne wzrosty wydatków całkowitych płatnika (suma OBL_5a), przyjmując jednak, że rozszerzenie wskazań do stosowania w postaci umiarkowanej nastąpiłoby dla wszystkich opcji, objęcie refundacją TRALO byłoby mniej znaczące.

⁷ 175 926 zł

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest [redacted] oraz przyjęcie nieuprawnionych założeń dla analizy podstawowej zakładających rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dupilumabu o stosowanie w postaci umiarkowanej. Powyższe ograniczenie **uniemożliwia wnioskowanie odnośnie do realnego inkrementalnego wpływu na budżet** w związku z objęciem refundacją tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone wyłącznie o opinie ekspertów z uprzednio prowadzonych postępowań, nie posłużono się żadnym alternatywnym podejściem. Wnioskodawca wskazał w analizie, że dane dotyczące liczby pacjentów z AZS [redacted] raportowane są bardzo szerokim zakresie od kilkunastu do kilkuset tysięcy. W ramach dostarczonej przez wnioskodawcę dokumentacji do wniosku nie zidentyfikowano badania ankietowego wśród krajowych specjalistów zajmujących się leczeniem AZS, propozycję zmian udziałów stosowanych technologii należy przyjąć z ograniczoną wiarygodnością. W proponowanym programie lekowym kryterium włączenia stanowi m.in. niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu. W analizie wnioskodawcy nie szacowano rozpowszechnienia stosowania cyklosporyny.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (SMC 2022, HAS 2022, G-BA 2022), 1 rekomendację pozytywną warunkową (NICE 2022) i 2 negatywne (CADTH 2022, NCPE 2021).

Uwagi do programu lekowego

Analitycy Agencji zgłaszają, że przedstawiony projekt programu lekowego nie jest logicznie spójny. Zaproponowano inne brzmienie kryteriów kwalifikacyjnych. Zgłoszono uwagę redakcyjną do brzmienia punktu o zaprzestaniu leczenia. Zwrócono uwagę, na brak obecnie dowodów na stosowanie tralokinumabu jak również innych dostępnych w programie B.124 substancji czynnych bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należy opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania upadacytynibu bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na charakter atopowego zapalenia skóry jako nawracających stanów ciężkich pacjent powinien być uczestnikiem w dalszym ciągu, w celu zapobieżenia kosztów generowanych przez ponowną kwalifikację). Aktualnie **brak jednoznacznych wytycznych** po jakim czasie i w jakiej populacji pacjentów możliwa jest deeskalacja lub zaprzestanie leczenia z wykorzystaniem dupilumabu, tralokinumabu, barycycynibu lub upadacytynibu. Wydaje się jednak, że wnioski płynące z publikacji Lio 2019⁸, które są zgodne z wnioskami analityków Agencji przedstawianych również w AWA Rinvoq (22/2022) mogą być słuszne.

⁸ Lio PA. Considerations in Weaning or Withdrawing Dupilumab Therapy-Nothing Is Forever. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):119-120. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3331. PMID: 31876915.

<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3331>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi od 1 listopada 2022 r. w postaci ciężkiej AZS baricytynibem oraz upadacytynibem. Należy zwrócić uwagę, że wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu został złożony 31 października 2022 r., następnie uzupełniony 22.11.2022 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na 1 listopada 2022 r. opublikowano 20 października 2022 r., zatem wnioskodawca w momencie składania wniosku, a zwłaszcza jego aktualizacji, powinien posiadać informację o aktualnie refundowanych komparatorach dla tralokinumabu (**§ 2, 4-6 Rozporządzenia**).

Zgodnie z analizą MAIC wnioskodawcy dupilumab jest lepszy w zakresie EASI 50, tj. RD wyniosło -23,4 p.p. [95% CrI -42,4; -4,4]. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów (**§ 5 Rozporządzenia w całości**).

Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił właściwej do oceny analizy wpływu na budżet dla populacji z umiarkowaną postacią AZS. Przyjęto nieuprawnione założenie w ramach analizy podstawowej, że wraz z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją tralokinumabu rozszerzone zostaną wskazania dla dupilumabu (**§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia**).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi od 1 listopada 2022 r. w postaci ciężkiej AZS baricytynibem oraz upadacytynibem. Zgodnie z analizą MAIC wnioskodawcy dupilumab jest lepszy w zakresie EASI 50, tj. RD wyniosło -23,4 p.p. [95% CrI -42,4; -4,4]. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów. Różnica ryzyk dla punktu końcowego EASI 50 na poziomie ponad 23 p.p. ma wpływ na przebieg choroby i powinna zostać uwzględniona w modelu użyteczności kosztów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

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.
Ducker 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.
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	Silverberg JI, Adam DN, Zirwas M, Kalia S, Gutermuth J, Pinter A, Pink AE, Chiricozzi A, Barbarot S, Mark T, Tindberg AM, Weidinger S. 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. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2022 Jul;23(4):547-559. doi: 10.1007/s40257-022-00702-2. Epub 2022 Jul 20.
Sedeh 2022	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.
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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMF 2021	Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14371 (dostęp na dzień: 04.05.2023)
CADTH 2022	https://www.cadth.ca/tralokinumab (dostęp na dzień: 04.05.2023)
EDF 2022	Wollenberg A. et. al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.18345 (data dostępu: 04.05.2023)
ETFAD/EADV 2020	Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, i in., ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, JEADV, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16892 (data dostępu: 04.05.2023)
G-BA 2022	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5226/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_BAnz.pdf (dostęp na dzień: 04.05.2023)
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/en/adtralza-150-mg-tralokinumab#asmr (dostęp na dzień: 04.05.2023)
NICE 2022	National Institute for Health and Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/resources/baricitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82609375014853 (data dostępu: 04.05.2023 r.) National Institute for Health and Excellence, Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/chapter/1-Recommendations (data dostępu: 04.05.2023 r.)
NCPE 2021	National Institute for Health and Excellence, Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management, https://www.nice.org.uk/guidance/cg57 (data dostępu: 04.05.2023 r.) https://www.ncpe.ie/tralokinumab-adtralza-hta-id-21028/ (dostęp na dzień: 04.05.2023)
PTD / PTA / PTP / PTMR 2020	Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L, Szepietowski J, Kulus M, Kupczyk M, Mastalerz-Migas A, Peregud-Pogorzelski J, Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Czarnecka-Operacz M, Czajkowski R, Grubska-Suchanek E, Krasowska D, Kręcisz B, Kowalewski C, Lesiak A, Olszewska M, Samochocki Z, Śpiewak R, Wilkowska A. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. <i>Postepy Dermatol Alergol.</i> 2020 Oct;37(5):617-624. doi: 10.5114/ada.2020.100496. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33239998; PMCID: PMC7675073. https://doi.org/10.5114/ada.2020.100496

PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2019; 6, 3: 69–80
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019b	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; <i>Dermatol Rev/Przeł Dermatol</i> 2019, 106
SMC 2022	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6594/de-tralokinumab-adtralza-smc2403.pdf (dostęp na dzień: 04.05.2023)
Pozostałe publikacje	
Atlas 2021	Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline [dostęp: 24.10.2022].
ChPL Adtralza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf