



Dupilumab (Dupixent[®]) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe.....	13
1 Cel raportu	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	36
3 Metody	37
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	37
3.1.1 Kryteria włączenia.....	37
3.1.2 Kryteria wykluczenia	38
3.2 Źródła danych.....	39
3.3 Strategia wyszukiwania badań	39
3.4 Selekcja informacji	42
3.5 Ocena wiarygodności badań	42
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	43
3.7 Analiza statystyczna	43
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	44
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	44
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	44
4.2.1 Metody badań	47
4.2.2 Ocena jakości badań	51
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	52
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	56
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	60
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	62
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	63
5 Analiza skuteczności	65
5.1 Umiarkowana i ciężka postać AZS.....	67
5.1.1 IGA.....	69
5.1.2 EASI.....	72
5.1.2.1 EASI-75	73
5.1.2.2 EASI-50	75
5.1.2.3 EASI-50 i CDLQI \geq 6	76
5.1.2.4 EASI-90	77
5.1.2.5 Średnia procentowa zmiana w skali EASI	78

5.1.3	NRS – nasilenie świądu, jakość snu i ból skóry	79
5.1.3.1	Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS	79
5.1.3.2	4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS	80
5.1.3.3	3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS	82
5.1.3.4	Średnia zmiana jakości snu pacjenta	83
5.1.3.5	Średnia zmiana jakości snu opiekuna	84
5.1.3.6	Średnia zmiana bólu skóry pacjenta	84
5.1.4	SCORAD	84
5.1.5	POEM	85
5.1.6	Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi	85
5.1.7	Jakość życia pacjenta – CDLQI i IDQOL	86
5.1.7.1	6-punktowa lub większa poprawa w skali CDLQI	86
5.1.7.2	Średnia zmiana w wynikach CDLQI	87
5.1.7.3	Średnia zmiana w wynikach IDQOL	87
5.1.8	Jakość życia opiekuna – DFI	88
5.1.9	Opuszczone dni pracy opiekuna	88
5.1.10	Terapia ratunkowa	88
5.1.11	Zużycie miejscowych kortykosteroidów	90
5.2	Ciężka postać AZS	90
5.2.1	IGA	92
5.2.2	EASI	94
5.2.2.1	EASI-75	95
5.2.2.2	EASI-50	96
5.2.2.3	EASI-50 CDLQI _{≥6}	97
5.2.2.4	EASI-90	98
5.2.2.5	Średnia procentowa zmiana w skali EASI	99
5.2.3	NRS	100
5.2.3.1	Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS	100
5.2.3.2	4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS	101
5.2.3.3	3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS	102
5.2.3.4	Średnia zmiana jakości snu pacjenta	103
5.2.3.5	Średnia zmiana bólu skóry pacjenta	104
5.2.4	SCORAD	104
5.2.5	POEM	104
5.2.6	Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi	105
5.2.7	Jakość życia pacjenta – CDLQI i IDQOL	105
5.2.7.1	6-punktowa lub większa poprawa w skali CDLQI	106
5.2.7.2	Średnia zmiana w wynikach CDLQI	107
5.2.7.3	Średnia zmiana w wynikach IDQOL	107

5.2.8	Jakość życia opiekuna - DFI	107
6	Analiza bezpieczeństwa	109
6.1	Umiarkowana i ciężka postać AZS.....	109
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	112
6.1.2	Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....	116
6.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	119
6.2	Ciężka postać AZS	127
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	127
6.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	130
7	Długofalowe efekty leczenia dupilumabem	134
8	Analiza efektywności praktycznej	143
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	144
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 144	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	144
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	144
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	144
10	Ograniczenia	147
11	Dyskusja.....	150
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	158
13	Wnioski	165
14	Aneks	168
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	168
14.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	168
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	170
14.4	Spis badań włączonych	175
14.5	Spis badań wykluczonych	178
14.6	Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy	184
14.6.1	CDLQI.....	184
14.6.2	IDQOL.....	185
14.6.3	DFI	185
14.6.4	POEM	185
14.6.5	IGA	186
14.6.6	EASI.....	186
14.6.7	BSA.....	187
14.6.8	SCORAD.....	187
14.6.9	NRS	187
14.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	189

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	194
Spis rysunków.....	196
Spis tabel	200
Bibliografia	206

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CDLQI	wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
DFI	kwestionariusz wpływu chorób zapalnych skóry na rodzinę (ang. <i>Dermatitis Family Impact</i>)
DUPI	dupilumab
EASI	wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN/ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
GKS	glikokortkosteroidy
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
IDQOL	wskaźnik jakości życia w dermatologii niemowląt (ang. <i>Infants' Dermatology Quality of Life Index</i>)
IGA	globalna ocena badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
mGKS/TCS	miejscowe glikokortykosteroidy (ang. <i>topical corticosteroids</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NRS	skala numerycznej oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OLE	otwarta faza przedłużona badania (ang. <i>open-label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PK	punkt końcowy
POEM	badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>)
Q4W	co 4 tygodnie
QOL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAF	populacja oceny bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis population</i>)
SCORAD	skala punktacji (oceny nasilenia) atopowego zapalenia skóry (ang. <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (dotyczy populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat), które dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu stosowanego w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z emolientami i miejscowymi sterydami).

Wyniki przeglądu

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w porównaniu z placebo, u pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry (brak badań dotyczących jedynie ciężkiego AZS w tej populacji, ale w odnalezionym badaniu analiza wyników u chorych z postacią ciężką stanowiła predefiniowaną analizę i odnalezione dla niej wyniki przedstawiono w raporcie obok wyników z pełnej populacji badania) niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe (badanie Liberty AD PRESCHOOL part B).

Badanie Liberty AD PRESCHOOL to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy. Charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego (ocena Cochrane).

W badaniu Liberty AD PRESCHOOL ocenę skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji (FAS), tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów na podstawie przydzielonego losowo leczenia. Populację bezpieczeństwa (SAS) zdefiniowano jako wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Wg odnalezionych wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych prowadzonych we wskazaniach dermatologicznych, tj. łuszczyca oraz stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób skóry (EMA Wytyczne), skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających

ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego, ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W badaniu włączonym do analizy badacze posługiwali się tymi samymi narzędziami umożliwiającymi ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych i jakości życia, co umożliwiło porównanie charakterystyk początkowych danych populacji pomiędzy badaniami oraz wyników końcowych. Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano m.in., przy pomocy skali EASI, skali SCORAD, skali IGA czy skali NRS, natomiast jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza CDLQI/IDQOL. Należy zauważyć, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016, Williams 2022) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wykorzystywane w niniejszej analizie są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że oceniane punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego. Tym samym szereg wykorzystanych narzędzi badawczych w badaniu Liberty AD PRESCHOOL pozwala w wiarygodny sposób zweryfikować skuteczność leczenia.

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniu Liberty AD PRESCHOOL, zarówno w przypadku pełnej populacji badania, jak i subpopulacji pacjentów z postacią ciężką choroby.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

[REDACTED]

- Ponad 10-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru europejskiego;
- Prawie 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego;
- Ponad 9-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;

[REDACTED]

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 7,5 pkt i o 9,0 pkt u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,8 pkt w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w subpopulacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

- Ponad 12-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru europejskiego;
- Ponad 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego;
- Prawie 9-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 6,6 pkt i o 8,5 pkt u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,1 pkt w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

Stosowanie dupilumabu związane jest więc z istotną statystycznie, a przede wszystkim klinicznie istotną redukcją objawów przedmiotowych takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu, a także istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawą jakości życia pacjentów, co jest szczególnie ważne w chorobach dermatologicznych.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa badania Liberty AD PRESCHOOL wykazała brak statystycznie istotnych różnic w stosunku do placebo (+ BSC) w zakresie zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią oraz zdarzeń specjalnego zainteresowania. Wyjątek stanowiły poważne zdarzenia niepożądane, które występowały rzadziej w ramieniu dupilumabu. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w tym zapalenia spojówek, zakażeń wirusem opryszczki i reakcji w miejscu wstrzyknięcia) analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ich występowaniu w grupie dupilumabu i placebo, za wyjątkiem zakażeń skóry (z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki), które to występowały z mniejszą częstością w grupie dupilumabu. W subpopulacji z ciężką postacią choroby nie raportowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych – zarówno w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią, jak i poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Niniejsza analiza wskazuje zatem na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku.

Podsumowując, analiza bezpieczeństwa wykazała, że omawiany lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach są spójne z tymi wymienionymi w ChPL, co potwierdza dobrze znany i akceptowalny profil dupilumabu.

Dodatkowo, wyniki włączonego badania RCT wspierane są długoterminowymi wynikami przedłużonej fazy (LIBERTY AD PED-OLE – wyniki dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat oparto na wcześniej wspomnianym raporcie EMA; dotyczą 2-letniej obserwacji), co daje możliwość wnioskowania o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego, jak również długofalowym bezpieczeństwie terapii dupilumabem. O dobrym profilu bezpieczeństwa, którym nie charakteryzują się obecnie stosowane w AZS terapie systemowe, świadczy także fakt, że dupilumab to pierwszy lek biologiczny we wskazaniu atopowego zapalenia skóry zarejestrowany u tak młodych dzieci.

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których oceniano efektywność praktyczną dupilumabu w populacji chorych w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Brak dedykowanych badań wtórnych oraz efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej populacji może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu w leczeniu AZS w tej grupie chorych.

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki jednoznacznie wskazują na przewagę dupilumabu nad placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia związanego ze zdrowiem.

Wnioski

Włączone do analizy badanie LIBERTY AD PRESCHOOL pokrywa populację chorych określoną warunkami programu lekowego (obejmuje szerszą populację, tj. z postacią umiarkowaną i ciężką choroby, ale ponad $\frac{3}{4}$ chorych w badaniu to dzieci z postacią ciężką choroby, ponadto dostępne są wydzielone wyniki dla postaci ciężkiej).

We włączonym badaniu obserwowano poprawę wszystkich analizowanych parametrów. Powyższe wyniki jednoznacznie wykazują, że stosowanie dupilumabu związane jest z istotną statystycznie, a przede wszystkim klinicznie redukcją objawów przedmiotowych takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu. Udowodniony efekt terapeutyczny związany ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby przekłada się bezpośrednio na klinicznie istotną poprawę jakości życia, co jest szczególnie ważne w chorobach dermatologicznych.

W kontekście wykazanego w badaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, który jest potwierdzony w szeregu innych badań klinicznych dla dupilumabu w AZS (w populacji dorosłych, młodzieży w wieku 12-17 lat i dzieci w wieku 6-11 lat) oraz w innych wskazaniach, istnieją mocne przesłanki do wnioskowania o bezpieczeństwie leku i jego dobrej tolerancji.

Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry z uwagi na brak finansowania substancji stosowanych w powszechnej praktyce klinicznej w Polsce u tych chorych.

W większości wytycznych nie uwzględniono dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat a jedynie u starszych chorych, gdyż został on dopuszczony do obrotu we wnioskowanej populacji chorych przed ich aktualizacją. Jednakże pojawiają się już odniesienia na temat możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości

(Graaf 2020, Werfel 2021). Ponadto, biorąc pod uwagę pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat (Wollenberg 2020, Nowicki 2020) i dzieci w wieku 6-11 lat (EAACI 2020), należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji. Co więcej, w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji i zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Z kolei we Francji udzielono pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

Słowa kluczowe

Dupilumab, atopowe zapalenie skóry, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent[®]) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (dotyczy populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat), które dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie formalnego komparatora tj. placebo i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz jego charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] *Dupilumab (Dupixent[®]) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Populację docelową dla preparatu Dupixent® stanowią dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniający kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniający kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C)	Placebo w dodaniu do BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali:<ul style="list-style-type: none">○ EASI;○ IGA;○ SCORAD;○ POEM;○ NRS;○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;• jakość życia;• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); EASI - *Eczema Area and Severity Index*; IGA - *Investigator's Global Assessment*; NRS - *Numerical Rating Scale*; POEM - *Patient-oriented Eczema Measure*; SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

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 (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a).

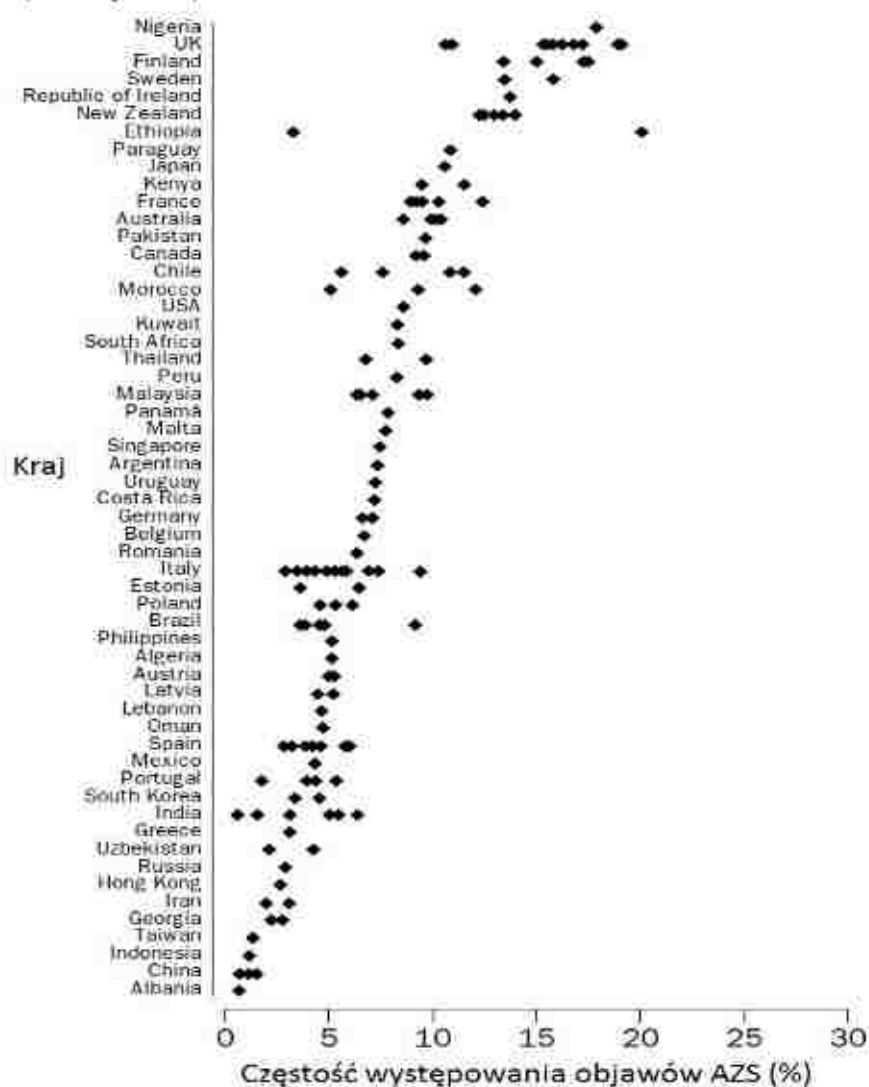
Większość danych dotyczących częstości występowania AZS pochodzi z badań przeprowadzonych w populacji osób z krajów północnej Europy, co może być przyczyną panującego do tej pory przekonania, że AZS jest chorobą spotykaną głównie w krajach rozwiniętych. Badanie *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* po raz pierwszy dostarczyło danych dotyczących występowania AZS również w innych miejscach na świecie i wykazało, że schorzenie to stanowi istotny problem epidemiologiczny w różnych szerokościach geograficznych i na różnych kontynentach (Silny 2013).

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, które objęło 8530 dzieci w wieku 0-42 mies., najwyższą częstość występowania AZS raportowano u dzieci w wieku od 6 do 18 miesięcy (25,6%). W pozostałych grupach wiekowych wyniosła ona: 21,0% u dzieci w wieku od 0 do 6 miesięcy, 23,2% – od 18 do 30 miesięcy i 19,9% – od 30 do 42 miesięcy (Wadonda-Kabondo 2003).

W międzynarodowym badaniu *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* przeprowadzonym w latach 1994-1995 oceniano występowanie chorób alergicznych w 56 krajach różnych regionów świata (155 ośrodków, w tym w 2 ośrodki w Polsce - w Krakowie i Poznaniu). Badaniu poddano 463 801 dzieci w wieku 13-14 lat (Beasley 1998).

Zgodnie z wynikami badania 12-miesięczna częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry różniła się pomiędzy poszczególnymi krajami i wynosiła od 0,3% do 20,5% (Beasley 1998). Częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry w poszczególnych krajach oszacowane w badaniu przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 1. Częstość występowania objawów AZS u dzieci w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC (Beasley 1998).



Na podstawie wyników badania ISAAC przeprowadzonego w latach 1994-1995 u 256 410 dzieci w wieku 6-7 lat i 458 623 dzieci w wieku 13-14 lat z 153 ośrodków wykazano, że zakres częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry wynosił od 2% w Iranie do >16% w Japonii i Szwecji u dzieci w wieku 6-7 lat oraz od <1% w Albanii do >17% w Nigerii u dzieci w wieku 13-14 lat. Większą częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry obserwowano w rejonie Australii i północnej Europy, natomiast mniejszą - w Europie centralnej i wschodniej oraz w Azji. Podobne wyniki obserwowano dla objawów ciężkiego atopowego zapalenia skóry (Williams 1999).

Na podstawie fazy III badania ISAAC przeprowadzonego w latach 2001-2002 wykazano, że zakres częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry wśród dzieci w wieku 6-7 lat wynosił od 0,9% (Indie) do 22,5% (Ekwador), natomiast wśród dzieci w wieku 13-14 lat - od 0,2% (Chiny) do 24,6% (Kolumbia). Objawy ciężkiego atopowego zapalenia skóry obserwowano u 0-4,9% dzieci w wieku 6-7 lat oraz u 0-5,8% dzieci w wieku 13-14 lat (Odhiambo 2009).

W Kolumbii częstość występowania AZS we wszystkich grupach wiekowych oszacowano na (wyniki w postaci mediany i rozstępu międzykwartylnego) 4,3% (0,4%-0,7%), w wieku 0-4 lat

1,65% (1,35%-2,02%), 5-12 lat 0,61% (0,48%-0,95%), 12-18 lat 0,43% (0,28%-0,59%), powyżej 18 lat 0,32% (0,26%-0,45%) (Hernandez 2022).

Przekrojowe, międzynarodowe badanie epidemiologiczne EPI-CARE wykazało, że punktowa częstość występowania AZS u dzieci w wieku od 6 miesięcy do <6 lat waha się od 3,3% do 18,7% na całym świecie i wynosi 10,2% w USA (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,0%/31,1%/7,0%), 16,1% w Wielkiej Brytanii (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,2%/29,7%/8,1%) i 7,1% w Niemcy (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 69,2%/21,5%/9,3%) – patrz tabela poniżej (Silverberg 2021). Przyjmując częstość występowania atopowego zapalenia skóry oraz odsetek chorych z ciężkim AZS dla pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat w oparciu o średnią z krajów europejskich uwzględnionych w badaniu EPI-CARE (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK) – odpowiednio 15,1% i 8,8% – całkowitą liczbę chorych w tej grupie wiekowej z atopowym zapaleniem skóry o dowolnym nasileniu można określić na około 303 409 a liczebność populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim AZS – na 26 639 dzieci (Silverberg 2021).

Tab. 2. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 mies. do <6 lat oraz ciężkość AZS oszacowane w badaniu EPI-CARE (Silverberg 2021).

Kraj (N*)	Punktowa częstość występowania (ang. <i>point prevalence</i>)	Łagodny AZS	Umiarkowany AZS	Ciężki AZS
Kanada (n=642/51)	16,3%	64,6%	29,6%	3,8%
USA (n=2806/147)	10,2%	62,0%	31,1%	7,0%
Meksyk (n=1516/120)	12,6%	66,1%	28,0%	5,1%
Argentyna (n=730/26)	7,8%	68,7%	27,1%	4,2%
Brazylia (n=1818/162)	17,2%	51,5%	44,3%	4,2%
Kolumbia (n=968/60)	10,3%	62,4%	32,8%	4,8%
Francja (n=1460/124)	18,1%	56,0%	33,0%	11,0%
Niemcy (n=835/32)	7,1%	69,2%	21,5%	9,3%
Włochy (n=1547/132)	15,3%	54,2%	34,3%	10,8%
Hiszpania (n=1067/105)	18,7%	61,1%	34,3%	4,7%
UK (n=1557/125)	16,1%	62,2%	29,7%	8,1%
Izrael (n=615/12)	3,3%	33,6%	41,6%	24,9%
Arabia Saudyjska (n=345/26)	11,3%	70,8%	25,6%	3,6%
Turcja (n=542/33)	9,6%	64,6%	32,3%	3,1%
Zjednoczone Emiraty Arabskie (n=359/25)	11,7%	71,9%	24,1%	4,0%
Rosja (n=2232/101)	6,4%	57,6%	37,5%	4,9%
Japonia (n=1671/158)	12,9%	74,2%	22,7%	3,1%
Tajwan (n=621/50)	10,9%	84,1%	11,7%	4,3%

EPI-CARE - ang. *the Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience*; * liczebność populacji, w której oceniono punktową częstość występowania/ liczebność populacji, w której oceniono ciężkość choroby.

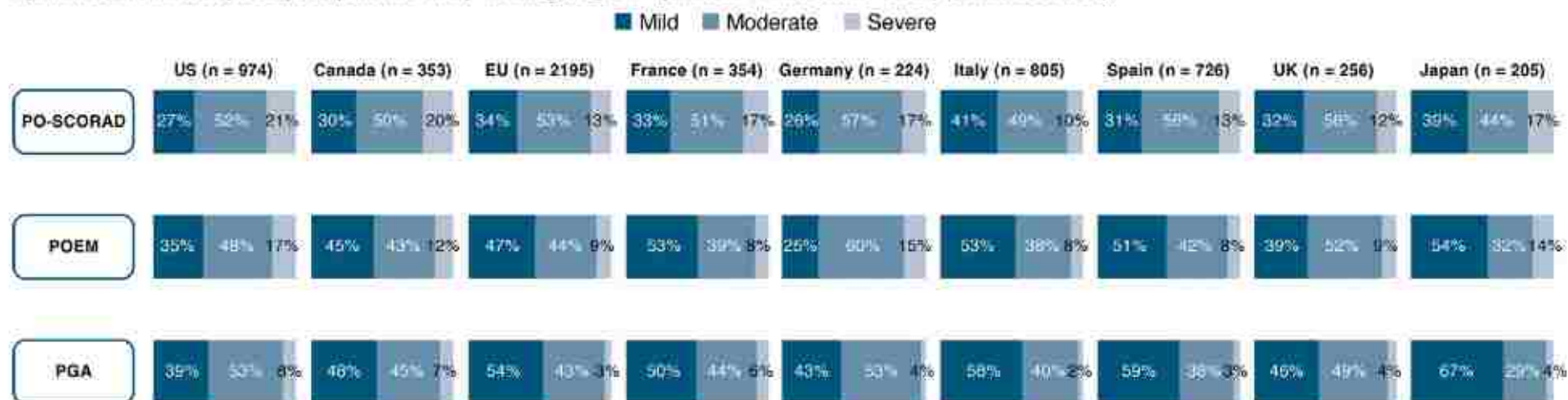
Nie zidentyfikowano danych dotyczących rocznej zapadalności na AZS specyficznie określonej w populacji Polski.

Dane dotyczące rocznej zapadalności określono na podstawie norweskiego rejestru dzieci <6 r.ż. Zapadalność wzrosła z 0,028 na osoborok w 2009 r. do 0,034 na osoborok w 2014 r. w grupie dzieci poniżej 6 roku życia. Dla dzieci w wieku poniżej 1 roku częstość występowania wzrosła z 0,052 na osoborok w 2009 r. do 0,073 na osoborok w 2014 r. (Mohn 2018).

Literaturowe dane dotyczące rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry 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% (Silny 2013).

Przeprowadzono badanie epidemiologiczne dotyczące dorosłych chorych z AZS w oparciu o ankietę internetową w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Japonii. Częstość występowania (ang. *point prevalence*) AZS dorosłych w ogólnej/leczonej populacji wyniosła 4,9%/3,9% w USA, 3,5%/2,6% w Kanadzie, 4,4%/3,5% w UE i 2,1%/1,5 % w Japonii. Częstość występowania była generalnie niższa dla mężczyzn w porównaniu z kobietami i zmniejszała się wraz z wiekiem. W poszczególnych krajach zaobserwowano zróżnicowanie regionalne. Ciężkość AZS zestawiono na poniższej ryc. w oparciu o różne skale oceny (w AZS brak jest zunifikowanego podziału ciężkości choroby przez co ocena częstości występowania poszczególnych stopni jest utrudniona). w EU postać umiarkowana występuje u 43%-53% a ciężka u 3%-13%. Odsetek chorych leczonych z powodu AZS wyniósł 79,4% w USA, 74,7% w Kanadzie, 73,4% w UE i 74,9% w Japonii (Barbarot 2018). W UK około 2% wszystkich przypadków AZS u dzieci ma ciężką postać choroby (Cork 2020).

Ryc. 2. Nasilenie atopowego zapalenia skóry według kraju w oparciu o różne skale oceny (Barbarot 2018).



PO-SCORAD – Patient-Oriented Scoring of Atopic Dermatitis; POEM – Patient-Orientated Eczema Measure; PGA – Patient Global Assessment.

Nie istnieją rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry w Polsce. Pierwsze badanie ankietowe mające na celu oszacowanie rozpowszechnienia chorób alergicznych w Polsce przeprowadzono w latach 90 XX. wieku. Wyniki badania potwierdziły, że alergia stanowi poważny problem epidemiologiczny (Sybilski 2015).

Większość polskich danych dotyczących rozpowszechnienia choroby pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. W poniższej tabeli przedstawiono rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych (Sybilski 2013, Sybilski 2015).

Tab. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.

Badanie	Miasto/region	Częstość występowania AZS u dzieci	Częstość występowania AZS u dorosłych
Stelmach 2006	Łódź	1,67%^	-
Małolepszy 2000, Liebhart 2014 (PMSEAD)	11 ośrodków w Polsce	4,7%^	1,6%
Kupryś-Lipińska 2009	Łódź	9,2%^	0,9%
Breborowicz 1995	Poznań	12,9%	-
Lis 2003	Kraków, Poznań	24,3%, 26,2%* 21,2%, 20,1%**	-
Pisiewicz 2002	Starachowice	15,8%***	-
Kamer 2013	Łódź	17,3%****	-
Sybilski 2015 (ECAP)	9 regionów z Polski	5,34-4,3%†	3,02%

^ u dzieci w wieku 5-18 lat; ^^ u dzieci w wieku 3-16 lat; ^^ u dzieci w wieku 3-18 lat; * u dzieci w wieku 6-7 lat w latach 2001-2002; ** u dzieci w wieku 13-14 lat w latach 2001-2002; *** w 1999 roku; **** u dzieci w wieku do 6 miesięcy; † dzieci w wieku 6-7 oraz 13-14 lat.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami badań częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci wynosi od 1,67% do 26,2%. Obserwowane różnice mogą wynikać z różnych ośrodków włączonych do badań oraz z różnic w metodyce (w tym różnic w analizowanej populacji) lub też formie raportowania stanów zapalnych skóry (np. w wywiadzie) (Sybilski 2015).

Zgodnie z wynikami badania ISAAC częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry kiedykolwiek w ośrodkach w Polsce w ciągu 7 lat oddzielających pierwszą i drugą fazę badania (lata 1994-1995 vs lata 2001-2002) wzrosła w grupie dzieci w wieku 6-7 lat z 15,1% do 24,3% w Krakowie i z 9,3% do 26,2% w Poznaniu. Podobny wzrost odnotowano u dzieci w wieku 13-14 lat: w Krakowie z 12,3% do 21,2%, w Poznaniu z 11,7% do 20,1%. W obu grupach wieku i w obu ośrodkach zwiększyła się liczba dzieci z ustalonym kiedykolwiek rozpoznaniem choroby: w grupie dzieci 6-7 letnich w Krakowie z 19,6% do 28,9%, w Poznaniu z 19,5% do 34,5%; w grupie dzieci 13-14-letnich: w Krakowie z 14,6% do 15,6%, w Poznaniu z 13,2% do 20,8% (Lis 2003).

Projekt Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań

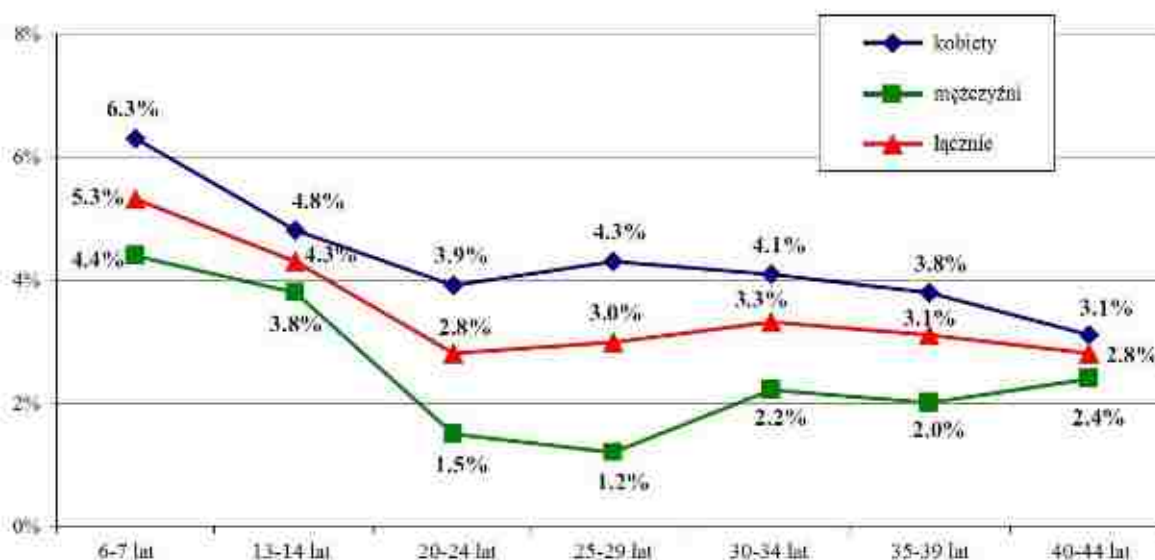
International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). Projekt ECAP w założeniu obejmuje populację dorosłych w wieku 20-44 lata (standard ECRHS) oraz dzieci 6-7 i 13-14 lat (standard ISAAC) zamieszkującą osiem spośród największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar o charakterze wiejskim. Celem badania było przeprowadzenie wywiadów ankietowych z grupą 22,5 tys. osób w celu określenia poziomu zachorowań na alergię i astmę. Założono, iż około 30% przebadanych kwestionariuszem ECAP powinno dodatkowo przejść uzupełniające badania medyczne prowadzone według opracowanego standardu rozpoznania alergii i astmy. Projekt zakładał dwa podstawowe etapy badań terenowych:

- etap I: badanie kwestionariuszowe (łącznie 22,5 tys. respondentów);
- etap II: uzupełniające badanie medyczne (30% przebadanych kwestionariuszem ECAP).

Zgodnie z założeniami badanie nie ma charakteru reprezentatywnego w skali całego kraju, gdyż projekt dotyczy głównie aglomeracji miejskich (ECAP).

W badaniu ECAP wykazano, że częstość występowania atopowego zapalenia skóry w badanej populacji (18 617 poprawnie wypełnionych kwestionariuszy) wynosi u 3,9% (5,3% u dzieci w wieku 6-7 lat, 4,3% u dzieci w wieku 13-14 lat i 3,0% u dorosłych). Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na poniższym wykresie (Sybilski 2015).

Ryc. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).



Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wieloośrodkowe badanie objęło 16 238 osób i zostało przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999 (reprezentatywna grupa dorosłych i dzieci; zakres od 3 do 80 lat). Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci do 16 r.ż. oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę

chorych z AZS można oszacować na ok. 800 tys. - ok. 300 tys. dzieci poniżej 18 r.ż. i ok. 500 tys. dorosłych.

Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej częstość występowania AZS w Polsce wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim, a rozpowszechnienie AZS wśród dzieci wynosi 4,7-9,2%, a wśród osób dorosłych 0,9-1,4%, (Nowicki 2019a). Przyjmując średnie wartości częstości wskazane w stanowisku ekspertów liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 860 tys. - ok. 500 tys. dzieci poniżej 18 r.ż. i ok. 360 tys. dorosłych.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania epidemiologicznego opublikowanego w Polsce (Economedica 2020), którego celem było oszacowanie całkowitej populacji chorych z AZS w Polsce oraz charakterystyka populacji pacjentów leczonych z powodu atopowego zapalenia skóry o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wśród pacjentów aktywnie korzystających z ambulatoryjnej opieki lekarzy dermatologów), oceniono, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry wśród dorosłych w Polsce wynosi 2,24%, co, uwzględniając populację Polski, można oszacować na ok. 700 tys. (705 718) chorych. Z tego 178 234 dorosłych pacjentów (0,6%) aktywnie korzystało z ambulatoryjnej opieki lekarzy dermatologów (w ciągu ostatnich 12 miesięcy zarejestrowano u nich umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie choroby): 10% (18 560) miało postać łagodną AZS, 64% (113 264) umiarkowaną i 26% (46 410) ciężką – patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r. (Economedica 2020, APD do Zlecenia nr 24/2022).

Populacja pacjentów włączonych do badania		Udział w badanej populacji (%)	Udział w ogólnopolskiej populacji dorosłych* (%)	Ludność: projekcja na poziom ogólnopolski (n)	Populacja nieważona ustalona w badaniu (n)
Dorośli pacjenci z ciężkimi lub umiarkowanymi objawami AZS w ciągu ostatnich 12 miesięcy		100%	0,6%	178 234	700
Postać choroby według lekarzy**	łagodna	10%	0,06%	18 560	70
	umiarkowana	64%	0,36%	113 264	366
	ciężka	26%	0,15%	46 410	264

* na podstawie danych GUS z 2016 roku: 31 537 200; ** dorośli pacjenci pozostający pod specjalistyczną opieką lekarzy dermato-wenerologów.

Ankietowani przez Agencję w ramach Zlecenia nr 139/2022 (Analiza Weryfikacyjna dla tralokinumabu w AZS; AOTMiT BIP) eksperci wskazują, że dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry może być obecnie w Polsce od 160 tys. do około miliona chorych a relacja między umiarkowaną a ciężką postacią ma się mniej więcej jak 2,5 do 1.

Wg danych finansowych NFZ, w 2017 r. roczny wskaźnik rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry w populacji polskiej wyniósł 32,5 na 10 000 mieszkańców (34,7/10 000 dla kobiet i 30,1/10 000 dla mężczyzn). Największe rozpowszechnienie zaobserwowano w najmłodszych grupach wiekowych (300/10 000 u dzieci w wieku do 4 lat i 141/10 000 u dzieci w wieku 5-9 lat), w wieku powyżej 85 lat 4/10 000. Łączne zarejestrowane przez płatnika

publicznego występowanie atopowego zapalenia skóry wyniosło 0,32% (32/10 000) w polskiej populacji. Autorzy wskazują, że szacowana wartość jest znacznie poniżej wszystkich wartości raportowanych w badaniach epidemiologicznych, a niedoszacowanie może wynikać z ograniczeń danych finansowych oraz braku kontroli choroby w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych (Raciborski 2019).

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę osób dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry według danych NFZ przytoczonych w ramach Analiz Weryfikacyjnych (AWA) dla leku dupilumab i baricytynib. W kolejnych tabelach przedstawiono liczebność populacji chorych w wieku 12-17 lat oraz w wieku 6-11 lat wg danych NFZ przytoczonych w ramach Analiz Weryfikacyjnych (AWA) dla leku dupilumab.

Tab. 5. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020 i AWA do Zlecenia nr 24/2022).

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019**
L20*	219 330	253 810	231 515	212 208	198 295	116 302

* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + ICD-10: L20.0 + ICD10: L20.8 + ICD10: L20.9; ** dane z połowy roku (okres styczeń - czerwiec 2019 r.),

Tab. 6. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*

Rozpoznanie	2018	2019	2020
L20	31 241	31 397	27 367

* * Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, prof. Ireny Waleckiej-Herniczek oraz prof. Romana Nowickiego, obecna liczba chorych na AZS w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w Polsce wynosi ok. 100 000 chorych, z czego umiarkowana i ciężka postać występuje odpowiednio u ok. 10 000 i 3 000 chorych. Eksperti wskazują także, że wnioskowana technologia będzie stosowana u 1% chorych z umiarkowanym AZS i u 3% chorych z ciężkim AZS.

Tab. 7. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (6-11 r.ż.) z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 (Inne postacie atopowego zapalenia skóry) oraz L20.9 (Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 29/2022).*

	2018	2019	2020	2021 I połowa
Pacjenci korzystający ze świadczeń refundowanych przez NFZ	19 768	19 410	17 201	13 884
Pacjenci hospitalizowani w ramach JGP J39	102	218	181	148

JGP J39 - Jednorodna Grupa Pacjentów: Duże choroby dermatologiczne (z uwagi na fakt, że w ramach grupy J39 rozliczane są świadczenia u pacjentów z różnymi rozpoznaniem, nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry); * wg eksperta prof. dr hab. Joann Narbutt w pierwszych dwóch latach refundacji dupilumabu w programie lekowym leczenia ciężkiego AZS w populacji dzieci w wieku 6-11 lat szacowana grupa chorych powinna wynosić około 150-200 pacjentów (nie ma dostępnych bardzo dokładnych danych epidemiologicznych w tej grupie chorych).

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

Upacytynib wnioskowany był w osób w wieku od 12 r.ż. chorych na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16), którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy (i spełniają jedno z następujących kryteriów: niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną), zostali zdyskwalifikowani z fototerapii albo innej terapii systemowej, w tym do leczenia azatiopryną metotreksatem i mykofenolanem mofetylu oraz stwierdzono u nich niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej (kryteria spełnione łącznie); AWB do Zlecenia nr 11/2022).

Określenie liczebności populacji w AWA Rinvoq przeprowadzono w kilku podejściach (AWA do Zlecenia nr 11/2022):

- Podejściem najmniej wiarygodnym (aczkolwiek wskazanym przez wnioskodawcę) było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L20. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski.
- 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.
- Trzecim podejściem jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry w stadium umiarkowanym lub ciężkim. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie LEK zadano kryteria dla kodów EAN wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2019 r. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji.

W populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS z trzeciego podejścia w 2020 roku 18% pacjentów było poniżej 12 roku życia, 7% w przedziale 12-18, 75% stanowili pacjenci dorośli. Kobiety średnio miały 40 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 35 lat. Odsetek kobiet wyniósł 58,98%. W latach 2014-2020 odnotowano 6 790 zgonów w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Średni wiek pacjenta, który zmarł w trakcie prowadzonej obserwacji po leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS wynosił około 72 lat, przez co nie można jednoznacznie powiązać AZS jako przyczyny zgonu. Od rozpoznania pacjenta do zgonu średnio upływało około 2,5 roku, a diagnoza L20 została postawiona pacjentowi średnio więcej niż trzykrotnie (AWA do Zlecenia nr 11/2022).

W kolejnych tabelach przedstawiono oszacowania wielkości populacji dla upacytynibu (populacja uwzględniająca chorych ≥ 12 r.ż. z umiarkowanym lub ciężkim AZS) oraz baricytynibu (wnioskowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego [zaczernione]) według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych przedstawione odpowiednio w AWA do Zlecenia nr 11/20222 i AWA do Zlecenia nr 24/20222.

Tab. 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ - oszacowania analityków Agencji (AOTMIT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022 i AWA do Zlecenia nr 11/2022).

Populacja**	Liczba niepowtarzających się pacjentów (współczynnik chorobowości)							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20	436 157 (1 133,51)	457 380 (1 189,94)	415 146 (1 080,18)	382 419 (955,01)	352 209 (916,94)	335 307 (873,59)	270 794 (707,68)	176 193
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem	117 368 (305,02)	132 475 (344,65)	122 273 (318,15)	113 348 (294,92)	102 762 (267,53)	98 283 (256,06)	83 390 (217,93)	53 019
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie***, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego	19 499 (50,67)	20 644 (53,71)	19 948 (51,90)	21 080 (54,85)	21 191 (55,17)	21 534 (56,10)	18 373 (48,02)	20 644

* dane z połowy roku (okres styczeń - czerwiec 2021 r.); ** pierwsze (tj. na górze) podejście Agencja uznała za najmniej wiarygodne, drugie (tj. środkowe) za bardziej wiarygodne a trzecie (tj. na dole) za najbardziej wiarygodne (patrz AOTMIT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022); *** 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) (AOTMIT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).

Tab. 9. Liczebność populacji dla upacytynibu według ankietowanych ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).

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

Tab. 10. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji dla baricytynibu według opinii ekspertów klinicznych (AOTMIT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022).

Populacja*		dr hab. n. med. Danuta Nowicka**	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek***	Prof. dr hab. Joanna Narbutt [†]
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	obecna liczba chorych w Polsce	„40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„OK 140 tys. chorych dorosłych z ciężkim do umiarkowanego AZS.”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021 ^{††} , rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 400-450 II rok 400-450”	„I rok 400 II rok 400”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym.	obecna liczba chorych w Polsce	„100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„100 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 250 II rok 250”	„I rok 250 II rok 250”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu ciężkim.	obecna liczba chorych w Polsce	„40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS”	„40 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	

Populacja*		dr hab. n. med. Danuta Nowicka**	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek***	Prof. dr hab. Joanna Narbutt [#]
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 150-200 II rok 150-200”	„I rok 150 II rok 150”	I rok - 30 II rok - łącznie 80-100

* ostatni wiersz oszacowania zaczerniony; ** Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu; *** Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie; [#] Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ^{##} Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W.: Atopowe zapalenie skóry w Polsce – Raport, Marzec 2021, <https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf>.

Określenie liczebności populacji w AWA Adtralza również przeprowadzono w trzech podejściach (AWA do Zlecenia nr 139/2022) patrz tabele poniżej:

- Metoda I: 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.
- Metoda II: 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 III: 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).

Wnioski z Metody III:

Średni udział kobiet w populacji pacjentów identyfikowanych z wykorzystaniem Metody III nie zmieniał się na przestrzeni analizowanego okresu. Około 62% stanowiły kobiety, nie wykazano dla żadnego z analizowanych lat sprawozdawczych żeby udział ten wykazywał tendencję do zmian.

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. Oszacowane odchylenie standardowe pozostawało na zbliżonym poziomie zarówno w przypadku wieku kobiet jak i mężczyzn przez wszystkie lata sprawozdawcze.

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

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry może być nawet powyżej 2 mln pacjentów, w tym około 421 228 pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką zgodnie z Metodą III.

Tab. 11. Łączna liczba pacjentów: z rozpoznaniem L20 (Metoda I), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem (Metoda II), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III) (AWA do Zlecenia nr 139/2022; AOTMiT BIP).

Rok	Metoda I			Metoda II			Metoda III		
	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.
2014	495 037	-	1 286,53	164 464	-	427,42	60 681	-	157,70
2015	526 954	+6,45%	1 370,95	191 812	+16,63%	499,03	66 572	+9,71%	173,20
2016	488 875	-7,23%	1 272,00	187 644	-2,17%	488,24	71 514	+7,42%	186,07
2017	459 947	-5,92%	1 196,73	180 702	-3,70%	470,17	78 643	+9,97%	204,62
2018	428 154	-6,91%	1 114,66	168 084	-6,98%	437,59	83 787	+6,54%	218,13
2019	417 837	-2,41%	1 088,61	161 313	-4,03%	420,28	90 193	+7,65%	234,98
2020	349 571	-16,34%	913,55	140 701	-12,78%	367,70	82 104	-8,97%	214,57
2021	365 266	+4,49%	963,57	142 179	+1,05%	375,07	96 920	+18,05%	255,67
2022*	242 359	+0,49%**	-	85 355	-12,82%**	-	99 190	+2,34%	262,64

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca (z wyjątkiem metody III - baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2022 roku); ** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza (z wyjątkiem metody III jw.); dynamika - oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1); wsp. epid. - oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS.

Z kolei w Raporcie AZS z 2022 r., w którym poruszono kwestię nieoptymalnego umiejscowienia terapii dupilumabem w ramach programu lekowego, którego wynikiem jest zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, a tym samym ograniczeniem dostępu do tej terapii dla wielu chorych (Raport AZS 2022), oszacowano wielkość populacji docelowej w przypadku wprowadzenia proponowanych w Raporcie AZS zmian w programie lekowym leczenia AZS. Zgodnie z raportem: „Terapia lekami biologicznymi i małymi cząsteczkami powinna być finansowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, tj. wszystkich chorych, dla których dostępne są dowody kliniczne”.

W szacunkach uwzględniono (Raport AZS 2022):

- liczbę dorosłych chorych na AZS w Polsce (ok. 706 tys., 2,24% Polaków; Economedica 2020),
- liczbę chorych z zaostrzeniami choroby i zgłaszających się w związku z tym po pomoc do lekarza (ok. 84,5-178 tys. chorych; Economedica 2020, AWA do Zlecenia nr 59/2020, AWA do Zlecenia nr 85/2021, Chiesa Fuxench 2019, Barbarot 2018, DATOP),
- odsetek chorych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby (odpowiednio 64% i 26%; Economedica 2020),
- liczbę chorych rozpoczynających leczenie farmakologiczne (45-87 tys.; DATOP; chorzy w pierwszej kolejności rozpoczynają leczenie przy pomocy miejscowych lub krótkookresowo [ze względów bezpieczeństwa] doustnych kortykosteroidów; blisko 12 tys. otrzymuje cyklosporynę; Economedica 2020)
- i liczbę chorych wymagających bardziej zaawansowanego leczenia (ok. 15-30 tys.; Economedica 2020)
- oraz odsetek chorych, którzy będą kwalifikować się do leczenia w programie lekowym dla AZS w wyniku ograniczeń systemowych (ok. 6-7% z 15-30 tys.; analogicznie jak w łuszczycy).

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że do programu lekowego w obecnym kształcie (kwalifikacja wyłącznie chorych z nasileniem ciężkim choroby i przy przeciwwskazaniach do zastosowania cyklosporyny) do leczenia może zostać zakwalifikowanych docelowo między 250 a 500 chorych. Rozszerzenie tego programu o chorych z postacią umiarkowaną, bez jednoczesnego zniesienia zapisów o przeciwwskazaniu do zastosowania cyklosporyny jedynie nieznacznie mogłoby zwiększyć tę populację. Wynika to z faktu, że niewielu chorych z postacią umiarkowaną stosuje dziś leczenie cyklosporyną, ponieważ jest to niezgodne z wytycznymi (Nowicki 2019b, Raport AZS 2022).

Zniesienie zapisów związanych z koniecznością zastosowania cyklosporyny prawdopodobnie skutkowałoby ponad dwukrotnym zwiększeniem populacji dorosłych chorych kwalifikowanych do programu, a więc populacja ta wzrosłaby do 500 - 1 000 chorych. W przypadku dodatkowego rozszerzenia programu lekowego o postać umiarkowaną liczebność ta mogłaby wzrosnąć do 1 050 - 1 770 chorych (wartość maksymalna; Raport AZS 2022).

W przypadku włączenia populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat do programu lekowego w pierwszych latach jego funkcjonowania do leczenia innowacyjnymi lekami zakwalifikowanych zostałoby prawdopodobnie około 110 - 400 dzieci z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim. W szacunkach tych wykorzystano częstość występowania AZS wśród dzieci (4,7%-9,2%; Nowicki 2019a), liczbę dzieci w wieku 12-17 lat chorych na AZS

znajdujących się pod opieką lekarską (7-25 tys. dzieci; AWA do Zlecenia nr 85/2021, Chiesa Fuxench 2019, Barbarot 2018, DATOP), liczbę dzieci stosujących farmakoterapię przy zaostrzeniu (4,1-15,2 tys. dzieci) oraz z brakiem zadowalających efektów leczenia (1,2-4,5 tys. dzieci) i odsetek chorych, którzy będą kwalifikować się do leczenia w programie lekowym dla AZS w wyniku ograniczeń systemowych (analogicznie jak poprzednio, tj. w luszczycy; Raport AZS 2022).

Tab. 12. Warianty oszacowania liczebności populacji chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia w programie lekowym (PL; Raport AZS 2022).

Wariant kryteriów kwalifikacji do PL	Oszacowanie liczebności populacji
Populacja dorosłych chorych z ciężkim AZS i przeciwwskazaniami do zastosowania cyklosporyny (tj. obecnie)	250-500
Populacja dorosłych chorych z ciężkim AZS	500 - 1 000
Populacja dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS	1 050 - 1 770
Populacja dzieci od 12 r.ż. i dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS*	1 200 - 2 100*

* obecnie dupilumab zarejestrowany jest również u dzieci w wieku ≥ 6 r.ż., co nie zostało uwzględnione w powyższych szacunkach.

Udowodnionymi czynnikami ryzyka warunkującymi wzrost częstości występowania AZS są: środowisko miejskie, wyższy poziom ekonomiczny i edukacji rodziny, warunki mieszkaniowe (widoczne oznaki pleśni w mieszkaniu, mniejsza liczba domowników), palenie tytoniu. Wiele badań stwierdza znamienne częstsze występowanie AZS u kobiet oraz dziewcząt po 6 roku życia. Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka jest również obecność objawów AZS w rodzinie. Zwłaszcza AZS u matki ma znaczący wpływ na częstsze pojawianie się choroby u dziecka. Ostatnio, potwierdzono mutację genu filagryny jako czynnika modyfikującego przebieg choroby i związanego ze wzrostem jej występowania (Sybilski 2013).

Oceniając udział czynników środowiskowych w występowaniu deklarowanego AZS w populacji polskiej potwierdzono negatywny wpływ: atopii w rodzinie (zwłaszcza u matki OR=2,07), wyższego wykształcenia (OR=1,62), wyższego poziomu ekonomicznego rodziny (OR=1,35) oraz widocznych oznak wilgoci w mieszkaniu (OR=1,39). Stwierdzono również częstsze występowanie deklarowanego AZS u dziewcząt i kobiet (średnio 4,61% vs 3,08%) (Sybilski 2013).

Dane na temat liczby chorych z AZS objętych programem lekowym, zgodnie z Uchwałą Rady NFZ Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., zebrano w poniższej tabeli (w 2021 r. żaden chory nie był leczony w ramach programu lekowego leczenia AZS w związku z uchwaleniem programu pod koniec 2021 r. i potrzebą czasu na jego wdrożenie; Uchwały Rady NFZ).

Tab. 13. Populacja objęta programem leczenia AZS w Polsce wg Uchwał Rady NFZ.*

Produkt rozliczeniowy - nazwa	Liczba rozliczonych jednostek	Liczba osób objętych programem
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	240	104
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 116	269
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY	100	310
DUPILUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG	872 640	329
UPADACITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4 200	13

* dotyczy 2022 roku.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampulko-strzykawki po 200 mg i 2 ampulko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W programie tym (w osobnych grupach limitowych) refundowane są również: upadacytynib (u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej) i baricytynib (u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej).

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego programu lekowego dla dupilumabu skierowanego do osób z ciężką postacią AZS w wieku 6 lat i więcej o chorych młodszych, w wieku 6 miesięcy do 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Informacje dotyczące substancji aktualnie refundowanych w Polsce we wskazaniu atopowego zapalenia skóry oraz poziom finansowania poszczególnych preparatów przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████ Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego (dopuszczono również badania dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS, jeśli dodatkowo wydzielono wyniki dla postaci ciężkiej a w przypadku braku takich badań po prostu dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS).

Interwencja (I):

- dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (200 mg co 4 tygodnie [Q4W] u dzieci z masą ciała ≥ 5 kg do <15 kg i 300 mg Q4W u dzieci z masą ciała ≥ 15 kg do <30 kg; podawane we wstrzyknięciach podskórnych; DUPI ChPL) + kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego (tj. w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym [BSC] - emolientami i/lub miejscowymi sterydami).

Komparator (C):

- obserwacja (placebo) / leczenie wspomagające (np. miejscowe kortykosteroidy, emolienty analogicznie jak w przypadku DUPI).

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skal, m.in.:
 - EASI;
 - SCORAD;
 - IGA;
 - POEM;
 - NRS;
 - powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;
- jakość życia;

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,

Rodzaj badań:

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych (niezależnie od obecności czy rodzaju komparatora czy stosowaniu z emolientami i/lub miejscowymi sterydami).

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem,
- badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych;
- populacja azjatycka lub krajów Afryki,
- włączenie jednej publikacji pełnotekstowej z danego badania nie oznacza, że włączone zostaną wszystkie pozostałe publikacje z tego badania lub abstrakty konferencyjne, jeśli spełniły kryteria wykluczenia.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 13.09.2023 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 13.09.2023 r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 13.09.2023 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 13.09.2023 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 12.09.2023 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 13.09.2023 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania dupilumabu zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 13.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	atopic dermatitis [MH]	24 790
#2	Atopic	51 004
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	146 221
#4	#2 AND #3	37 211
#5	Disseminated	189 800
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	1 820
#7	#5 AND #6	49
#8	#1 OR #4 OR #7	37 234
#9	dupilumab [NM]	1 365
#10	dupilumab	2 578
#11	SAR231893	2 578
#12	Dupixent	2 583
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 583
#14	#8 AND #13	1 483
#15	child [MH]	2 160 854
#16	infant [MH]	1 255 403
#17	child [TIAB] OR children [TIAB] OR infant [TIAB] OR infants [TIAB]	1 825 608
#18	pediatric population OR paediatric population	174 466
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	3 287 681
#20	#14 AND #19	232

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 13.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'atopic dermatitis'/exp	58 071
#2	Atopic	86 977
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	212 340
#4	#2 AND #3	66 852
#5	Disseminated	117 815
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	3 666
#7	#5 AND #6	76
#8	#1 OR #4 OR #7	67 121
#9	'dupilumab'/exp	6 173
#10	dupilumab	6 441
#11	SAR231893	12
#12	Dupixent	215
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	6 452

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#14	#8 AND #13	3 496
#15	'child'/exp	3 383 234
#16	'infant'/exp	1 293 342
#17	child OR children OR infant OR infants	4 364 504
#18	pediatric AND population	168 873
#19	paediatric AND population	45 394
#20	15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 698 985
#21	#14 AND #20	861
#22	#21 AND [embase]/lim	839

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 13.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2 366
#2	Atopic	8 091
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	13 034
#4	#2 AND #3	6 401
#5	Disseminated	4 968
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	167
#7	#5 AND #6	4
#8	#1 OR #4 OR #7	6 401
#9	dupilumab	1 008
#10	SAR231893	64
#11	Dupixent	29
#12	#9 OR #10 OR #11	1 021
#13	#8 AND #12	565
#14	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	78 477
#15	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	41 997
#16	child OR children OR infant OR infants	228 746
#17	pediatric population	8 873
#18	paediatric population	8 867
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	229 876
#20	#13 AND #19	180
	#20 in Cochrane Reviews	6/7 (1)
	#20 in Cochrane Protocols	3/3
	#20 in Clinical Trials	144/170 (26)

Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 13.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dupilumab	1/1

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.1, 14.2, 14.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.

W aneksie 14.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci median czasu do wystąpienia zdarzenia i odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu.

W ramach przeprowadzonej analizy jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Wyniki przedstawiono w postaci wykresów typu *forest plot*. Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. W związku z tym, że w badaniu klinicznym nie podano parametrów OR ani NNT/NNH, dla parametrów dychotomicznych przeprowadzono własne obliczenia statystyczne w programie RevMan wersja 5.3.5. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365).

W przypadku parametrów ciągłych wyniki przedstawiano w postaci średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*) z 95% przedziałem ufności. W związku z tym, że dostępne są one w badaniu (publikacji pełnotekstowej, raporcie EMA albo raporcie CVD Wnioskodawcy), nie przeprowadzono własnych obliczeń (w związku z tym dla parametrów ciągłych nie przedstawiono wykresów typu *forest plot*) uznając obliczenia wykonane w badaniu za dokładniejsze.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania dupilumabu u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (dopuszczono również badania dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS).

Przeгляд dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13.09.2023 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji omawiających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Brak badań wtórnych przeprowadzonych we wnioskowanej populacji może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu w analizowanym wskazaniu (EMA 15.03.2023, FDA 07.06.2022).

Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Spis badań wyłączonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w Aneksie 14.5.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, w porównaniu z placebo / najlepszym leczeniem wspomagającym (tj. stosowaniem jedynie leczenia miejscowego). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia patrz rozdz. 3.1.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dupilumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (odpowiednio patrz rozdz. 8 i 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 94 prace (pełne teksty i abstrakty; oraz dodatkowo 1 raport odnaleziony na stronie EMA a także raport *Core Value Dossier* [CVD] udostępniony przez Wnioskodawcę), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Na podstawie przeglądu pełnych tekstów publikacji odrzucono 58 prac. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 1).

Do dnia 13.09.2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (3 publikacje pełnotekstowe, 33 abstraktów konferencyjnych, 1 raport EMA, 1 raport wewnętrzny Wnioskodawcy) oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego (wyniki w podgrupie z ciężką postacią choroby dostępne w raporcie EMA i danych wewnętrznych Wnioskodawcy – raport CVD; badania LIBERY AD PRESCHOOL part B - dla uproszczenia nazywane w raporcie LIBERY AD PRESCHOOL).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Dodatkowo w analizie opisano długofalową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w AZS w ramach otwartej przedłużonej fazy badań klinicznych (ang. *open-label extension*, OLE; dostępne wyniki dotyczą starszych chorych niż analizowane w niniejszym raporcie), która nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 7).

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B - dla uproszczenia nazywane w raporcie LIBERTY AD PRESCHOOL).

Badanie LIBERTY AD PRESCHOOL (part B) to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami z placebo w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami, w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego (IGA 3 lub 4; wyniki w podgrupie z ciężką postacią choroby dostępne w raporcie EMA i danych wewnętrznych Wnioskodawcy - raport CVD) niedostatecznie kontrolowanym przez miejscowe kortykosteroidy (dokładniej przez kurs miejscowych kortykosteroidów stosowanych przez 28 dni w ciągu ostatnich 6 miesięcy).

Ponadto liczba pacjentów z umiarkowanym AZS (IGA=3) została ograniczona do około 40 w celu spełnienia wymogów regulacyjnych Unii Europejskiej (UE) (zgodnie ze zobowiązaniem zawartym w zatwierdzonym planie badań pediatrycznych) dotyczących włączenia około 120 pacjentów z ciężkim AZS (IGA=4). Ostatecznie w badaniu ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby.

Badanie fazy III (tj. część B badania LIBERTY AD PRESCHOOL) obejmowało okres przesiewowy trwający do 56 dni (w tym 2 tygodnie standaryzacji miejscowych kortykosteroidów), 16-tygodniowy okres leczenia oraz 12-tygodniowy okres obserwacji dla pacjentów, którzy nie zostali włączeni następnie do badania OLE (NCT02612454).

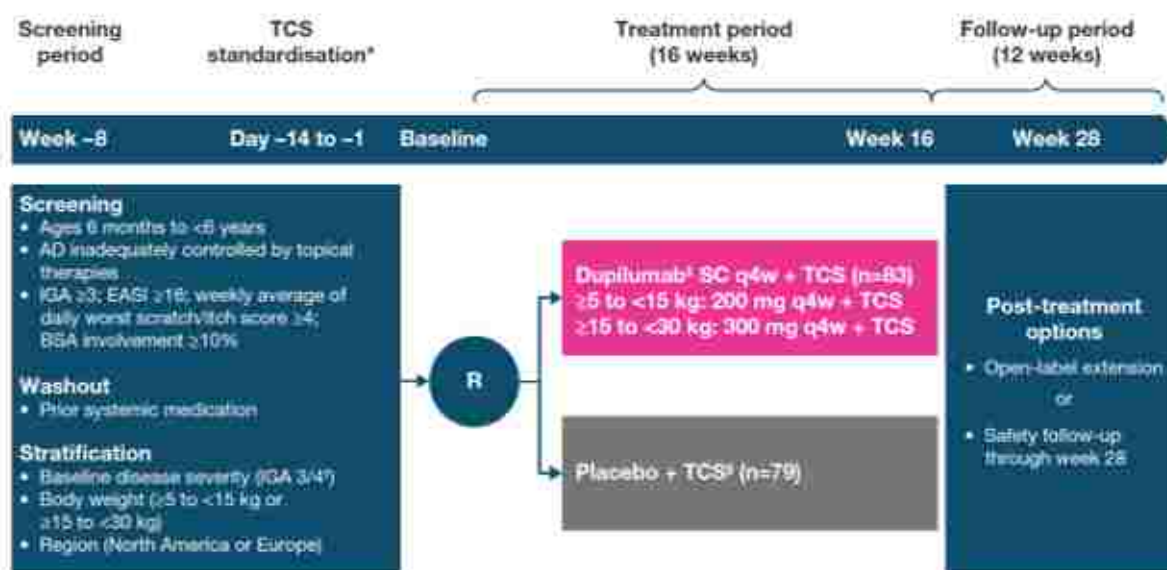
Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej dupilumab lub dopasowane placebo. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą centralnego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi, stratyfikowanego według:

- wyjściowego nasilenia choroby (IGA 3 vs 4),
- wyjściowej masy ciała (≥ 5 kg do < 15 kg vs ≥ 15 kg do < 30 kg)
- oraz regionu (Ameryka Północna vs Europa).

Ta sekwencja została wygenerowana przez biostatystyka, który nie odgrywał żadnej dalszej roli w badaniu. Zestawy leków do badań zakodowane za pomocą systemu numeracji leków zostały użyte do zamaskowania przydziału leczenia. Listy łączące kody z numerami serii produktów nie były dostępne dla osób zaangażowanych w prowadzenie badania. Uczestnicy, osoby podające leki, osoby oceniające wyniki i analizujące dane zostały zamaskowane w odniesieniu do przypisania do grupy.

Pacjenci otrzymywali dupilumab podskórnie (200 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 5 kg do < 15 kg lub 300 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 15 kg do < 30 kg) albo placebo co 4 tygodnie podczas 16-tygodniowego okresu leczenia.

Tab. 18. Projekt badania LIBERTY AD PRESCHOOL (NCT03346434).



- POEM - badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*); SCORAD - skala punktacji (oceny nasilenia) atopowego zapalenia skóry (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*); TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); q4w - co 4 tygodnie; R - randomizacja; SC - podskórnie (ang. *subcutaneous*); TCS - miejscowy kortykosteroid (ang. *topical corticosteroid*); * począwszy od dnia -14 wszyscy pacjenci mieli rozpocząć standardowy schemat leczenia mGKS (TCS) o niskiej sile działania (1% octan hydrokortyzonu w kremie); † liczbę pacjentów z IGA 3 ograniczono do 40; ‡ brak dawki wysycającej; dawki zależne od masy ciała przypisane do wyjściowej masy ciała na czas trwania badania; § placebo zostało dopasowane na podstawie wyjściowej kategorii wagowej.

Od dnia -14 do końca okresu leczenia pacjenci otrzymywali standaryzowany schemat miejscowych kortykosteroidów o małej sile działania raz dziennie (1% octan hydrokortyzonu w kremie). Gdy pacjent uzyskał wynik IGA równy 2 lub mniej, miejscowe stosowanie kortykosteroidów zmniejszono do trzech razy w tygodniu, a przy wyniku IGA równym 0 zaprzestawano stosowania miejscowych kortykosteroidów.

Stosowanie kremu nawilżającego było wymagane dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni przed randomizacją i przez cały okres badania.

Ogólnoustrojowe leczenie immunomodulujące (np. cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna), miejscowe kortykosteroidy o średniej lub większej sile działania, kryzaborol i miejscowe inhibitory kalcyneuryny były zabronione, ale można je było stosować jako terapię ratunkową w przypadku pogorszenia choroby według uznania badacza po dniu 14. Jeśli lek ratunkowy był stosowany miejscowo, pacjenci mogli kontynuować przydzielone badane leczenie; jeśli miało charakter ogólnoustrojowy, podawanie badanego leku zostawało trwale przerwane.

Żywe szczepionki były zabronione w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową lub w trakcie badania.

Między 30 czerwca 2020 r. a 12 lutego 2021 r. przebadano 197 pacjentów, z których 162 zostało losowo przydzielonych do odpowiedniej grupy badanej. 51 pacjentów należało do kategorii o masie ciała od 5 kg do mniej niż 15 kg, a 111 pacjentów należało do kategorii o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg. Jeden pacjent w grupie placebo był randomizowany, ale nie

otrzymał leczenia z powodu błędu randomizacji; ten pacjent został włączony do analiz skuteczności (zastosowano przypisanie przy użyciu imputacji wielokrotnej).

Główne analizy skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji (ang. *full analysis set*, FAS), tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów na podstawie przydzielonego losowo leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS), tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymywali jakikolwiek badany lek, zgodnie z leczeniem. Jeśli pacjent został losowo przydzielony i nie otrzymał żadnego badanego leczenia, nie został włączony do analizy bezpieczeństwa.

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
LIBERTY AD PRESCHOOL part B	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	31 ośrodków w Europie (Polska, Niemcy, UK) i Ameryce Północnej (USA)	162	faza przesiewowa do 56 dni faza leczenia 16-tyg. faza obserwacji 12-tyg. (dotyczy pacjentów, nie biorących udziału w otwartej przedłużonej fazie badania) pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do leczenia dupilumabem w dawce 200 lub 300 mg Q4W lub placebo	pacjenci w wieku 6 mies.-<6 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> podskórny dupilumab Q4W 200 mg u chorych z mc. ≥ 5 kg do <15 kg i 300 mg u chorych z mc. ≥ 15 kg do <30 kg + mGKS, N=83, podskórne placebo + mGKS, N=79.

Tab. 20. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
LIBERTY AD PRESCHOOL	Tak*	Opisane	Badanie sponsorowane przez Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Tak**	H: superiority**	Tak

* Dostępny w ramach załącznika (od str. 45) do głównej publikacji do badania; ** Jeden pacjent z grupy otrzymującej placebo i miejscowe kortykosteroidy został wykluczony z zestawu analizy bezpieczeństwa, ponieważ został losowo przydzielony przez pomyłkę i nie otrzymał badanego leku; ** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03346434?term=dupilumab&recrs=e&draw=3&rank=25>.

4.2.2 Ocena jakości badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad).

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 21. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
LIBERTY AD PRESCHOOL	2*	2	1	5	IIA

* centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej.

Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane badanie LIBERTY AD PRESCHOOL (Part B) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej domenie.

Tab. 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Ryzyko oceniono jako	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Listy łączące kody z numerami serii produktów nie były dostępne dla osób zaangażowanych w prowadzenie badania. Uczestnicy, osoby podające leki, osoby oceniające wyniki i analizujące dane zostały zamaskowane w odniesieniu do przypisania do grupy.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.*
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

* wyniki dostępne nawet dla parametrów farmakokinetycznych (dotyczących eozynofili, biomarkerów i stężenia funkcjonalne DUPI; w załączniku do głównej publikacji z badania).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy. Liczba pacjentów z umiarkowanym AZS (IGA=3) została ograniczona do około 40 w celu spełnienia wymogów regulacyjnych Unii Europejskiej (UE) (zgodnie ze zobowiązaniem zawartym w zatwierdzonym planie badań pediatrycznych) dotyczących włączenia około 120 pacjentów z ciężkim AZS (IGA=4).

Tab. 23. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LIBERTY AD PRESCHOOL (Part B)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent w wieku od ≥ 6 mies. do < 6 lat w czasie wizyty skriningowej; • Diagnoza atopowego zapalenia skóry zgodnie z kryteriami konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii podczas wizyty skriningowej; • Wynik IGA ≥ 3 podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej (ang. <i>baseline visit</i>); • Wynik EASI ≥ 16 podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej; • Wyjściowe najgorsze zadrapanie/świąd wg NRS (tygodniowy średni wynik) dla maksymalnej intensywności zadrapania/świądu 4 lub więcej • $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęta chorobowo podczas wizyt przesiewowych i podczas wizyty początkowej; • Pacjenci z udokumentowaną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skriningową) niewłaściwej odpowiedzi na miejscowe leki przeciw AZS; • Pacjenci stosujący co najmniej 11 (z łącznie 14) dziennych aplikacji miejscowych kortykosteroidów o średniej sile działania w 2-tyg. okresie standaryzacji GKS (tj. od dnia -14) aż do wizyty początkowej (ale bez włączenia dnia randomizacji); • Pacjenci stosujący co najmniej 11 (z łącznie 14) dziennych aplikacji miejscowych emolientów (preparatów nawilżających) przez 7 kolejnych dni bezpośrednio przed wizytą początkową (ale bez włączenia dnia randomizacji); • Świadoma zgoda rodzica/opiekuna prawnego na uczestnictwo w badaniu klinicznym; • Rodzice, opiekunowie lub opiekunowie prawni potrafiący zrozumieć i wypełnić kwestionariusze związane z badaniem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie dupilumabem; • Wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mGKS o małej sile działania (np. nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości na hydrokortyzon 1%/octan hydrokortyzonu 1% w postaci kremu, znaczny zanik skóry, skutki ogólnoustrojowe) w ocenie badacza lub lekarza prowadzącego pacjenta; • Leczenie badanym lekiem do stosowania miejscowego w ciągu 2 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli jest znany), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, lub leczenie badanym lekiem o działaniu ogólnoustrojowym przed wizytą wyjściową • Leczenie miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 2 przed wizytą początkową; • Zastosowanie którejkolwiek z poniższych terapii w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub jakiegokolwiek stan, który zdaniem badacza może wymagać takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia badanego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leki immunosupresyjne / immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, interferon gamma, inhibitory kinazy janusowej, azatiopryna, metotreksat itp.), ○ Fototerapia w ramach leczenia AZS; ○ Leczenie za pomocą środków biologicznych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszelkie środki atakujące komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed wizytą początkową lub do momentu powrotu liczby limfocytów i limfocytów CD 19+ do normy, w zależności od tego, który okres jest dłuższy; ▪ inne leki biologiczne w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; • Leczenie crisaborolem w ciągu 2 przed wizytą początkową; • Leczenie żywą szczepionką w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową; • Planowane lub przewidywane stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków i procedur podczas badania;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie leczenia AZS lekami nawilżającymi na receptę lub środkami nawilżającymi zawierającymi dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub produkty degradacji filagryny w okresie badań przesiewowych; • Aktywna przewlekła lub ostra infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwprzotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową; • Rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności (np. ciężkiego złożonego niedoboru odporności, zespołu Wiskotta Aldricha, zespołu DiGeorge'a, agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X, pospolitego zmiennego niedoboru odporności) lub wtórnego niedoboru odporności. Pacjenci podejrzewani o niedobór odporności na podstawie ich obrazu klinicznego (historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych, np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza, przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych itp. lub inne nawracające infekcje o nieprawidłowej częstotliwości lub przedłużonym czasie trwania, sugerujące stan upośledzonej odporności, zgodnie z oceną badacza); • Wyprysk jako część zespołu genodermatozy, takiego jak zespół Nethertona, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha itp.; • Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub seropozytywności HIV podczas wizyty skriningowej; • Pacjenci z ustaloną diagnozą zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B w momencie badania skriningowego lub dodatnim wynikiem w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub rdzenia przeciwciała przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBcAb) w czasie badania skriningowego; • Pacjenci z ustaloną diagnozą zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w czasie badania skriningowego lub z dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C podczas wizyty skriningowej; • Historia przebytej lub obecnej gruźlicy lub innej infekcji mykobakteryjnej; • Rozpoznana choroba wątroby lub aktualnie leczona choroba wątroby, w tym między innymi ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, marskość lub niewydolność wątroby lub objawy choroby wątroby, na co wskazuje utrzymujący się (potwierdzony powtarzanymi badaniami w odstępie 2 lub więcej tygodni) podwyższony poziom aminotransferaz (aminotransferaza

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>alaninowa i/lub aminotransferaza asparaginianowa) ponad 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) w okresie przesiewowym;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność 1 lub więcej następujących nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas badań skriningowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Płytki krwi $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ○ Neutrofile $\leq 1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ u dzieci < 1 r.ż.; neutrofile $\leq 1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ u dzieci < 6 lat, ○ Fosfokinaza keratynowa $> 2,5 \times \text{GGN}$, ○ Kreatynina w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$; ○ Eozynofile $> 5000 / \mu\text{L}$; • Obecność chorób towarzyszących skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; • Historia nowotworów złośliwych przed wizytą początkową; • Zdiagnozowano aktywne infekcje pasożytnicze; podejrzenie lub wysokie ryzyko zakażenia pasożytami, chyba że ocena kliniczna i (w razie potrzeby) laboratoryjna wykluczyła aktywne zakażenie przed randomizacją; • Ciężkie choroby towarzyszące, które zdaniem badacza negatywnie wpłynęłyby na udział pacjenta w badaniu; • Wszelkie inne uwarunkowania medyczne lub psychologiczne, w tym istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza sugerują nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, mogą stanowić nieuzasadnione ryzyko dla badanego pacjenta w wyniku jego udziału w tym badaniu klinicznym, mogą sprawić, że udział pacjenta będzie niewiarygodny lub może zakłócić ocenę badania; • Pacjenci, którzy zostali skierowani do zakładu na mocy nakazu wydanego przez władze sądowe lub administracyjne; • Planowany duży zabieg chirurgiczny podczas udziału pacjenta w tym badaniu; • Pacjent lub najbliższa rodzina jest członkiem zespołu badawczego dupilumabu; • Masa ciała < 5 kg lub ≥ 30 kg.

GGN - górna granica normy.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (badanie LIBERTY AD PRESCHOOL [part B]).

Badanie LIBERTY AD PRESCHOOL (part B) to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami z placebo w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami, w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego (IGA 3 lub 4; wyniki w podgrupie z ciężką postacią choroby dostępne w raporcie EMA i danych wewnętrznych Wnioskodawcy - raport CVD) niedostatecznie kontrolowanym przez miejscowe kortykosteroidy (dokładniej przez kurs miejscowych kortykosteroidów stosowanych przez 28 dni w ciągu ostatnich 6 miesięcy).

83 pacjentów przydzielono losowo do grupy dupilumabu (200 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 5 kg do < 15 kg lub 300 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 15 kg do < 30 kg, podanie podskórne co 4 tygodnie) a 79 do grupy placebo.

Między 30 czerwca 2020 r. a 12 lutego 2021 r. przebadano 197 pacjentów, z których 162 zostało losowo przydzielonych do odpowiedniej grupy badanej. 51 pacjentów należało do kategorii o masie ciała od 5 kg do mniej niż 15 kg, a 111 pacjentów należało do kategorii o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg. Jeden pacjent w grupie placebo był randomizowany, ale nie otrzymał leczenia z powodu błędu randomizacji; ten pacjent został włączony do analiz skuteczności (zastosowano przypisanie przy użyciu imputacji wielokrotnej).

Mediana wieku w badaniu wyniosła 4 lata. Ponad 90% chorych było w wieku ≥ 2 lat. Wiek w momencie diagnozy choroby u około 2/3 chorych wyniósł < 6 mies. - średni czas trwania AZS od diagnozy do momentu włączenia do badania wynosił 3,4 lata. W ramieniu dupilumabu było istotnie mniej chłopców w porównaniu z ramieniem placebo (OR = 0,49 [95%CI: 0,26; 0,94], $p=0,03$, RD = -0,17 [95%CI: -0,31; -0,02], $p=0,03$). Około 70% pacjentów w badaniu stanowiły dzieci rasy białej. Ponad 1/3 pochodziła z Europy (głównie Polska, ponadto Niemcy i UK), reszta z USA. Prawie 70% chorych miało masę ciała ≥ 15 kg do < 30 kg - średnia masa ciała wyniosła ok. 17 kg (a BMI 16,6 kg/m²). Ponad 3/4 chorych miało postać ciężką choroby (IGA = 4). Około 80% pacjentów miało co najmniej jedną alergiczną chorobą współistniejącą, a prawie 30% przyjmowało leczenie systemowe na AZS przed przystąpieniem do badania.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone/zbalansowane między grupami leczenia (proces randomizacji w badaniu był skuteczny).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów w subpopulacji chorych z ciężkim AZS w oparciu o raport EMA. Dane demograficzne pacjentów z podgrupy z ciężkim AZS (wyjściowa IGA = 4; n = 125) były zasadniczo zgodne z ogólną populacją badania. Co więcej, dane demograficzne pacjentów z ciężką postacią AZS były ogólnie zrównoważone we wszystkich leczonych grupach pod względem wieku, rasy, pochodzenia etnicznego i regionu geograficznego. Większość pacjentów była w wieku od ≥ 2 do < 6 lat (92,8%), a 7,2% było w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 2 lat. Niemniej jednak obie kategorie wagowe były odpowiednio reprezentowane (≥ 5 kg do < 15 kg, 28,8%; ≥ 15 kg do < 30 kg, 71,2%). Odsetek pacjentów płci

męskiej w grupie otrzymującej placebo wyniósł 67,7% w porównaniu z 58,7% w grupie otrzymującej dupilumab.

Tab. 24. Charakterystyka pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (populacja ITT).

Charakterystyka		Dupilumab (n=83)	Placebo (n=79)	Łącznie (N=162)
Wiek	mediana (IQR, zakres)	4,2 (3,1-4,8, 0,8-5,8)	3,8 (2,9-4,8, 0,6-5,9)	4,0 (3,1-4,8, 0,6-5,9)
	≥6 mies. do <2 lata*, n (%)	6 (7)	5 (6)	11 (7)
	≥2 lata do <6 lat, n (%)	77 (93)	74 (94)	151 (93)
Wiek w momencie diagnozy choroby	<6 mies., n (%)	50 (60)	57 (72)	107 (66)
	≥6 mies., n (%)	33 (40)	22 (28)	55 (34)
Płeć męska, n (%)		44 (53)	55 (70)	99 (61)
Rasa	Biała, n (%)	58 (70)	53 (67)	111 (69)
	Czarna lub afroamerykańska, n (%)	14 (17)	16 (20)	30 (19)
	Azjatycka, n (%)	6 (7)	4 (5)	7 (4)
Masa ciała	Średnia (SD), kg	17,1 (4,4)	16,7 (3,6)	16,9 (4,0)
	≥5 kg do <15 kg, n (%)	26 (31)	25 (32)	51 (31)
	≥15 kg do <30 kg, n (%)	57 (69)	54 (68)	111 (69)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)		17,0 (5,6)	16,2 (1,9)	16,6 (4,2)
Region	Ameryka Północna, n (%)	53 (64)	51 (65)	104 (64)
	Europa, n (%)	30 (36)	28 (35)	58 (36)
	- Polska [^]	21 (25)	20 (25)	41 (25)
	- UK [^]	5 (6)	5 (6)	10 (6)
	- Niemcy [^]	4 (5)	3 (4)	7 (4)
Czas trwania AZS†, średnia (SD), lata		3,4 (1,3)	3,4 (1,3)	3,4 (1,3)
Wynik IGA	3, n (%)	20 (24)	17 (22)	37 (23)
	4, n (%)	63 (76)	62 (78)	125 (77)
Wynik EASI, średnia (SD) (zakres 0-72)		35,1 (13,9)	33,1 (12,2)	34,1 (13,1)
Wynik NRS najgorszego zadrapania/świądu†, średnia (SD) (zakres 0-10)		7,5 (1,3)	7,6 (1,5)	7,6 (1,4)
Powierzchnia ciała zajęta przez chorobę, średni odsetek (SD)		59,3% (22,5)	57,4% (20,9)	58,4% (21,7)
Wynik POEM, średnia (SD) (zakres 0-28)		23,1 (4,5)	23,3 (4,0)	23,2 (4,3)
Wynik SCORAD, średnia (SD) (zakres 0-103)		72,7 (13,0)	72,2 (11,4)	72,4 (12,2)
Jakość snu pacjenta wg NRS†, średnia (SD) (zakres 0-10)		4,9 (1,9)	4,6 (2,1)	4,8 (2,0)

Charakterystyka		Dupilumab (n=83)	Placebo (n=79)	Łącznie (N=162)
Jakość snu opiekuna wg NRS†, średnia (SD) (zakres 0-10)		5,1 (1,9)	4,7 (2,1)	4,9 (2,0)
Ból skóry wg NRS, średnia (SD) (zakres 0-10)		6,8 (1,8)	7,2 (1,8)	7,0 (1,8)
DFI‡, średnia (SD) (zakres 0-30)		17,2 (6,0)	17,6 (7,2)	17,4 (5,8)
Wynik CDLQI§¶, średnia (SD) (zakres 0-30)		17,5 (5,4)	17,7 (6,3)	17,6 (5,8)
Wynik IDQoL , średnia (SD) (zakres 0-30)		17,4 (5,4)	17,1 (5,4)	17,2 (5,4)
Pacjenci z co najmniej jedną alergiczną chorobą współistniejącą§§, n (%)	Dowolna choroba alergiczna§§	66 (80)	65 (83)	131 (81)
	Alergia pokarmowa§§	55 (66)	55 (71)	110 (68)
	Alergiczny nieżyt nosa§§	35 (42)	36 (46)	71 (44)
	Astma§§	20 (24)	21 (27)	41 (26)
	Pokrzywka§§	14 (17)	15 (19)	29 (18)
	Alergiczne zapalenie spojówek§§	4 (5)	3 (4)	7 (4)
	Inne alergię§§¶¶	43 (52)	42 (54)	85 (53)
Pacjenci przyjmujący leczenie systemowe na AZS przed przystąpieniem do badania§§, n (%)	Dowolne leczenie systemowe§§	24 (29)	22 (28)	46 (29)
	Kortykosteroidy§§	16 (19)	14 (18)	30 (19)
	Immunosupresanty niesteroidowe łącznie§§	13 (16)	12 (15)	25 (16)
	Cyklosporyna§§	10 (12)	7 (9)	17 (11)
	Metotreksat§§	4 (5)	7 (9)	11 (7)
	Mykofenolan§§	1 (1)	1 (1)	2 (1)
	Azatiopryna§§	0 (0)	1 (1)	1 (1)

BSA - body surface area; CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index; DFI - Dermatitis Family Impact; EASI - Eczema Area and Severity Index; IDQoL - Infants' Dermatitis Quality of Life; IGA - Investigator's Global Assessment; IQR - rozstęp międzykwartylny (ang. interquartile range); NRS - Numerical Rating Scale; POEM - Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD - SCORing atopie dermatitis; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Wyższy wynik wskazuje na gorszą chorobę lub większy efekt, z wyjątkiem NRS jakości snu pacjenta, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość snu.

* Najmłodszy pacjent w grupie otrzymującej dupilumab miał 10 miesięcy; dwóch najmłodszych pacjentów w grupie placebo było w wieku 7 miesięcy, z początkową masą ciała 7,5 kg i 9,4 kg; Najniższą początkową masą ciała w badaniu było 7,5 kg. † Średni czas trwania atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 2 lat (n=11) wynosił 0,8 (SD 0,4). ‡ Tygodniowa średnia dziennych pomiarów. § CDLQI ocenia jakość życia pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat do poniżej 18 lat, IDQoL, u pacjentów młodszych niż 4 lata i DFI u opiekunów. ¶ Ile nie wskazano inaczej (poniżej), tabela przedstawia dane dla pełnej populacji. ¶¶ Grupa dupilumabu n=48, grupa placebo n=38, łącznie n=86. || Grupa dupilumabu n=35, grupa placebo n=41, łącznie n=76. ** Grupa dupilumabu n=74, grupa placebo n=72, łącznie n=146. †† Grupa dupilumabu n=71, grupa placebo n=69, łącznie n=140. ‡‡ Grupa dupilumabu n=82, grupa placebo n=78, łącznie n=161. §§ Ocenione w zestawie do analizy bezpieczeństwa (dupilumab n=83, placebo n=78, ogółem n=161). ¶¶¶ Dotyczy alergii na rośliny, zwierzęta, kurz, roztocza, leki itp. ^ Źródło: raport EMA.

Tab. 25. Charakterystyka pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w subpopulacji z ciężką postacią choroby (IGA=4).

Charakterystyka		Dupilumab (n=63)	Placebo (n=62)	Łącznie (N=125)
Wiek	mediana (IQR, zakres)	4,2 (3,1-4,9, 1-6)	4,0 (2,9-4,8, 1-6)	4,1 (3,1-4,8, 1-6)
	≥6 mies. do <2 lata, n (%)	6 (10)	3 (5)	9 (7)
	≥2 lata do <6 lat, n (%)	57 (90)	59 (95)	116 (93)
Wiek w momencie diagnozy choroby	<6 mies., n (%)	36 (67)	44 (71)	80 (64)
	≥6 mies., n (%)	27 (43)	18 (29)	45 (36)
Płeć męska, n (%)		37 (59)	42 (68)	79 (63)
Rasa	Biała, n (%)	43 (68)	38 (61)	81 (65)
	Czarna lub afroamerykańska, n (%)	12 (19)	15 (24)	27 (22)
	Inna, n (%)	8 (13) 4 (5)	9 (15)	17 (14)
Masa ciała	Średnia (SD), kg	17,2 (4,5)	17,0 (3,7)	17,1 (4,1)
	≥5 kg do <15 kg, n (%)	18 (29)	18 (29)	36 (29)
	≥15 kg do <30 kg, n (%)	45 (71)	44 (71)	89 (71)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)		17,2 (6,3)	16,3 (2,0)	16,8 (4,7)
Region	Ameryka Północna, n (%)	40 (65)	40 (63)	80 (64)
	Europa, n (%)	22 (35)	23 (37)	45 (36)
	- Polska	15 (24)	15 (24)	30 (24)
	- UK	5 (8)	4 (6)	9 (7)
	- Niemcy	2 (3)	4 (6)	6 (5)
Czas trwania AZS, średnia (SD), lata		3,3 (1,4)	3,5 (1,3)	3,4 (1,3)
Wynik EASI, średnia (SD) (zakres 0-72)		38,8 (13,7)	35,4 (12,0)	37,1 (12,9)
Wynik NRS najgorszego zadrapania/świądu, średnia (SD) (zakres 0-10)		7,6 (1,4)	7,6 (1,6)	7,6 (1,5)
Powierzchnia ciała zajęta przez chorobę, średni odsetek (SD)		63,1% (21,1)	58,9% (21,4)	61,0% (21,2)
Wynik POEM, średnia (SD) (zakres 0-28)		23,7 (3,9)	23,4 (4,0)	23,6 (3,9)
Wynik SCORAD, średnia (SD) (zakres 0-103)		76,7 (11,5)	74,8 (10,8)	75,8 (11,2)
Jakość snu pacjenta wg NRS†, średnia (SD) (zakres 0-10)		4,9 (2,0)	4,7 (2,0)	4,8 (2,0)
Jakość snu opiekuna wg NRS†, średnia (SD) (zakres 0-10)		5,1 (2,0)	4,8 (2,0)	4,9 (2,0)
Ból skóry wg NRS†, średnia (SD) (zakres 0-10)		6,9 (1,9)	7,1 (1,9)	7,0 (1,9)
DFI, średnia (SD) (zakres 0-30)		17,6 (6,0)	17,4 (7,5)	17,5 (6,8)
Wynik CDLQI¶, średnia (SD) (zakres 0-30)		17,5 (5,5)	17,8 (6,4)	17,6 (5,9)
Wynik IDQoL, średnia (SD) (zakres 0-30)		18,4 (5,1)	17,4 (5,4)	17,8 (5,2)

Zródło: raport EMA. O ile nie wskazano inaczej (poniżej), tabela przedstawia dane dla pełnej subpopulacji z ciężką chorobą. † Grupa dupilumabu n=62, grupa placebo n=61, łącznie n=123. ‡ Grupa dupilumabu n=62, grupa placebo n=62, łącznie n=124. ¶ Grupa dupilumabu n=38, grupa placebo n=32, łącznie n=70. | Grupa dupilumabu n=25, grupa placebo n=30, łącznie n=55. Nie raportowano chorób współistniejących w podgrupie ciężkiego AZS.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (PK) ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 26. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LIBERTY AD PRESCHOOL (part B)	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 (bez zmian lub prawie bez zmian; na 5-stopniowej skali [0-4]) w tyg. 16. - w przypadku Stanów Zjednoczonych (USA) i referencyjne kraje rynkowe w USA; odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. - równorzędny pierwszorzędowy PK dla Unii Europejskiej [UE] lub referencyjnych krajów rynkowych UE (w przypadku USA i referencyjnych krajów rynkowych USA jest to jeden z głównych drugorzędowych PK) 	<ul style="list-style-type: none"> Główne drugorzędowe PK: średnia procentowa zmiana w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych; procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (swędzenie zostało ocenione przez rodzica/opiekuna). Inne drugorzędowe PK: odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50) w tyg. 16.; odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90) w tyg. 16.; zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych; procentowa zmiana w skali SCORAD (<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>) w tyg. 16 w stosunku do wartości początkowych (subiektywna ocena świądu i bezsenności została odnotowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego); średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/swędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); odsetek pacjentów z ≥ 3-punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/swędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); zmiana od punktu początkowego do tygodnia 16 w zakresie bólu skóry w skali NRS (ból skóry był oceniany przez rodzica/opiekuna); zmiana wyniku NRS jakości snu od wartości początkowej do tygodnia 16 (ocena jakości snu i innych pojęć związanych ze snem przy użyciu

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<p>dziennika snu została przeprowadzona przez rodzica/opiekuna);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HRQoL od wartości początkowej do tygodnia 16, mierzona za pomocą CDLQI (pacjenci w wieku 4 lat lub starsi; mierzona pacjentom z pomocą rodzica lub osoby dorosłej „w razie potrzeby”) lub IDQOL (pacjenci w wieku <4 lat; wypełnia rodzic lub opiekun dziecka); • zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16. w kwestionariuszu DFI (wypełnia dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego AZS); • zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w POEM (wg rodziców/opiekunów); • leczenie miejscowe AZS: odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów do tyg. 16 (od początku badania); • średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania w ciągu 16 tyg.; • średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna do tygodnia 16 (od początku badania); • średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o średniej i wysokiej sile działania w ciągu 16 tyg. • Trzeciorzędowe/dodatkowe punkty końcowe: • zmiennymi farmakokinetycznymi były funkcjonalne stężenia dupilumabu zebrane w punktach czasowych pobierania próbek, jak określono w protokole; • biomarkery: grasica i chemokina regulowana aktywacją, całkowite IgE w surowicy. • Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa: • częstość występowania ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (ZN) w ciągu 16 tyg.; • częstość występowania infekcji skóry (TEAE) (z wyłączeniem zakażeń opryszczkowych) w ciągu 16 tyg.

- CDLQI - wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*);
- DFI - kwestionariusz wpływu chorób zapalnych skóry na rodzinę (ang. *Dermatitis Family Impact*);
- EASI - wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*);
- HRQoL - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*).
- IDQOL - wskaźnik jakości życia w dermatologii niemowląt (ang. *Infants' Dermatology Quality of Life Index*);
- IGA - globalna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*);
- NRS - skala numerycznej oceny (ang. *Numerical Rating Scale*);
- POEM - badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*);
- SCORAD - skala punktacji (oceny nasilenia) atopowego zapalenia skóry (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*);

- TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

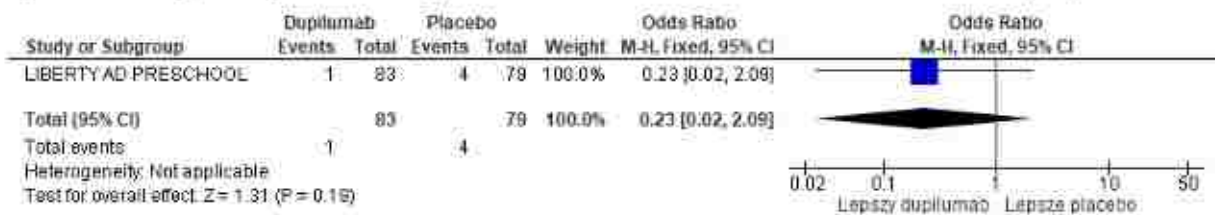
82 (99%) pacjentów z grupy dupilumabu i 75 (95%) pacjentów z grupy placebo ukończyło badane leczenie - w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL zaobserwowano zbliżone odsetki chorych, którzy przerwali leczenie w grupie dupilumabu i placebo (OR = 0,23 [95%CI: 0,02; 2,09], p=ns; RD = -0,04 [95%CI: -0,09; 0,02], p=ns).

Tab. 27. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL.

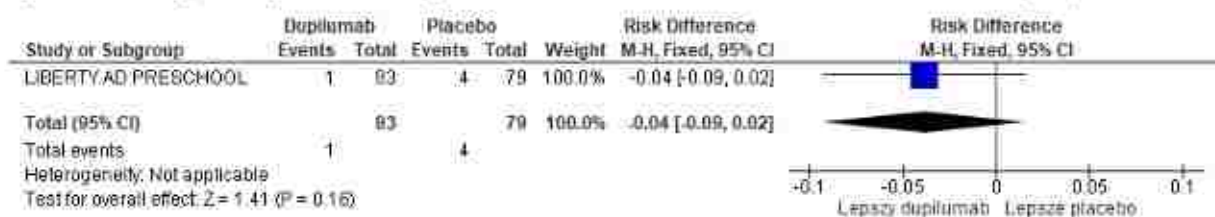
Badanie	Populacja ITT/chorzy, którzy otrzymali leczenie, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia				Ukończenie leczenia w badaniu, n (%)
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofanie przez pacjenta, n (%)	Błąd w randomizacji, n (%)	
Dupilumab	83/83	1 (1,2)	1 (1,2**)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	82 (98,8)†
Placebo	79/78*	3 (3,8)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	75 (94,9)‡

* 78 otrzymało leczenie - 1 pacjent nie otrzymało leczenia z powodu błędu randomizacji (pacjent został losowo przydzielony przez interaktywny system odpowiedzi głosowej lub interaktywny internetowy system odpowiedzi w ośrodku, ale nie uczestniczył w wizycie randomizacyjnej); ** zaostrenie atopowego zapalenia skóry; † 67 pacjentów z obserwowanymi danymi dotyczącymi skuteczności w 16. tygodniu i 16 pacjentów z imputowanymi danymi dotyczącymi skuteczności w 16. tygodniu - wszystkich 16 pacjentów leczonych dupilumabem, dla których dane zostały imputowane, otrzymało leczenie ratunkowe; ‡ 18 pacjentów z obserwowanymi danymi dotyczącymi skuteczności w 16. tygodniu i 51 pacjentów z imputowanymi danymi dotyczącymi skuteczności w 16. tygodniu - spośród 51 pacjentów otrzymujących placebo, dla których dane zostały imputowane, 49 otrzymało leczenie ratunkowe, a 2 miało brakujące dane.

Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (OR).



Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (RD).



W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL części B po 16-tygodniowym okresie leczenia następował 12-tygodniowy okres obserwacji dla pacjentów, którzy nie zostali włączeni następnie do badania OLE. 96% przeszło do innego badania (OLE) - w badaniu pozostało 2 chorych w grupie dupilumabu (1 ukończył pełny 28-tyg. okres obserwacji a 1 jeszcze nie) i 4 w grupie placebo (1 ukończył pełny 28-tyg. okres obserwacji a 3 przerwało badanie) (raport EMA).

Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania LIBERTY AD PRESCHOOL.

Badanie	Populacja ITT, N	Przejsięcie do innego badania/ chorzy, którzy pozostali w badaniu, n (%)	Chorzy, którzy pozostali w badaniu			Przerwanie 16-tyg. okresu badania łącznie, n (%)
			Ukończenie 28-tyg. w badaniu, n (%)	Chorzy wciąż w trakcie badania, n (%)	Chorzy, którzy przegrali badanie, n (%)	
Dupilumab	83	81 (97,6)/ 2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Placebo	79	75 (94,9)/ 4 (5,1)	1 (1,3)	0 (0)	3 (3,8)	3 (3,8)

Źródło: raport EMA (str. 76; dostępne są tam szczegółowe przyczyny przedwczesnego przerwania badania).

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania 13.09.2023 r. rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim (lub w przypadku braku takich badań szerzej w umiarkowanym i ciężkim) atopowym zapaleniem skóry.

W obu bazach dla populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z AZS odnaleziono jedynie badanie LIBERTY AD PRESCHOOL, tj. badanie już opublikowane, włączone do niniejszego przeglądu.

Podsumowując, nie odnaleziono badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Tab. 29. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
-	-	-

* odnaleziono jedynie badanie już opublikowane i włączone do niniejszej analizy, tj. LIBERTY AD PRESCHOOL (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03346434?term=dupilumab&recrs=e&draw=3&rank=25>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434?term=dupilumab&recrs=e&draw=3&rank=25>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03346434?term=dupilumab&recrs=e&draw=3&rank=25>).

Tab. 30. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
-	-	-

* odnaleziono jedynie badanie już opublikowane i włączone do niniejszej analizy, tj. LIBERTY AD PRESCHOOL (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000955-28/PL>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000955-28/results>).

5 Analiza skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL (part B) porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami (i emolientami) z placebo w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami (i emolientami), w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego (IGA 3 lub 4). W związku z nałożonym w badaniu limitem chorych z umiarkowanym AZS (w celu spełnienia wymogów regulacyjnych Unii Europejskiej), w badaniu **ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby**. Stąd przedstawiono wyniki dla całej populacji badania uznając, że wystarczająco odpowiadają populacji wnioskowanej (tj. jedynie ciężkiej postaci) i uzupełniono je o wyniki w predefiniowanej podgrupie z ciężką postacią choroby dostępne w raporcie EMA i danych wewnętrznych Wnioskodawcy (raport CVD).

Okres leczenia / oceny skuteczności w badaniu włączonym do analizy wynosił 16 tygodni. W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższego możliwego okresu obserwacji.

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B) zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano przy pomocy skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*), skali SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*), skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), skali POEM (ang. *Patient-oriented Eczema Measure*), skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), powierzchni ciała zajętej przez chorobę oraz średniej dawki przyjmowanych równoległe z ocenianą interwencją miejscowych kortykosteroidów i odsetka pacjentów wymagających terapii ratunkowej. Natomiast jakość życia pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B) oceniana była za pomocą kwestionariusza CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) u dzieci ≥ 4 r.ż. i kwestionariusza IDQOL (ang. *Infants' Dermatitis Quality of Life*, IDQOL) u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Z kolei kwestionariusz DFI służył do oceny jakości życia opiekuna. Ponadto obciążenie opiekuna mierzono za pomocą średniej liczby dni roboczych opuszczonych przez opiekuna.

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- skala IGA:
 - odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1,
- skala EASI:

- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75);
- odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50);

- odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90);
- średnia procentowa zmiana w skali EASI w stosunku do wartości początkowych;
- skala SCORAD:
 - średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych;
- skala POEM:
 - średnia zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych;
- skala NRS:
 - w odniesieniu do najgorszego zadrapania/świądu:
 - średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych;
 - odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4);
 - odsetek pacjentów z ≥ 3 -punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3);
 - w odniesieniu do jakości snu:
 - średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych;
 - średnia zmiana jakości snu opiekuna w stosunku do wartości początkowych;
 - w odniesieniu do bólu skóry:
 - średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych;
- średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi;
- kwestionariusz CDLQI (jakość życia u dzieci ≥ 4 r.ż.):
 - średnia zmiana w wyniku kwestionariusza CDLQI w stosunku do wartości początkowych;
- [REDAKOWANE]
- [REDAKOWANE]
- kwestionariusz IDQOL (jakość życia u dzieci <4 r.ż.):
 - średnia zmiana w wyniku kwestionariusza IDQOL w stosunku do wartości początkowych;
- kwestionariusz DFI (jakość życia opiekuna):
 - średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DFI w stosunku do wartości początkowych;
- obciążenie opiekuna:
 - średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna;
- zużycie mGKS:
 - średnia dawka tygodniowa mGKS o niskiej sile działania;
 - średnia dawka tygodniowa mGKS o umiarkowanej i silnej sile działania;
- terapia ratunkowa:
 - odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową.

² Uzupełniono w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy (patrz Analiza ekonomiczna).

Z powyżej wymienionych punktów końcowych dla predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią AZS analizowano te same z wyjątkiem średniej zmiany jakości snu opiekuna wg NRS w stosunku do wartości początkowych, opuszczonych dni pracy opiekuna, zużycia mGKS i terapii ratunkowych (w związku z brakiem tych danych).

Opis kwestionariuszy zastosowanych w badaniu zamieszczono w aneksie 14.6.

Dupilumab znacznie poprawił skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych, kluczowych drugorzędowych i innych drugorzędowych punktów końcowych - patrz kolejne rozdziały.

5.1 Umiarkowana i ciężka postać AZS

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego dupilumabu (+mGKS) z placebo (+mGKS) na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL w pełnej populacji, tj. dla chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - pełna populacja badania (tj. chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią choroby).

Punkt końcowy*	Dupilumab + mGKS (n=83)	Placebo + mGKS (n=79)	p-value**
IGA			
IGA=0/1, n (%)	23 (28)	3 (4)	<0,0001
EASI			
EASI-75, n (%)	44 (53)	8 (10)	<0,0001
EASI-50, n (%)	57 (69)	16 (20)	<0,0001
██████████	██████████	██████████	█
EASI-90, n (%)	21 (25)	2 (3)	<0,0001
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-70,0% (4,9)	-19,6% (5,1)	<0,0001
SCORAD			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-54,7% (3,4)	-16,2% (3,5)	<0,0001
POEM			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-12,9 (0,9)	-3,8 (0,9)	<0,0001
CDLQI			

Punkt końcowy*	Dupilumab + mGKS (n=83)	Placebo + mGKS (n=79)	p-value**
██████████	██████████	██████████	█
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych§*** (SE)	-10,0 (1,6), N=47	-2,5 (1,7), N=38	<0,0001
IDQOL			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych¶*** (SE)	-10,9 (1,2), N=36	-2,0 (1,1), N=41	<0,0001
NRS			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-49,4% (5,0)	-2,2% (5,2)	<0,0001
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych^, n/N (%)	40/83 (48)	7/78 (9)	<0,0001
3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych†, n/N (%)	44/83 (53)	8/78 (10)	<0,0001
średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych‡*** (SE)	2,0 (0,3)	0,3 (0,3)	<0,0001
średnia zmiana jakości snu opiekuna w stosunku do wartości początkowych‡*** (SE)	1,8 (0,3)	0,3 (0,3)	0,0002
średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-3,9 (0,3)	-0,6 (0,3)	<0,0001
BSA			
średnia zmiana odsetka BSA zajętej przez AZS w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-35,0 (2,8)	-10,7 (2,9)	<0,0001
DFI			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-10,5 (0,8)	-2,7 (0,8)	<0,0001
Opuszczone dni pracy opiekuna			
średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna, średnia (SD)	2,5 (5,5), N=57 [#]	5,1 (9,0), N=57 [#]	NA [#]
Zużycie mGKS			
Odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów do tyg. 16-, mediana (zakres min-max)	0,21 (0,0-1,0), N=82	0,04 (0,0-0,9), N=77	0,0015

Punkt końcowy*	Dupilumab + mGKS (n=83)	Placebo + mGKS (n=79)	p-value**
Średnia dawka tygodniowa mGKS o niskiej sile działania, średnia (SD), g	10,5 (1,4)	13,4 (1,4)	0,10
Średnia dawka tygodniowa mGKS o umiarkowanej i silnej sile działania, średnia (SD), g	3,0 (1,5)	6,1 (1,7)	0,046
Terapia ratunkowa			
Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową, n (%)	16/83 (19)	49/78 (63)	bd

bd - brak danych; LSM - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*); NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*);

CDLQI ocenia jakość życia pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat do poniżej 18 lat; IDQoL u pacjentów w wieku poniżej 4 lat;

* Ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia, jeśli nie wskazano inaczej.

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

^ Wśród pacjentów z wyjściową oceną NRS 4 lub wyższą.

† Wśród pacjentów z wyjściową oceną NRS 3 lub wyższą.

‡ Zwiększenie wyniku oznacza poprawę.

§ Grupa dupilumabu n=47, grupa placebo n=38.

¶ Grupa dupilumabu n=36, grupa placebo n=41.

* Dane dostępne tylko dla części chorych, nie planowano testu statystycznego dla tego punktu końcowego.

- W oparciu o bazy rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

5.1.1 IGA

Skala IGA (ang. *Investigator Global Assessment*) jest narzędziem oceny stosowanym w badaniach klinicznych do globalnej oceny ciężkości AZS w oparciu o 5-punktową skalę od 0 (brak zmian) do 4 (ciężka).

Odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 (bez zmian lub prawie bez zmian) w tyg. 16. stanowił pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w przypadku obszaru amerykańskiego.

Około 7 razy więcej pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego uzyskało wynik IGA 0 lub 1 (skóra bez zmian lub prawie bez zmian) w grupie otrzymującej dupilumab i w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 16. tygodniu. Pacjenci z wynikiem IGA=0/1 stanowili odpowiednio **28% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 4% w grupie placebo**. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,71 [95%CI: 2,78; 33,89] p=0,0004; RD=0,24 [95%CI: 0,13; 0,34], p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]).

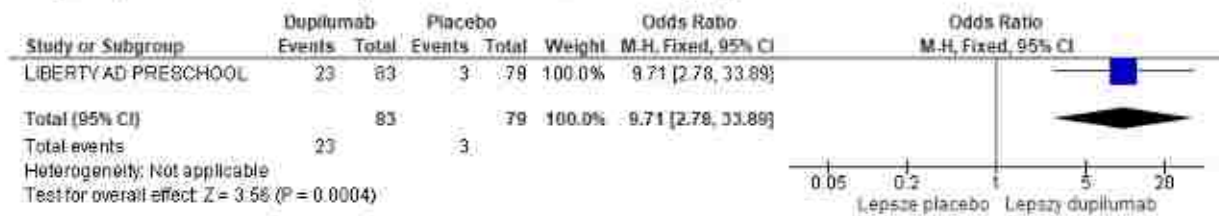
Różnicę w leczeniu zaobserwowano już w 4. tygodniu (nominalne p=0,012) i utrzymywała się ona przez pozostałą część okresu leczenia (patrz Rys. 6).

Efekt leczenia dupilumabem był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podziale według rasy, wyjściowej masy ciała i wcześniejszej ekspozycji na ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (patrz Rys. 7).

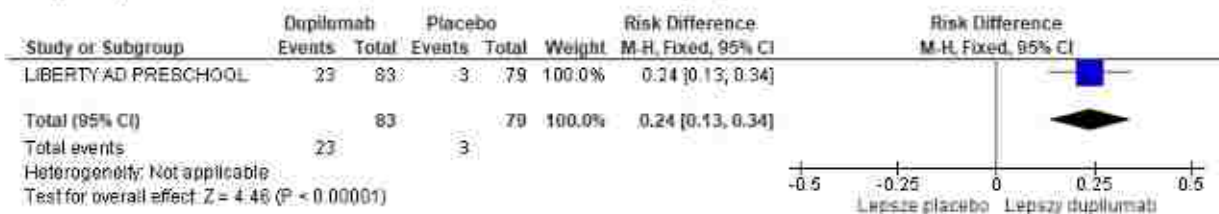
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IGA=0/1	83/79	9,71 [2,78; 33,89]	p=0,0004	0,24 [0,13; 0,34]	p<0,00001	5 [3; 8]

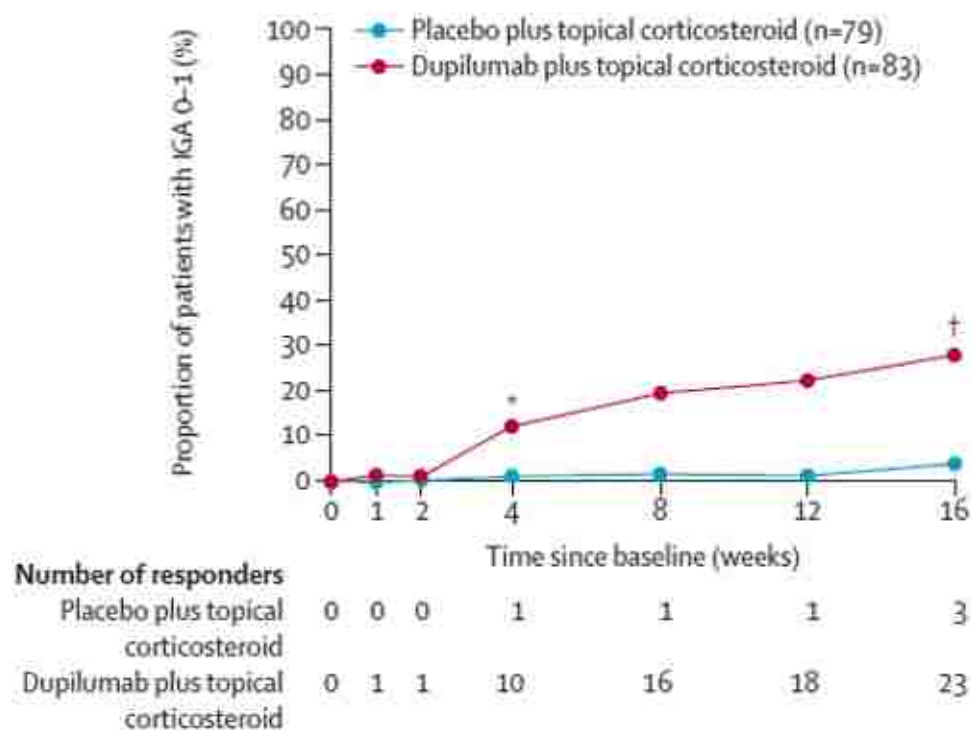
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (OR).



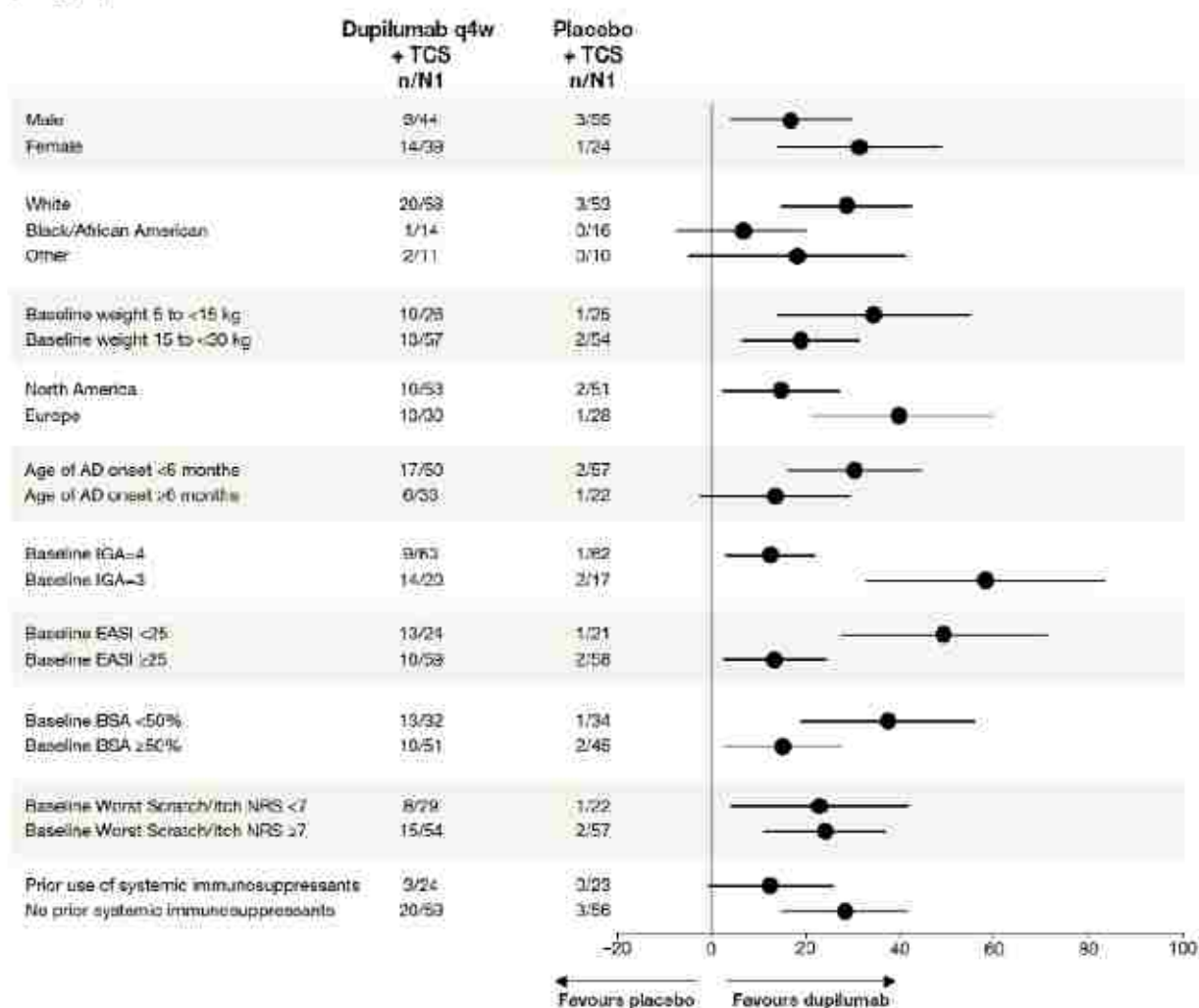
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (RD).



Rys. 6. Odsetek pacjentów z wynikiem IGA od 0-1 do tygodnia 16 (pierwszorzędowy punkt końcowy).



Wartości po pierwszym zastosowaniu leczenia ratunkowego zostały ustawione jako brakujące. Pacjentów z brakującymi wartościami w 16. tygodniu z powodu leczenia ratunkowego, wycofania zgody, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności (w ocenie badacza) uznano za pacjentów nieodpowiadających na leczenie. Pacjenci z brakującymi wartościami z innych powodów, w tym COVID-19, zostali przypisani przez wielokrotne imputacje. *Nominalne $p < 0,012$. † $p < 0,0001$.

Rys. 7. Wykresy typu *forest plot* dla osiągnięcia IGA 0/1 w tyg. 16 w predefiniowanych podgrupach.

5.1.2 EASI

Miara EASI służy do oceny ciężkości i zasięgu AZS.

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano odsetek pacjentów osiągający odpowiednio co najmniej 50% (EASI-50), 75% (EASI-75) oraz 90% (EASI-90) poprawę nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

Odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. stanowił równorzędny (do IGA=0/1) pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów Unii Europejskiej

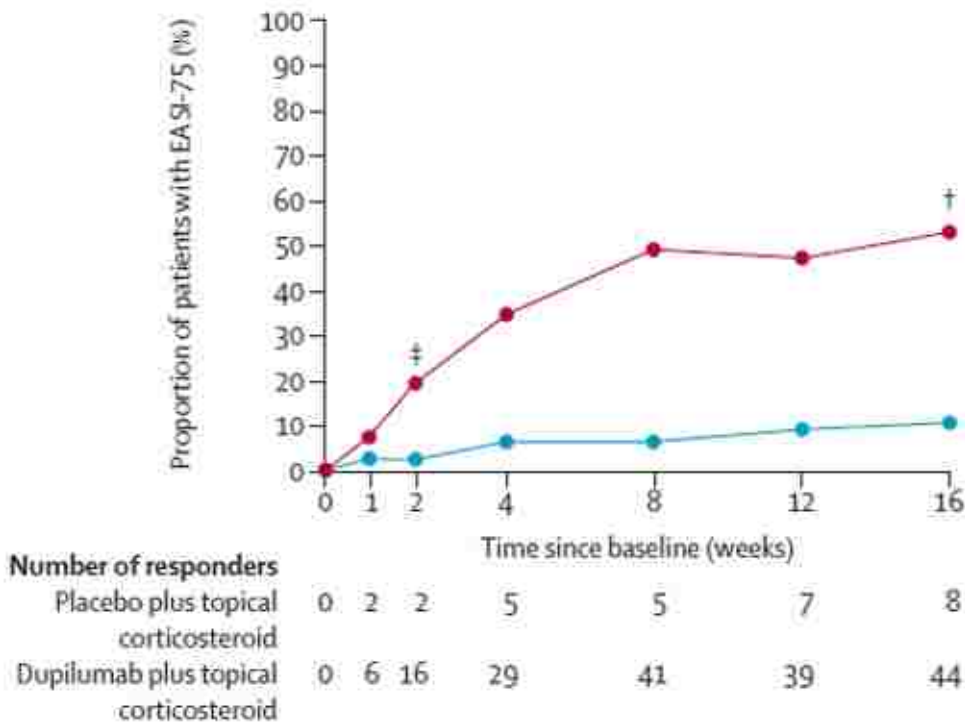
Ponadto w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano również średnią procentową zmianę w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych (jako jeden z głównych drugorzędowych punktów końcowych). Zakres skali wynosi 0-72, a wyższy wynik wskazuje na wzrost ciężkości.

5.1.2.1 EASI-75

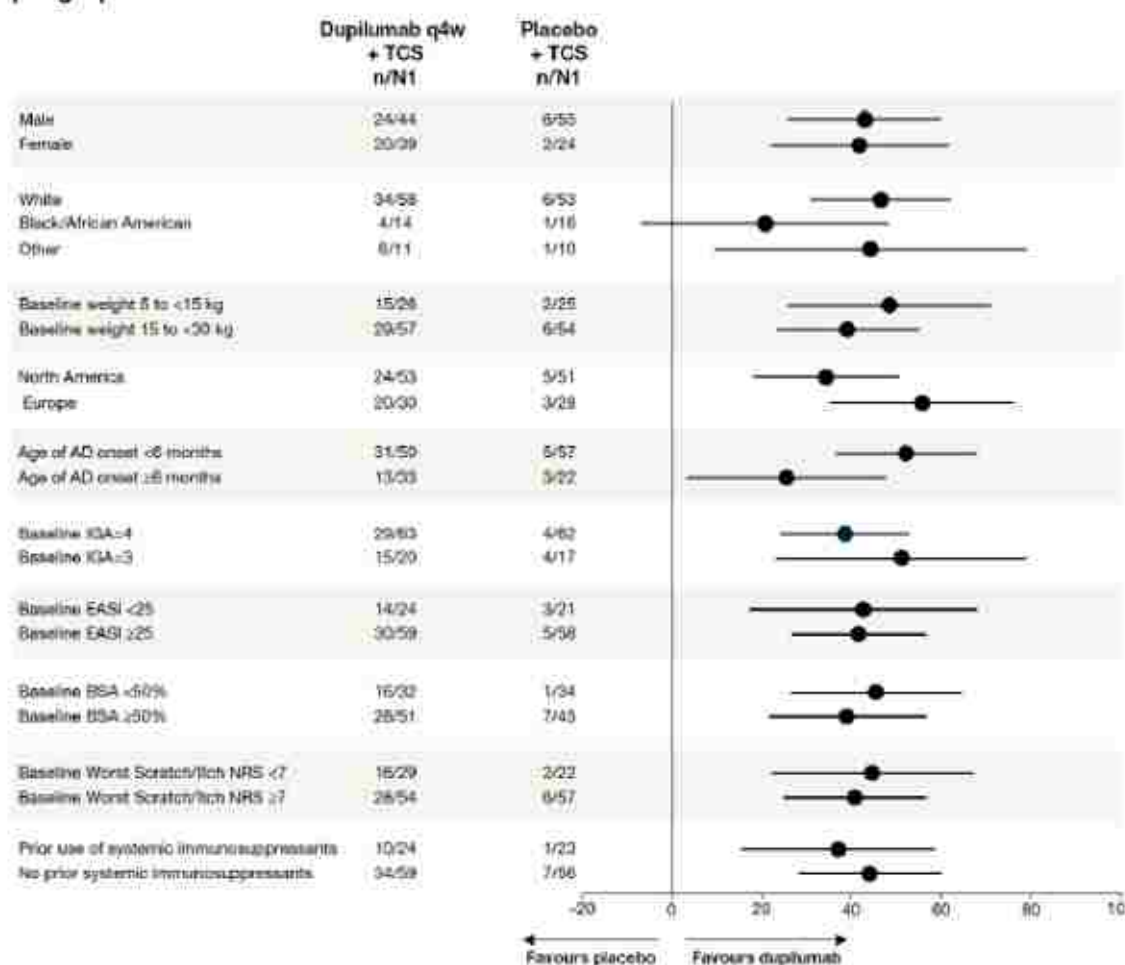
W grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy (prawie 5-krotnie) odsetek chorych z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów Unii Europejskiej) niż w grupie placebo (53% vs 10%) - OR=10,01 [95%CI: 4,29; 23,39], $p < 0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,56], $p < 0,00001$; $NNT_{16\text{ tyg.}}=3$ [95%CI: 2; 4]. Istotną poprawę AZS w odniesieniu do tego punktu końcowego w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 2 (nominalne $p < 0,0022$, patrz Rys. 8).

Efekt leczenia dupilumabem w odniesieniu do EASI-75 w tyg. 16. był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach (patrz Rys. 9).

Rys. 8. Odsetek pacjentów z EASI-75 do 16. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, określony jako równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów UE lub obszarów referencyjnych UE).



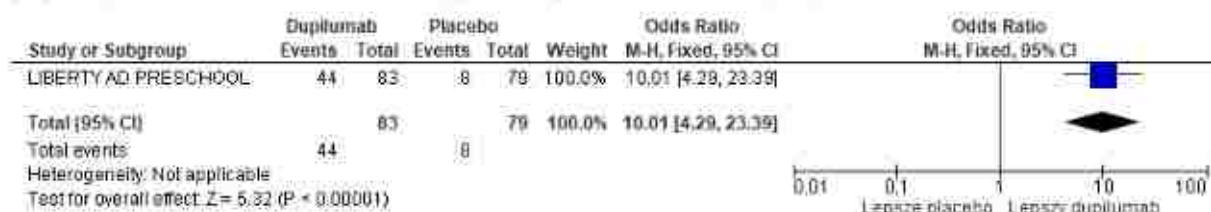
Wartości po pierwszym zastosowaniu leczenia ratunkowego zostały ustawione jako brakujące. Pacjentów z brakującymi wartościami w 16. tygodniu z powodu leczenia ratunkowego, wycofania zgody, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności (w ocenie badacza) uznano za pacjentów nieodpowiadających na leczenie. Pacjenci z brakującymi wartościami z innych powodów, w tym COVID-19, zostali przypisani przez wielokrotne imputacje. † $p < 0,0001$. ‡Nominalne $p < 0,0022$.

Rys. 9. Wykresy typu *forest plot* dla osiągnięcia EASI-75 w tyg. 16 w predefiniowanych podgrupach.

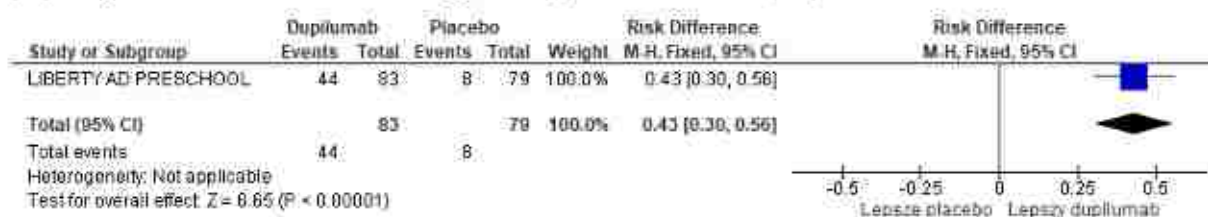
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-75	83/79	10,01 [4,29; 23,39]	<0,00001	0,43 [0,30; 0,56]	<0,00001	3 [2; 4]

Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (OR).



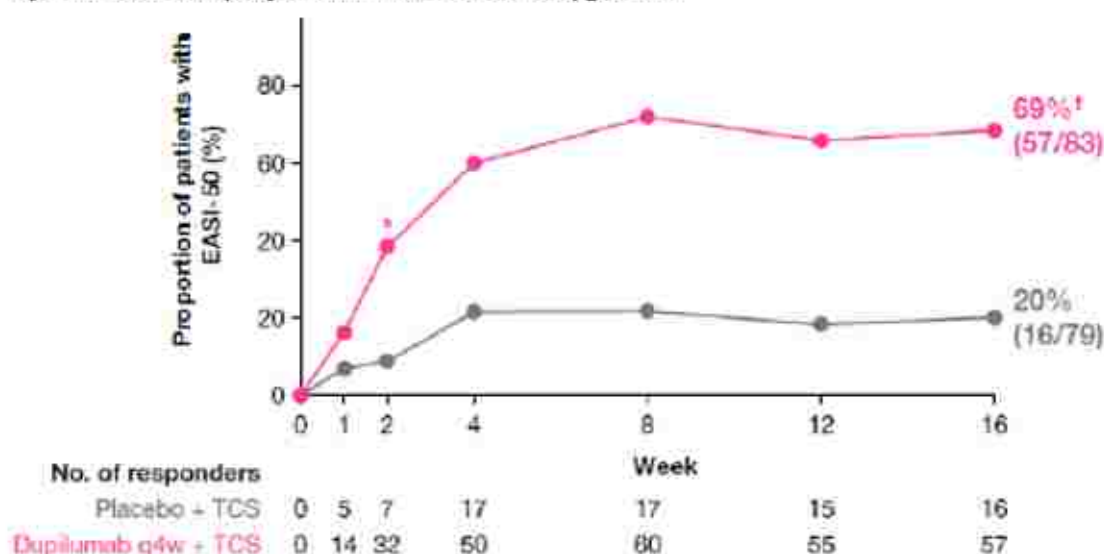
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (RD).



5.1.2.2 EASI-50

W grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-50) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych niż w grupie placebo (69% vs 20%) - OR=8,63 [95%CI: 4,21; 17,71], $p < 0,00001$; RD=0,48 [95%CI: 0,35; 0,62], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]. Istotną poprawę AZS w odniesieniu do tego punkt końcowego w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 2 (nominalne $p < 0,0001$, patrz Rys. 12).

Rys. 12. Odsetek pacjentów z EASI-50 do 16 tygodnia.

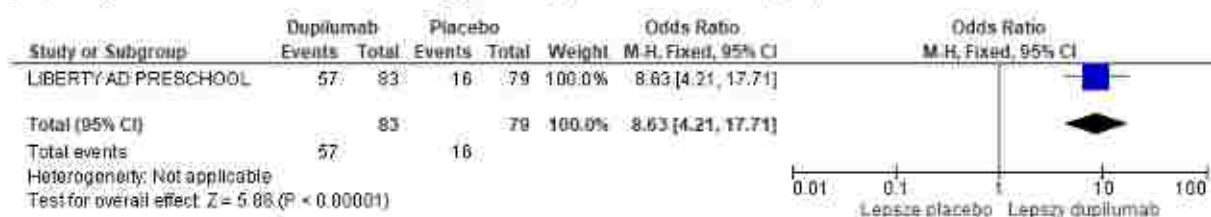


DUPI + mGKS, N=83, PLA + mGKS, N=79; † nominalne $p < 0,0001$; ‡ $p < 0,0001$.

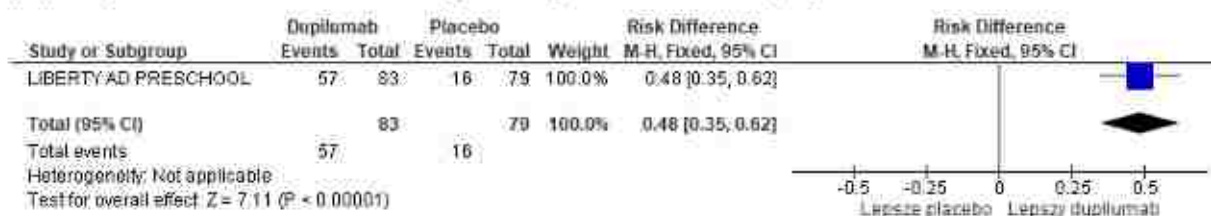
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-50	83/79	8,63 [4,21; 17,71]	<0,00001	0,48 [0,35; 0,62]	<0,00001	3 [2; 3]

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (OR).



Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (RD).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

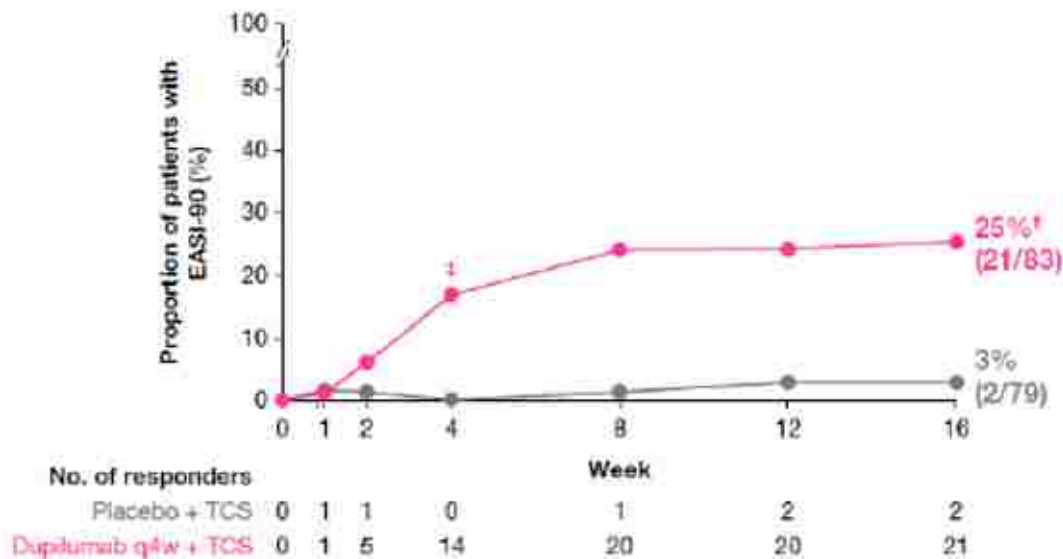
[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2.4 EASI-90

W grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych niż w grupie placebo (25% vs 3%) - OR=13,04 [95%CI: 2,94; 57,77], $p=0,0007$; RD=0,23 [95%CI: 0,13; 0,33], $p<0,00001$; $NNT_{16\text{ tyg.}}=5$ [95%CI: 4; 8]. Istotną poprawę AZS w odniesieniu do tego punktu końcowego w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 4 (nominalne $p<0,01$, patrz Rys. 17).

Rys. 17. Odsetek pacjentów z EASI-90 do 16 tygodnia.

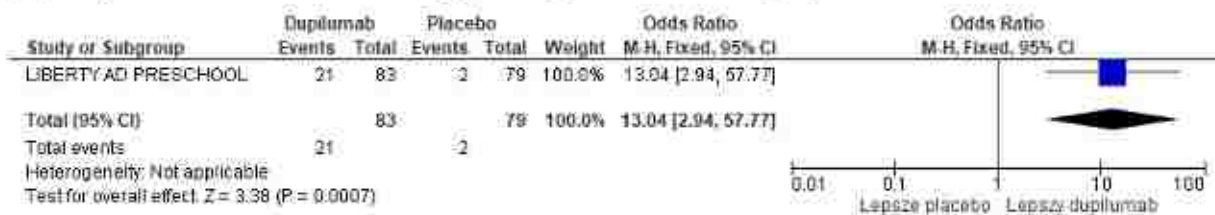


DUPI + mGKS, N=83, PLA + mGKS, N=79; † $p<0,0001$; ‡ nominalne $p<0,01$.

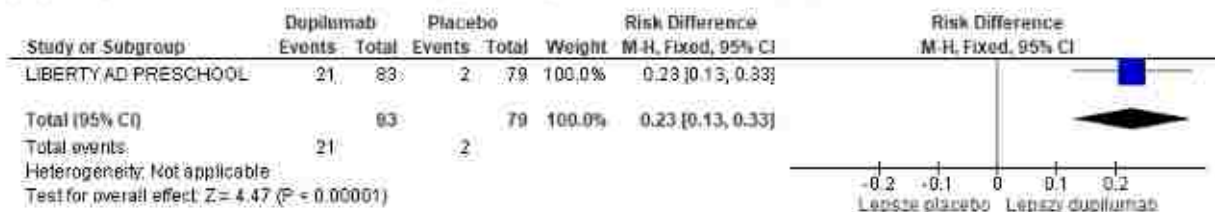
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI - EASI-90.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-90	83/79	13,04 [2,94; 57,77]	0,0007	0,23 [0,13; 0,33]	<0,00001	5 [4; 8]

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (OR).



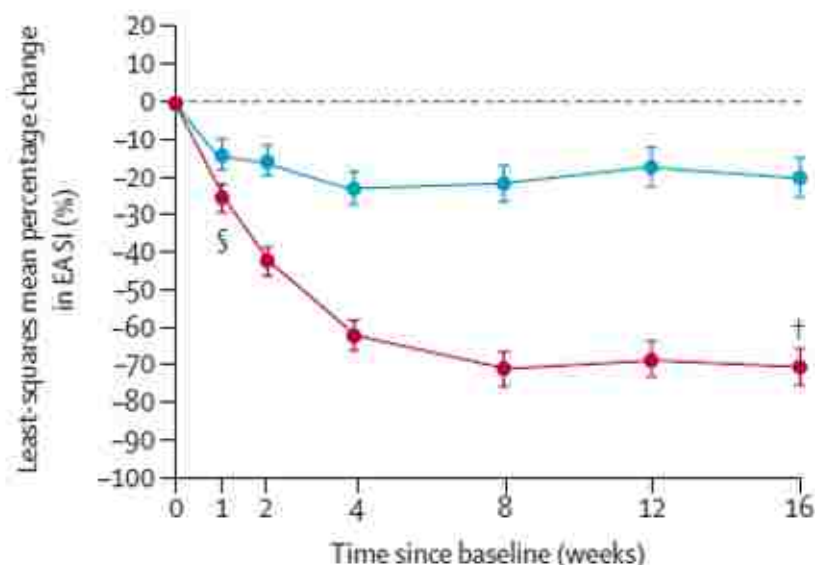
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (RD).



5.1.2.5 Średnia procentowa zmiana w skali EASI

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych była równa **-70,0%**, natomiast w grupie otrzymującej placebo **-19,6%**. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych (główny drugorzędowy PK) w porównaniu z placebo (MD=-50,4% [95%CI: -62,4; -38,4], $p < 0,0001$). Poprawę w skali EASI w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 1 ($p = 0,0135$; patrz Rys. 20).

Rys. 20. Średnia procentowa zmiana EASI metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do tygodnia 16 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).



slupki błędów to błędy standardowe. Wartości po pierwszym zastosowaniu leczenia ratunkowego zostały ustawione jako brakujące. Pacjenci z brakującymi wartościami w 16. tygodniu z powodu leczenia ratunkowego, wycofania zgody, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności (w ocenie badacza) zostali przypisani metodą przeniesienia najgorszej obserwacji. Pacjenci z brakującymi wartościami z innych powodów, w tym COVID-19, zostali przypisani przez wielokrotne imputacje. Wszystkie brakujące dane przed imputacją najgorszej obserwacji przeniesionej zostały wykorzystane do wielokrotnego imputacji. †p<0,0001. ‡Nominalne p=0,0135.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
EASI: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	83/79	-50,4% [-62,4; -38,4]	<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.3 NRS – nasilenie świądu, jakość snu i ból skóry

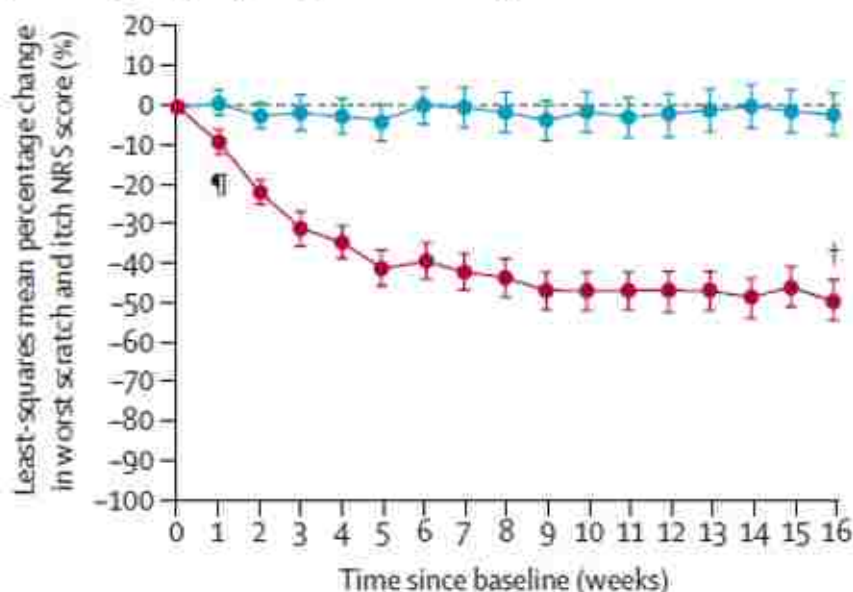
W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano nasilenie świądu, mierzone jako wynik skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*). Oceniano średnią procentową zmianę w tej skali po całym okresie leczenia (16 tygodni) w stosunku do wartości początkowych. Procentowa zmiana w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu stanowiła jeden z głównych drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto oceniano również odsetek pacjentów, którzy doświadczają co najmniej 4-punktowej oraz 3-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych. Pomiar intensywności świądu przy pomocy skali NRS jest raportowany za pomocą 11-punktowej skali, gdzie wynik równy 0 oznacza brak świądu, a wynik równy 10 oznacza największy wyobrażalny świąd. Śwędzenie zostało ocenione przez rodzica/opiekuna.

Poza nasileniem świądu w skali NRS oceniono również średnie zmiany jakości snu pacjenta i jakości snu opiekuna oraz bólu skóry pacjenta. Ocena jakości snu i innych pojęć związanych ze snem została przeprowadzona przy użyciu dziennika snu przez rodzica/opiekuna.

5.1.3.1 Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS

Procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu była znacznie większa w grupie dupilumabu niż w grupie placebo. W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych była równa -49,4%, natomiast w grupie otrzymującej placebo jedynie -2,2%. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu (główny drugorzędowy PK) mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (MD=-47,1% [95%CI: -59,5; -34,8], p<0,0001). Poprawę najgorszego zadrapania/świądu w skali NRS w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 1 (p=0,0039; patrz Rys. 21).

Rys. 21. Średnia procentowa zmiana metodą najmniejszych kwadratów średniej tygodniowej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania i świądu od wartości początkowej do tygodnia 16 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).



słupki błędów to błędy standardowe. Wartości po pierwszym zastosowaniu leczenia ratunkowego zostały ustawione jako brakujące. Pacjenci z brakującymi wartościami w 16. tygodniu z powodu leczenia ratunkowego, wycofania zgody, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności (w ocenie badacza) zostali przypisani metodą przeniesienia najgorszej obserwacji. Pacjenci z brakującymi wartościami z innych powodów, w tym COVID-19, zostali przypisani przez wielokrotne imputacje. Wszystkie brakujące dane przed imputacją najgorszej obserwacji przeniesionej zostały wykorzystane do wielokrotnej imputacji. † $p < 0,0001$. ††Nominalne $p = 0,0039$.

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	83/79	-47,1% [-59,5; -34,8]	$p < 0,0001$

* wg Paller 2022.

5.1.3.2 4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS

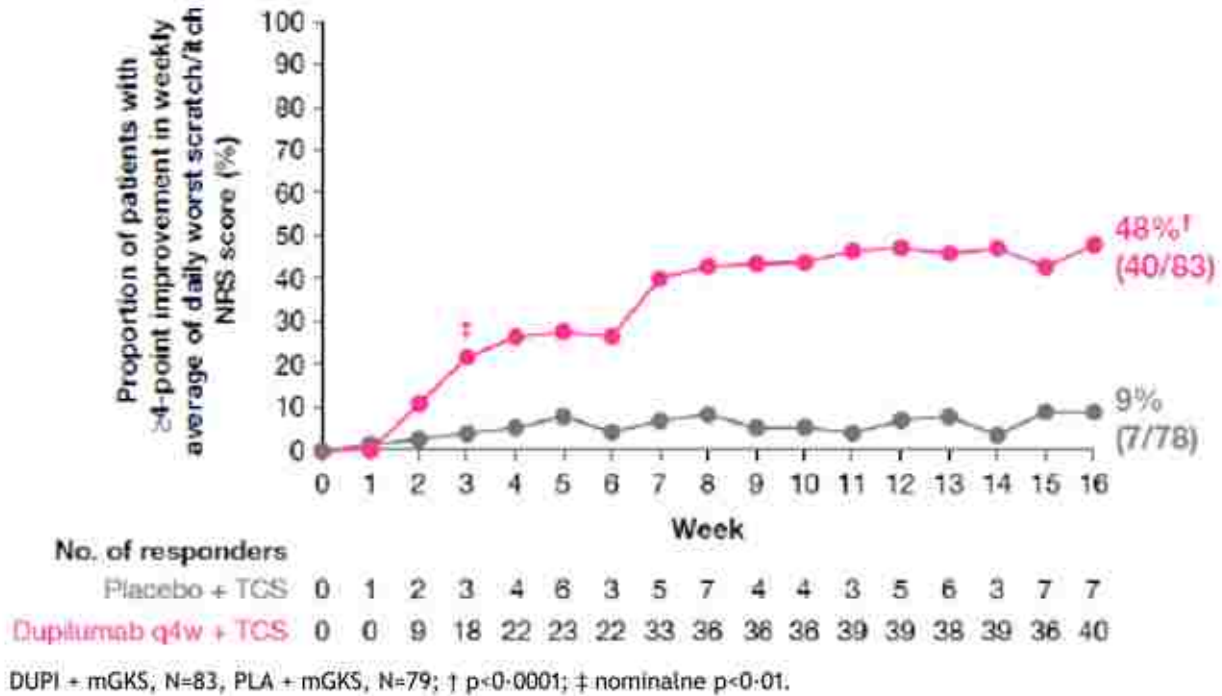
Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, których wynik nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS był większy lub równy 4 w momencie rozpoczęcia badania.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy **48% w grupie przyjmującej dupilumab oraz 9% w grupie otrzymującej placebo.**

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z 4-punktową lub większą poprawą nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,44

[95%CI: 3,88; 22,93], $p < 0,00001$; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,52], $p < 0,00001$; $NNT_{16\text{ tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 4]).

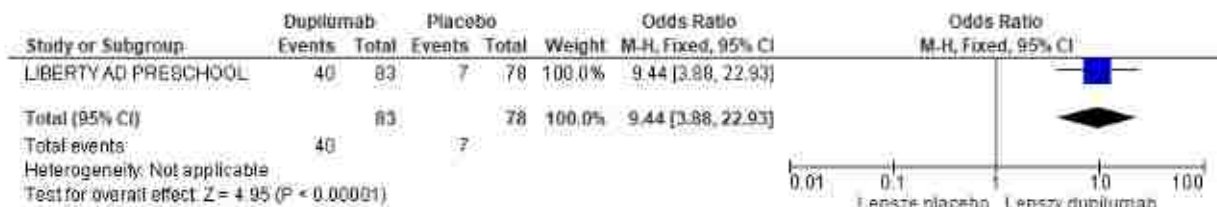
Rys. 22. Odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową poprawą średniej tygodniowej najgorszego dziennego wyniku NRS dla zadrapania/świądu od wartości początkowej do tygodnia 16.



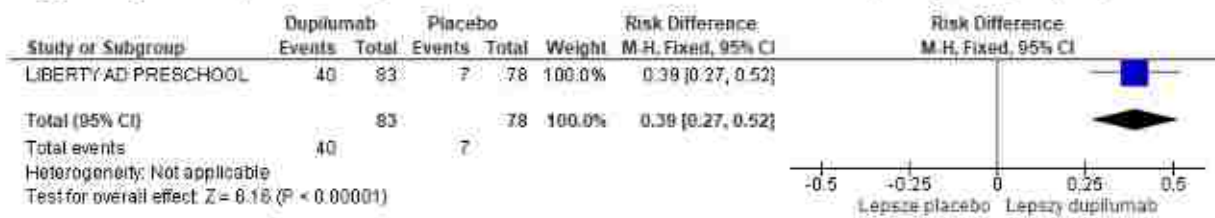
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
NRS: 4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	83/78	9,44 [3,88; 22,93]	$p < 0,00001$	0,39 [0,27; 0,52]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



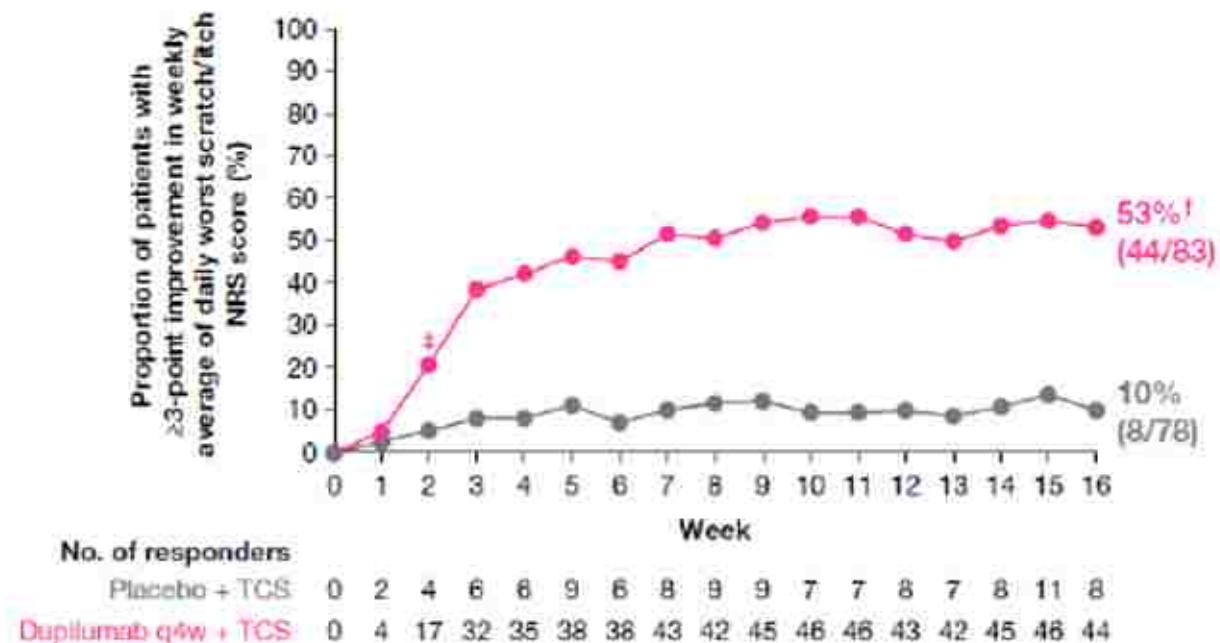
5.1.3.3 3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS

Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, których wynik nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS był większy lub równy 3 w momencie rozpoczęcia badania.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy 53% w grupie przyjmującej dupilumab oraz 10% w grupie otrzymującej placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z 3-punktową lub większą poprawą nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,87 [95%CI: 4,22; 23,07], $p < 0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

Rys. 25. Odsetek pacjentów z ≥ 3 -punktową poprawą średniej tygodniowej najgorszego dziennego wyniku NRS dla zadrapania/świądu od wartości początkowej do tygodnia 16.

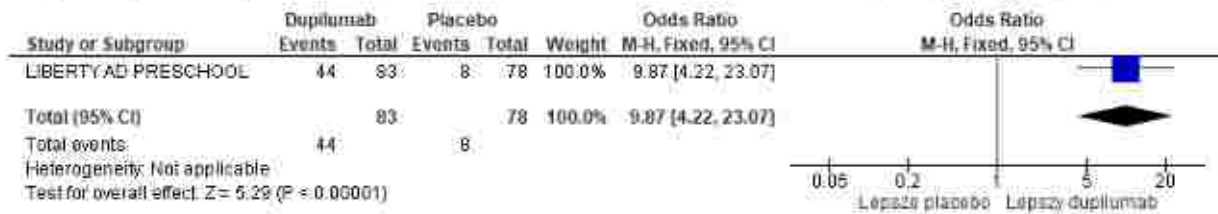


DUPI + mGKS, N=83, PLA + mGKS, N=79; † $p < 0,0001$; ‡ nominalne $p < 0,01$.

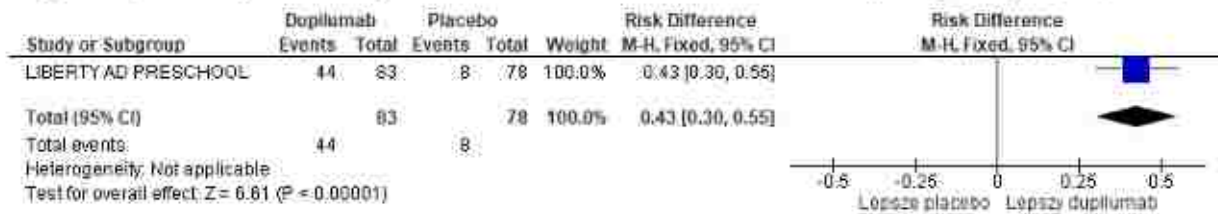
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
NRS: 3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	83/78	9,87 [4,22; 23,07]	p<0,00001	0,43 [0,30; 0,55]	p<0,00001	3 [2; 4]

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



5.1.3.4 Średnia zmiana jakości snu pacjenta

Średnia zmiana jakości snu pacjenta w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była większa w ramieniu dupilumabu w porównaniu z ramieniem placebo – odpowiednio poprawa o 2,0 vs 0,3 pkt. (zwiększenie wyniku oznacza poprawę). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości snu pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,7 [95%CI: 1,1; 2,3], p<0,0001).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana jakości snu pacjenta	83/79	1,7 [1,1; 2,3]	p<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.3.5 Średnia zmiana jakości snu opiekuna

Średnia zmiana jakości snu opiekuna w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była większa w ramieniu dupilumabu w porównaniu z ramieniem placebo – odpowiednio poprawa o 1,8 vs 0,3 pkt. (zwiększenie wyniku oznacza poprawę). W badaniu wykazano **istotnie statystycznie większą** poprawę jakości snu opiekuna w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,5 [95%CI: 0,9; 2,1], p=0,0002).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu opiekuna w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana jakości snu opiekuna	83/79	1,5 [0,9; 2,1]	p=0,0002

* wg Paller 2022.

5.1.3.6 Średnia zmiana bólu skóry pacjenta

Ból skóry pacjenta uległ większemu zmniejszeniu w ramieniu dupilumabu w porównaniu z ramieniem placebo (odpowiednio -3,9 vs -0,6). W badaniu wykazano **istotnie statystycznie większą** poprawę w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-3,3 [95%CI: -4,0; -2,6], p<0,0001).

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta	83/79	-3,3 [-4,0; -2,6]	p<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.4 SCORAD

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD (subiektywna ocena świądu i bezsenności została odnotowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była równa -54,7%, natomiast w grupie otrzymującej placebo -16,2%. W badaniu wykazano **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-38,4% [95%CI: -46,7; -30,2], p<0,0001).

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
SCORAD: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	83/79	-38,4% [-46,7; -30,2]	<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.5 POEM

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM (wg rodziców/opiekunów) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była równa -12,9, natomiast w grupie otrzymującej placebo -3,8. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-9,1 [95%CI: -11,3; -6,9], p<0,0001).

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
POEM: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych	83/79	-9,1 [-11,3; -6,9]	<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.6 Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była równa -35,0, natomiast w grupie otrzymującej placebo -10,7. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-24,3 [95%CI: -31,2; -17,3], p<0,0001).

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
średnia zmiana odsetka BSA zajętej AZS w stosunku do wartości początkowych	83/79	-24,3 [-31,2; -17,3]	<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.7 Jakość życia pacjenta – CDLQI i IDQOL

W publikacji Paller 2022 raportowano średnią zmianę jakości życia w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych wg kwestionariuszy CDLQI i IDQOL. [REDACTED]

CDLQI, tj. wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), służy do oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat do poniżej 18 lat. Jakość życia w kwestionariuszu CDLQI w badaniu była mierzona pacjentom z pomocą rodzica lub osoby dorosłej „w razie potrzeby”.

IDQoL, tj. indeks jakości życia zapalenia skóry niemowląt (ang. *Infants' Dermatitis Quality of Life*, IDQOL) posłużył do oceny jakości życia dzieci w wieku poniżej 4 lat i wypełniany był w badaniu przez rodzica lub opiekuna dziecka.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.7.2 Średnia zmiana w wynikach CDLQI

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana w wynikach kwestionariusza CDLQI w stosunku do wartości początkowych była równa -10,0 natomiast w grupie otrzymującej placebo -2,5.

W badaniu wykazano istotną statystycznie większą zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,5 [95%CI: -10,3; -4,8] p<0,0001).

Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
CDLQI: średnia zmiana jakości życia pacjenta	47/38	-7,5 [-10,3; -4,8]	p<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.7.3 Średnia zmiana w wynikach IDQOL

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana w wynikach kwestionariusza IDQOL w stosunku do wartości początkowych była równa -10,9 natomiast w grupie otrzymującej placebo -2,0.

W badaniu wykazano istotną statystycznie większą zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-9,0 [95%CI: -10,3; -4,8] p<0,0001).

Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
IDQOL: średnia zmiana jakości życia pacjenta	36/41	-9,0 [-11,7; -6,2]	p<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.8 Jakość życia opiekuna – DFI

Jakość życia opiekuna oceniono za pomocą kwestionariusza DFI, który wypełniał dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego AZS.

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI w stosunku do wartości początkowych była równa -10,5 natomiast w grupie otrzymującej placebo -2,7.

W badaniu wykazano istotną statystycznie większą zmianę jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,8 [95%CI: -9,8; -5,8] p<0,0001).

Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
DFI: średnia zmiana jakości życia opiekuna	83/79	-7,8 [-9,8; -5,8]	p<0,0001

* wg Paller 2022.

5.1.9 Opuszczone dni pracy opiekuna

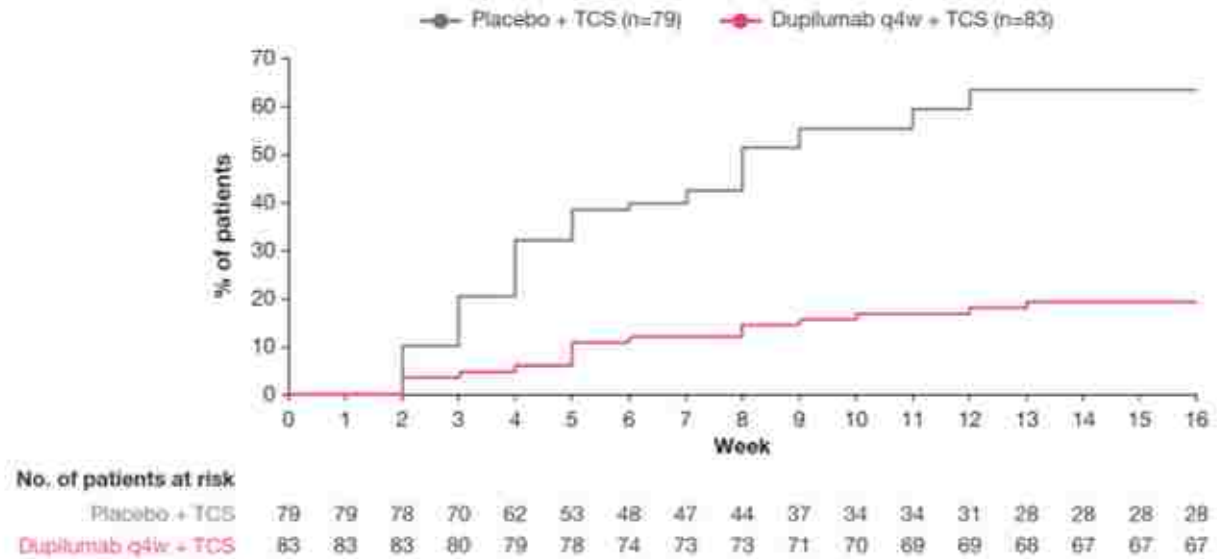
Średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna do tygodnia 16 (od początku badania) wyniosła 2,5 dnia w ramieniu dupilumabu i 5,1 w ramieniu placebo – dane te dostępne były tylko dla części chorych i nie planowano testu statystycznego dla tego punktu końcowego, stąd brak wyników porównania.

5.1.10 Terapia ratunkowa

Podczas 16-tygodniowego okresu leczenia 16 (19%) pacjentów z grupy dupilumabu i 49 (63%) pacjentów z grupy placebo stosowało co najmniej jeden lek doraźny / leczenie ratunkowe, tj. istotnie statystycznie rzadziej stosowano terapię ratunkową w ramieniu dupilumabu (OR = 0,14 [95%CI: 0,07; 0,29], p<0,00001, RD = -0,44 [95%CI: -0,57; -0,30], p<0,00001, NNT_{16tyg} =

3 [95%CI: 2; 4]). Najczęściej stosowanymi dermatologicznymi lekami ratunkowymi według klas terapeutycznych były dermatologiczne preparaty kortykosteroidów. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe zastosowano jako terapię ratunkową w zaostrzeniu AZS u 2 (2/78; 3%) pacjentów w grupie placebo i 1 (1/83; 1%) w grupie dupilumabu. Żadne inne leki ogólnoustrojowe nie były stosowane jako terapie ratunkowe w zaostrzeniu AZS.

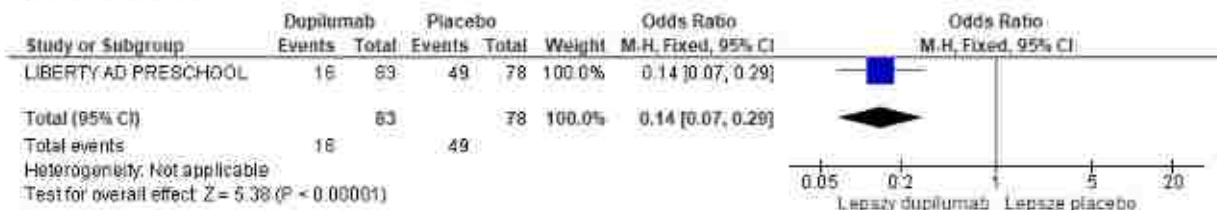
Rys. 30. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do pierwszego zastosowania leczenia ratunkowego lub wycofania z badania od punktu początkowego do 16 tygodnia.



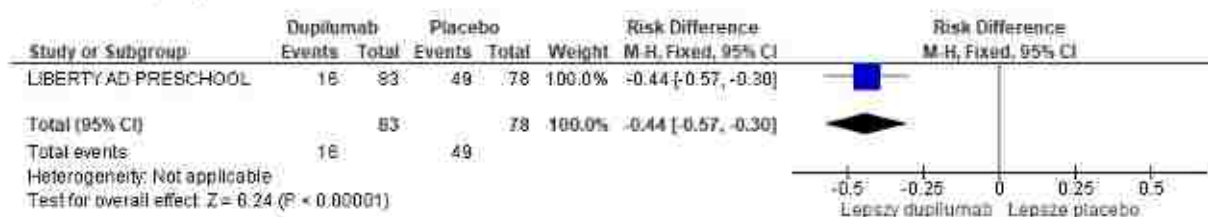
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową	83/78	0,14 [0,07; 0,29]	<0,00001	-0,44 [-0,57; -0,30]	<0,00001	3 [2; 4]

Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa (OR).



Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa (RD).



5.1.11 Zużycie miejscowych kortykosteroidów

W badaniu analizowano odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów do tyg. 16 (od początku badania) oraz średnią dawkę tygodniową (w okresie 16 tyg.) miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania i o średniej i wysokiej sile działania.

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab mediana odsetka dni bez korzystania z mGKS wyniosła 0,21 a w grupie placebo 0,04 – różnica istotnie statystycznie na korzyść dupilumabu (0,0015; wg www.clinicaltrialsregister.eu i <https://clinicaltrials.gov>).

Średnie tygodniowe dawki miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania były niższe w grupie dupilumabu niż w grupie placebo (odpowiednio 10,5 g vs 13,5 g), ale wynik nie uzyskał istotności statystycznej: MD=-2,9 g [95%CI: -6,4; 0,6], p=0,10.

Średnie tygodniowe dawki miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej mocy były znacznie niższe w grupie dupilumabu niż w grupie placebo (odpowiednio 3,0 g vs 6,1 g). W badaniu wykazano istotnie statystycznie przewagę dupilumabu w zakresie mniejszego zużycia mGKS o średniej do dużej sile działania w porównaniu z placebo (MD=-3,1 g [95%CI: -6,2; -0,1], p=0,046).

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnie dawki tygodniowe miejscowych kortykosteroidów.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
Średnia dawka tygodniowa mGKS o niskiej sile działania	83/79	-2,9 [-6,4; 0,6]	0,10
Średnia dawka tygodniowa mGKS o umiarkowanej i silnej sile działania	83/79	-3,1 [-6,2; -0,1]	0,046

* wg Paller 2022.

5.2 Ciężka postać AZS

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego dupilumabu (+mGKS) z placebo (+mGKS) na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 53. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja z ciężką postacią AZS.

Punkt końcowy*	Dupilumab + mGKS (n=63)	Placebo + mGKS (n=62)	p-value**
IGA			
IGA=0/1, n (%)	9/63 (14)	1/62 (2)	0,0194
EASI			
EASI-75, n (%)	29/63 (46)	4/62 (6)	<0,0001
EASI-50-, n (%)	38/63 (60)	12/62 (19)	<0,0001
██████████	██████████	██████████	█
EASI-90-, n (%)	10/63 (16)	0/62(0)	0,0043
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***-, % (SE)	-55,4 (5,0), N=63	-10,3 (5,2), N=62	<0,0001
SCORAD			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***-, % (SE)	-44,6 (3,4), ██████	-11,1 (3,5), ██████	<0,0001
POEM			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych***-, % (SE)	-10,6 (0,9), ██████	-2,5 (1,0), ██████	<0,0001
CDLQI			
██████████	██████████	██████████	█
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych***-- (SE)	-9,1 (1,1), ██████	-2,6 (1,2), ██████	<0,0001
IDQOL			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych***-- (SE)	-9,1 (1,3), ██████	-0,6 (1,1), ██████	<0,0001
NRS			
średnia procentowa zmiana w odniesieniu do najgorszego zadrapania/świądu w stosunku do wartości początkowych***---, % (SE)	-41,8% (5,3), N=63	-0,5% (5,4), N=62	<0,0001
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych^-, n/N (%)	27 (43), ██████	5 (8), ██████	0,0002

Punkt końcowy*	Dupilumab + mGKS (n=63)	Placebo + mGKS (n=62)	p-value**
3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych [^] , n/N (%)	29 (46), █████	6 (10), █████	<0,0001
średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych ^{***} - (SE)	1,7 (0,2), █████	0,2 (0,2), █████	<0,0001
średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych ^{***} - (SE)	-3,4 (0,3)	-0,3 (0,3)	<0,0001
BSA			
średnia zmiana odsetka BSA zajętej przez AZS w stosunku do wartości początkowych ^{***} -, % (SE)	-29,4 (2,9), █████	-7,6 (3,0), █████	<0,0001
DFI			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych ^{***} - (SE)	-9,1 (0,8)	-2,1 (0,8)	<0,0001

bd - brak danych; LSM - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*); NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*);

CDLQI ocenia jakość życia pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat do poniżej 18 lat; IDQoL u pacjentów w wieku poniżej 4 lat;

* Ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia, jeśli nie wskazano inaczej.

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

[^] Wśród pacjentów z wyjściową oceną NRS 4 lub wyższą.

[†] Wśród pacjentów z wyjściową oceną NRS 3 lub wyższą.

[‡] Zwiększenie wyniku oznacza poprawę.

- raport EMA.

-- raport EMA i doniesienia konferencyjne.

5.2.1 IGA

Skala IGA (ang. *Investigator Global Assessment*) jest narzędziem oceny stosowanym w badaniach klinicznych do globalnej oceny ciężkości AZS w oparciu o 5-punktową skalę od 0 (brak zmian) do 4 (ciężka).

Odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 (bez zmian lub prawie bez zmian) w tyg. 16. stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w przypadku obszaru amerykańskiego.

W subpopulacji z ciężkim AZS (wyjściowy wynik IGA = 4) około 7 razy więcej pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego uzyskało wynik IGA 0 lub 1 (skóra bez zmian lub prawie bez zmian) w grupie otrzymującej dupilumab i w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 16. tygodniu. Pacjenci z wynikiem IGA=0/1 stanowili odpowiednio 14% pacjentów

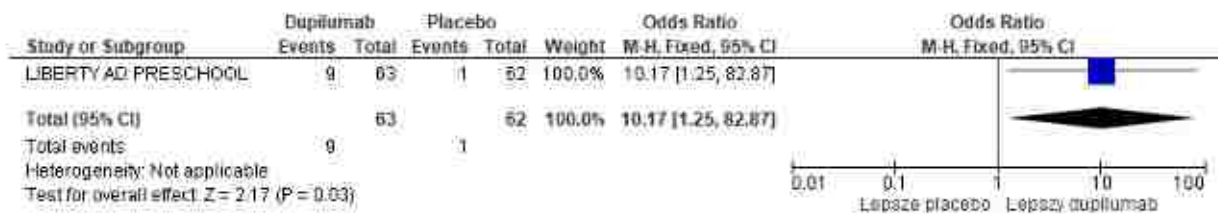
w grupie dupilumabu oraz 2% w grupie placebo. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=10,17 [95%CI: 1,25; 82,87] p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,22], p=0,007; NNT_{16 tyg.}=8 [95%CI: 5; 29]).

Różnicę w leczeniu zaobserwowano już w 4. tygodniu i utrzymywała się przez pozostałą część okresu leczenia (patrz Rys. 35).

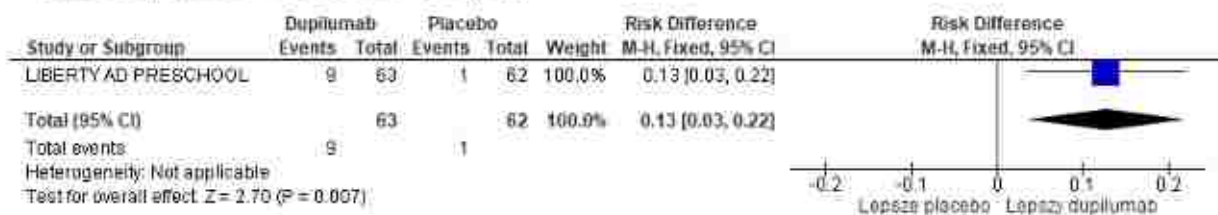
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IGA=0/1	63/62	10,17 [1,25; 82,87]	p=0,03	0,13 [0,03; 0,22]	p=0,007	8 [5; 29]

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (OR).



Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (RD).





5.2.2 EASI

Miara EASI służy do oceny ciężkości i zasięgu AZS.

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano odsetek pacjentów osiągający odpowiednio co najmniej 50% (EASI-50), 75% (EASI-75) oraz 90% (EASI-90) poprawę nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

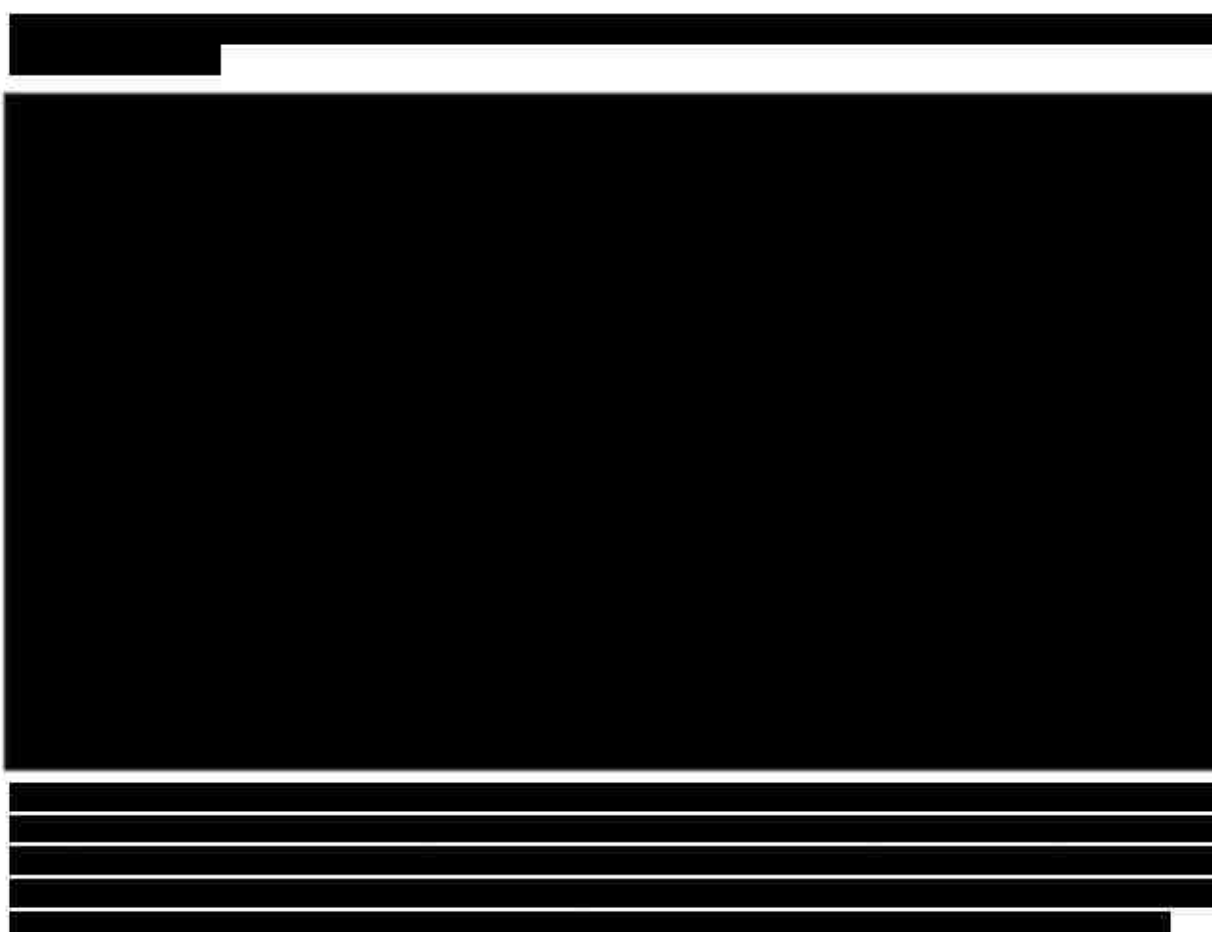
Odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. stanowił równorzędny (do IGA=0/1) pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów Unii Europejskiej

Ponadto w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano również średnią procentową zmianę w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych (jeden z głównych drugorzędowych punktów końcowych). Zakres skali wynosi 0-72, a wyższy wynik wskazuje na wzrost ciężkości.



5.2.2.1 EASI-75

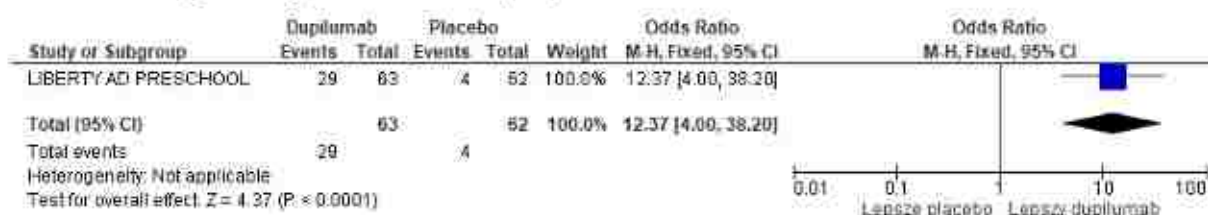
W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano **istotnie statystycznie większy (ponad 6-krotnie)** odsetek chorych z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych (**pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów Unii Europejskiej**) niż w grupie placebo (**46% vs 6%**) - OR=12,37 [95%CI: 4,00; 38,20], $p < 0,0001$; RD=0,40 [95%CI: 0,26; 0,53], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]. Istotną poprawę AZS w odniesieniu do tego punktu końcowego w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 2 i utrzymywała się ona przez pozostałą część okresu leczenia Rys. 36.



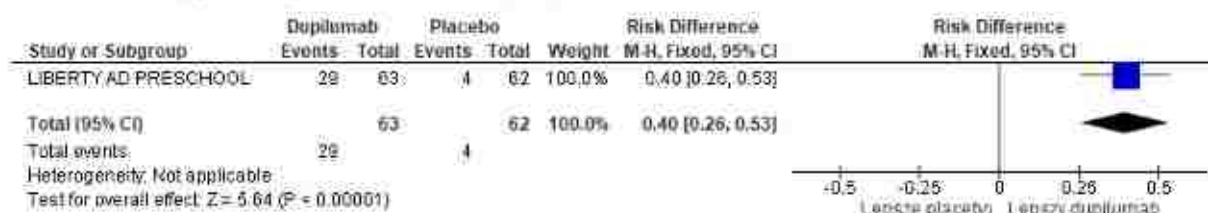
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-75	63/62	12,37 [4,00; 38,20]	$p < 0,0001$	0,40 [0,26; 0,53]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (OR).



Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (RD).



5.2.2.2 EASI-50

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-50) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych niż w grupie placebo (60% vs 19%) - OR=6,33 [95%CI: 2,83; 14,20], $p < 0,00001$; RD=0,41 [95%CI: 0,25; 0,57], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4].

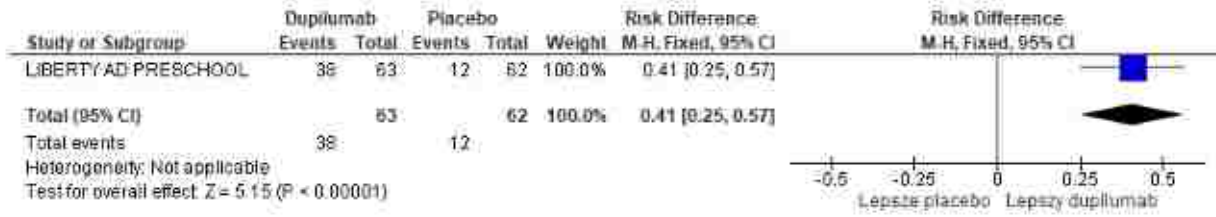
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-50	63/62	6,33 [2,83; 14,20]	$p < 0,00001$	0,41 [0,25; 0,57]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (OR).



Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (RD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

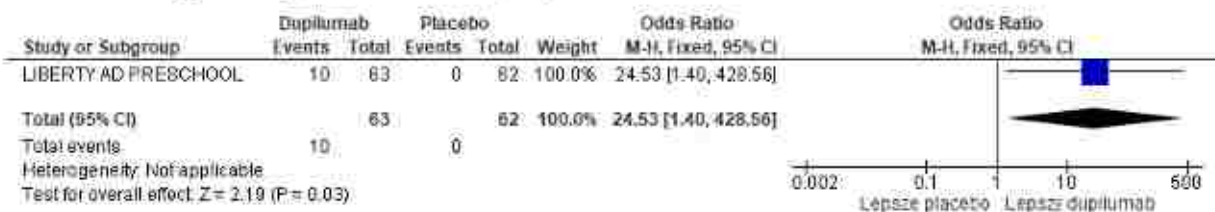
5.2.2.4 EASI-90

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w 16 tyg. stosunku do wartości początkowych niż w grupie placebo (16% vs 0%) - OR=24,53 [95%CI: 1,40; 428,56], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0009; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 16].

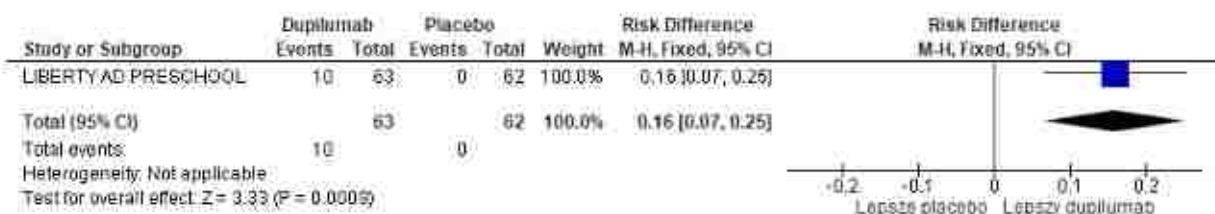
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
EASI-90	63/62	24,53 [1,40; 428,56]	p=0,03	0,16 [0,07; 0,25]	p=0,0009	7 [4; 16]

Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (OR).

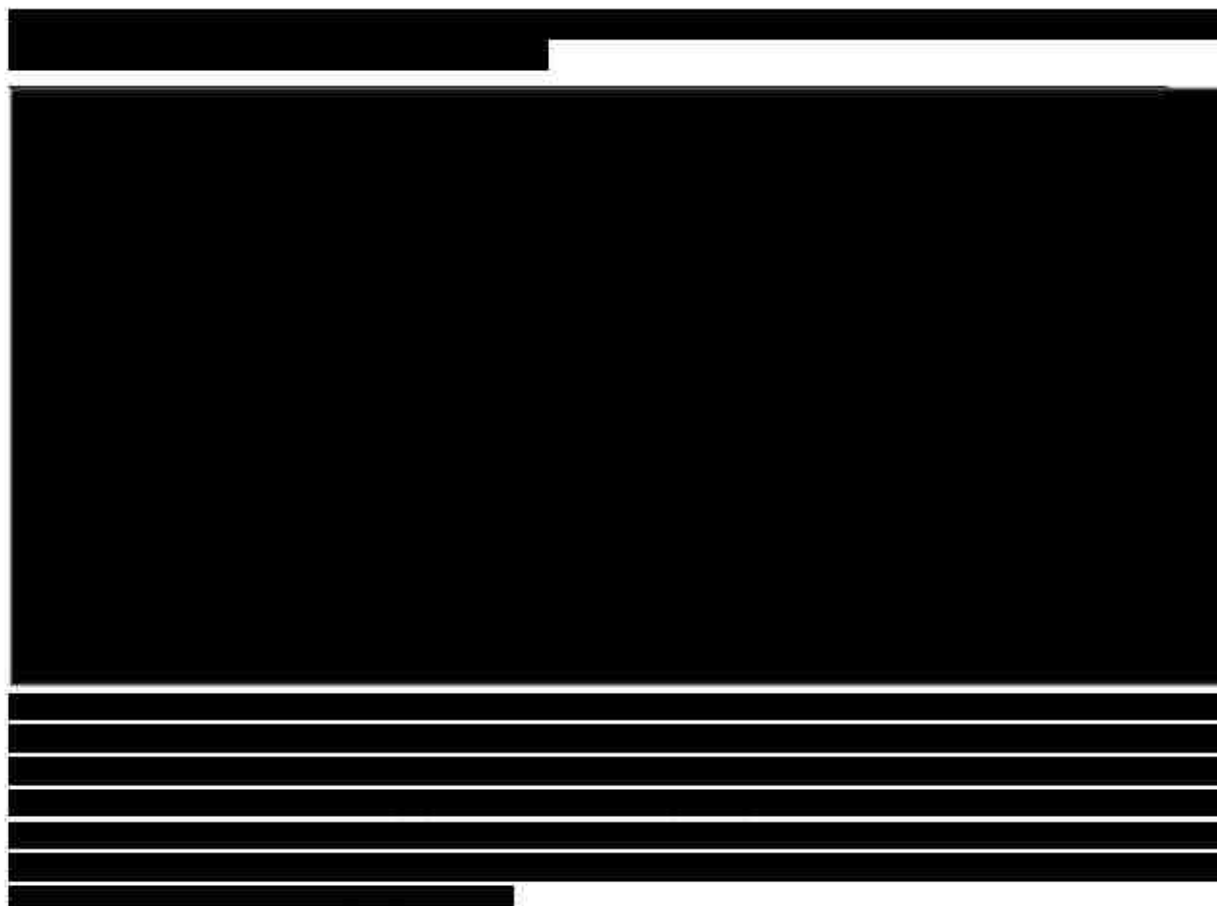


Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (RD).



5.2.2.5 Średnia procentowa zmiana w skali EASI

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych była równa -55,4%, natomiast w grupie otrzymującej placebo -10,3%. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych (główny drugorzędowy PK) w porównaniu z placebo (MD=-45,1% [95%CI: -59,2; -31,0], $p<0,0001$). Poprawę w skali EASI w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 1 (patrz [REDACTED]).



Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	NI/Nk	MD [95%CI]	p
EASI: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	63/62	-45,1% [-59,2; -31,0]	<0,0001

* wg EMA raport.

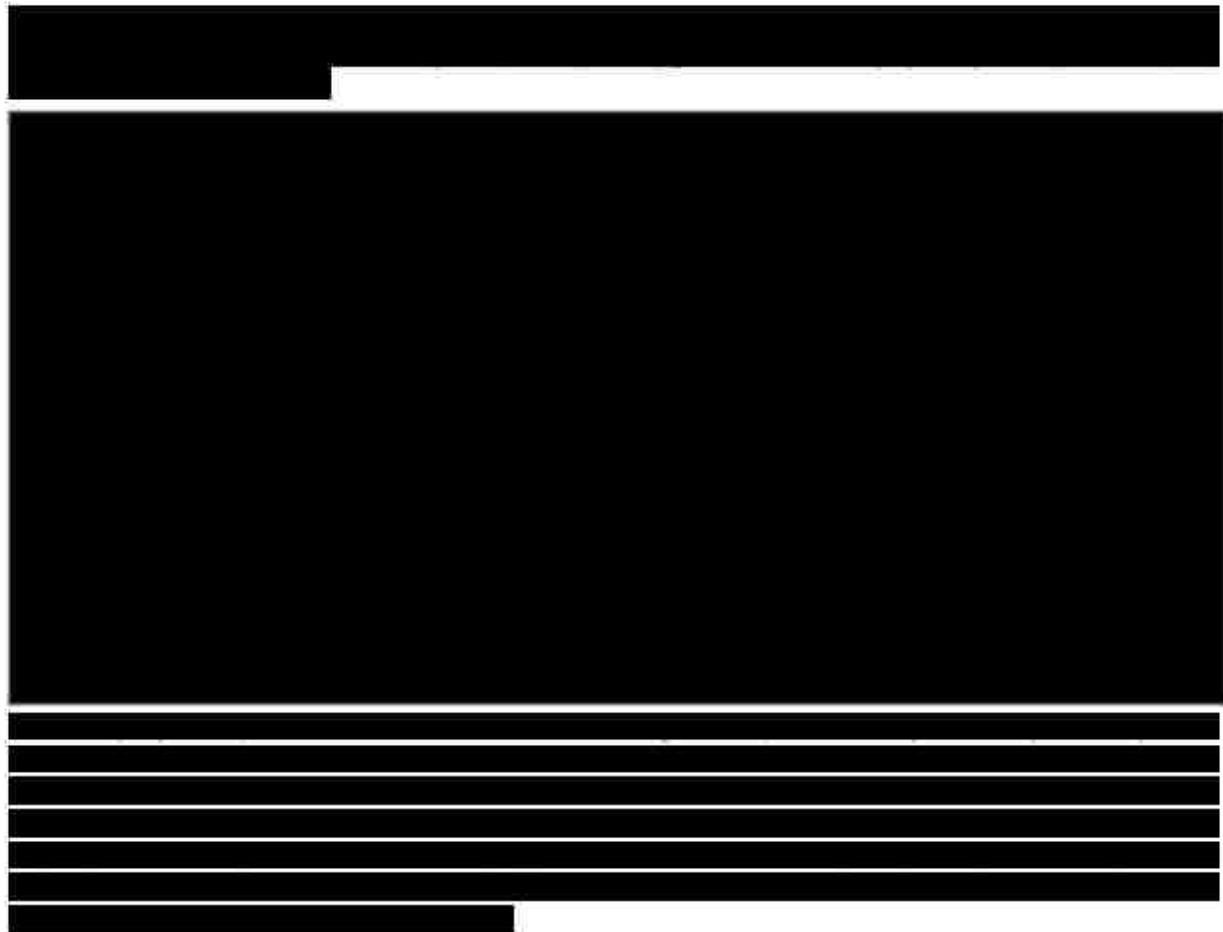
5.2.3 NRS

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL oceniano nasilenie świądu, mierzone jako wynik skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*). Oceniano średnią procentową zmianę w tej skali po całym okresie leczenia (16 tygodni) w stosunku do wartości początkowych. Procentowa zmiana w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu stanowiła jeden z głównych drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto oceniano również odsetek pacjentów, którzy doświadczają co najmniej 4-punktowej oraz 3-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych. Pomiar intensywności świądu przy pomocy skali NRS jest raportowany za pomocą 11-punktowej skali, gdzie wynik równy 0 oznacza brak świądu, a wynik równy 10 oznacza największy wyobrażalny świąd. Śwędzenie zostało ocenione przez rodzica/opiekuna.

Poza nasileniem świądu w skali NRS oceniono również średnie zmiany jakości snu pacjenta i bólu skóry pacjenta. Ocena jakości snu i innych pojęć związanych ze snem została przeprowadzona przy użyciu dziennika snu przez rodzica/opiekuna.

5.2.3.1 Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu była znacznie większa w grupie dupilumabu niż w grupie placebo. W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych była równa **-41,8%**, natomiast w grupie otrzymującej placebo **0,5%**. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu (**główny drugorzędowy PK**) mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (MD=-42,3% [95%CI: -57,2; -27,4], $p<0,0001$). Poprawę najgorszego zadrapania/świądu w skali NRS w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od tyg. 1 i utrzymywała się ona przez pozostałą część okresu leczenia (patrz ████████).



Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	63/62	-42,3% [-57,2; -27,4]	p<0,0001

* wg EMA raport.

5.2.3.2 4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS

Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, których wynik nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS był większy lub równy 4 w momencie rozpoczęcia badania.

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) odsetek pacjentów, u których nastąpiła 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy **42% w grupie przyjmującej dupilumab oraz 8% w grupie otrzymującej placebo.**

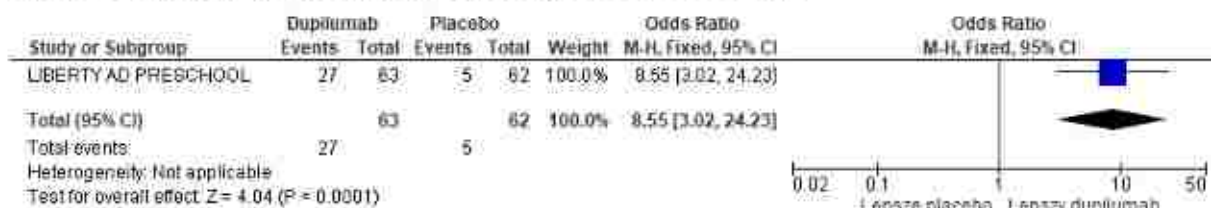
Analiza skuteczności w subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) wykazała **istotną statystycznie różnicę** w odsetku pacjentów z 4-punktową lub większą poprawą nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych

na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=8,55 [95%CI: 3,02; 24,23], $p<0,0001$; RD=0,35 [95%CI: 0,21; 0,49], $p<0,00001$; $NNT_{16\text{ tyg.}}=3$ [95%CI: 3; 5]).

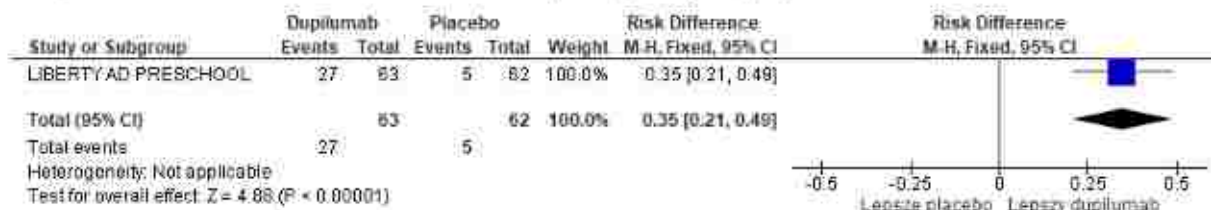
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
NRS: 4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	63/62	8,55 [3,02; 24,23]	$p<0,0001$	0,35 [0,21; 0,49]	$p<0,00001$	3 [3; 5]

Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.2.3.3 3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS

Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, których wynik nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS był większy lub równy 3 w momencie rozpoczęcia badania.

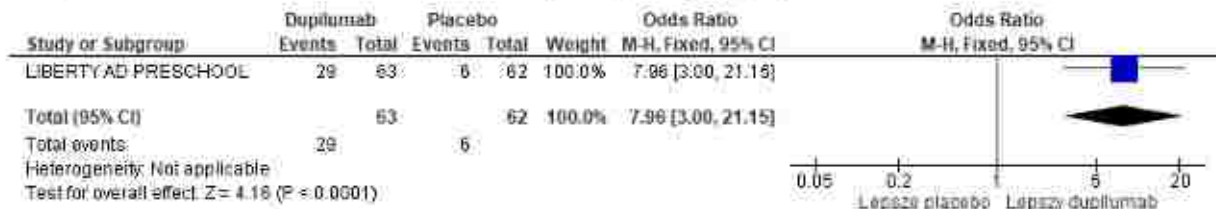
W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) odsetek pacjentów, u których nastąpiła 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy 46% w grupie przyjmującej dupilumab oraz 10% w grupie otrzymującej placebo.

Analiza skuteczności w subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z 3-punktową lub większą poprawą nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=7,96 [95%CI: 3,00; 21,15], $p<0,0001$; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], $p<0,00001$; $NNT_{16\text{ tyg.}}=3$ [95%CI: 2; 5]).

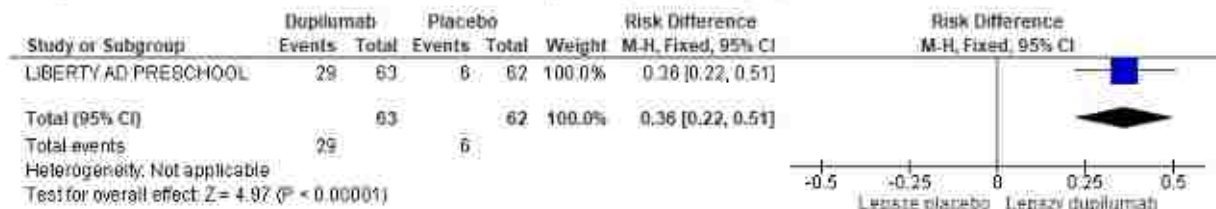
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
NRS: 3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	63/62	7,96 [3,00; 21,15]	p<0,0001	0,36 [0,22; 0,51]	p<0,00001	3 [2; 5]

Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).



Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



5.2.3.4 Średnia zmiana jakości snu pacjenta

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) średnia zmiana jakości snu pacjenta w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była większa w ramieniu dupilumabu w porównaniu z ramieniem placebo – odpowiednio poprawa o 1,7 vs 0,2 pkt. (zwiększenie wyniku oznacza poprawę). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości snu pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,5 [0,9; 2,1], p<0,0001).

Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana jakości snu pacjenta	63/62	1,5 [0,9; 2,1]	p<0,0001

* wg EMA raport [redacted]

5.2.3.5 Średnia zmiana bólu skóry pacjenta

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) ból skóry pacjenta uległ większemu zmniejszeniu w ramieniu dupilumabu w porównaniu z ramieniem placebo (odpowiednio -3,4 vs -0,3). W badaniu wykazano **istotnie statystycznie większą** poprawę w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-3,1 [██████████], p<0,0001).

Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
NRS: średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta	63/62	-3,1 [██████████]	p<0,0001

* wg EMA raport [██████████]

5.2.4 SCORAD

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD (subiektywna ocena świądu i bezsenności została odnotowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych **była równa -44,6%, natomiast w grupie otrzymującej placebo -11,1%.**

W badaniu w subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) wykazano **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-33,4% [██████████], p<0,0001).

Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
SCORAD: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	██████████	-33,4% [██████████]	<0,0001

* wg EMA raport [██████████]

5.2.5 POEM

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM (wg rodziców/opiekunów) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych **była równa -10,6, natomiast w grupie otrzymującej placebo -2,5.** W badaniu wykazano **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali POEM w tyg.

16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-8,1 [95%CI: -10,7; -5,5], $p<0,0001$).

Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
POEM: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych	63/62	-8,1 [-10,7; -5,5]	<0,0001

* wg EMA raport.

5.2.6 Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) w grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych była równa -29,4, natomiast w grupie otrzymującej placebo -7,6. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-21,8 [95%CI: -30,0; -13,6], $p<0,0001$).

Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
średnia zmiana odsetka BSA zajętej AZS w stosunku do wartości początkowych	63/62	-21,8 [-30,0; -13,6]	<0,0001

* wg EMA raport.

5.2.7 Jakość życia pacjenta – CDLQI i IDQOL

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL raportowano średnią zmianę jakości życia w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych wg kwestionariuszy CDLQI i IDQOL. ██████████

CDLQI, tj. wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), służy do oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat do poniżej 18 lat. Jakość życia w kwestionariuszu CDLQI w badaniu była mierzona pacjentom z pomocą rodzica lub osoby dorosłej „w razie potrzeby”.

IDQoL, tj. indeks jakości życia zapalenia skóry niemowląt (ang. *Infants' Dermatitis Quality of Life*, IDQOL) posłużył do oceny jakości życia dzieci w wieku poniżej 4 lat i wypełniany był w badaniu przez rodzica lub opiekuna dziecka.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu w subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) wykazano istotną statystycznie większą zmianę jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,1 [redacted] p<0,0001).

Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI w stosunku do wartości początkowych.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	P
DFI: średnia zmiana jakości życia opiekuna	[redacted]	-7,1 [redacted]	p<0,0001

* wg EMA raport [redacted]

6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL (part B).

Okres obserwacji w badaniu włączonym do analizy wynosił 16 tygodni.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PEDS przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. W analizie wzięto pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 3% pacjentów w dowolnym ramieniu badania.

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w obu analizowanych ramionach nie odnotowano zgonów.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - TEAE,
 - TEAE prowadzące do przerwania leczenia,
 - ciężkie TEAE,
 - poważne TEAE,
 - TEAE uznane za związane z badanym lekiem,
 - TEAE specjalnego zainteresowania;
- zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane – TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów.

W przypadku subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby (IGA=4) analizowano w związku z ograniczoną dostępnością danych następujące punkty końcowe (dane dostępne w raporcie EMA):

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - TEAE,
 - TEAE prowadzące do przerwania leczenia,
 - ciężkie TEAE,
 - poważne TEAE,
 - TEAE uznane za związane z badanym lekiem,
- poszczególne zdarzenia niepożądane – TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów występujące częściej w ramieniu DUPI.

6.1 Umiarkowana i ciężka postać AZS

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego dupilumabu (+mGKS) z placebo (+mGKS) na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL w pełnej populacji analizy bezpieczeństwa, tj. dla chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - pełna populacja badania (tj. chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią choroby), n (%).

Punkt końcowy	Dupilumab + mGKS (n=83)	Placebo + mGKS (n=78)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	53 (64)	58 (74)
Pacjenci z TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia [^]	1 (1)†	1 (1)‡
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (ang. <i>serious</i>)	0	4 (5)§
Pacjenci z ≥ 1 poważnym TEAE (ang. <i>severe</i>)	2 (2)	10 (13)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE uznanym za związane z badanym lekiem	9 (11)	5 (6)
Pacjenci z TEAE specjalnego zainteresowania	1 (1)¶	0
Wąska grupa zapalenia spojówek	4 (5)	0
- alergiczne zapalenie spojówek	1 (1)	0
- zapalenie spojówek	3 (4)	0
Szeroka grupa zapalenia spojówek-	6 (7)	1 (1)
Zakażenia skóry z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki**	10 (12)	19 (24)
Zakażenia wirusem opryszczki††	5 (6)	4 (5)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia††#	2 (2)	2 (3)
TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów††		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	35 (42)	40 (51)
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7 (8)	7 (9)
- infekcja górnych dróg oddechowych	5 (6)	6 (8)
- mięczak zakaźny	4 (5)	2 (3)
- zapalenie spojówek	3 (4)	0
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3 (4)	0
- liszajec	3 (4)	6 (8)
- wirusowe zakażenie dróg oddechowych	0	3 (4)
- gronkowcowe zakażenie skóry	0	3 (4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	17 (20)	28 (36)

Punkt końcowy	Dupilumab + mGKS (n=83)	Placebo + mGKS (n=78)
- atopowe zapalenie skóry§§	11 (13)	25 (32)
- pokrzywka	1 (1)	4 (5)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 (11)	15 (19)
- wodnista wydzielina z nosa	4 (5)	1 (1)
- astma	3 (4)	5 (6)
- kaszel	0	5 (6)
Zaburzenia żołądka i jelit	8 (10)	6 (8)
- próchnica zębów	4 (5)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 (7)	7 (9)
- limfadenopatia	3 (4)	6 (8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 (6)	9 (12)
- gorączka	1 (1)	7 (9)

MedDRA - słownik medyczny dla czynności regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*). ZN - zdarzenie/a niepożądane.

*Jeden pacjent z grupy otrzymującej placebo i miejscowe kortykosteroidy został wykluczony z analizy bezpieczeństwa, ponieważ został losowo przydzielony przez pomyłkę i nie otrzymał badanego leku.

- Według raportu EMA.

^ Brak zgonów w badaniu.

†Pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, jakim było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry.

‡Pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, jakim były koszmary senne spowodowane pobieraniem krwi.

§U jednego pacjenta wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci atopowego zapalenia skóry i jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażonego zapalenia skóry; u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci nadwrażliwości; u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane bakteriami gronkowcowej; a jeden pacjent miał ciężkie zdarzenie niepożądane gronkowcowego zapalenia tkanki łącznej.

¶ Zapalenie powiek (poważne).

|| Wąska grupa zapalenie spojówek to niestandardowe zapytanie MedDRA (podobne do standardowych zapytań MedDRA), które umożliwi przeszukiwanie bazy danych bezpieczeństwa w spójny sposób w różnych badaniach dla dupilumabu w celu wykrycia przypadków zapalenia spojówek. Wąska grupa zapalenia spojówek obejmuje następujące preferowane terminy MedDRA: atopowe zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek.

**Klasyfikacja układów i narządów MedDRA.

††Ogólny termin MedDRA.

‡MedDRA wersja 23.1 klasyfikacja podstawowych układów i narządów oraz preferowane terminy.

§Zaostrzenie atopowego zapalenia skóry.

o łagodnym nasileniu zgodnie z raportem EMA.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 64% pacjentów przyjmujących dupilumab i 74% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania TEAE łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,61 [95%CI=0,31; 1,20], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,25; 0,04], p=ns).

Zarówno w grupie dupilumabu, jak i w grupie placebo, zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u jednego pacjenta (częstość 1%). Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=0,94 [95%CI: 0,06; 15,28], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns).

Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL zaobserwowano jedynie w grupie placebo (u 4 chorych, tj. 5%). Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania ciężkich TEAE łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,10 [95%CI=0,01; 1,87], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,002], p=ns).

Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 2% pacjentów przyjmujących dupilumab i 13% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała **istotnie statystycznie mniejszy** odsetek pacjentów z poważnymi TEAE w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=0,17 [95%CI=0,04; 0,79], p=0,02; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,02], p=0,01).

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia uznane za związane z badanym lekiem w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 11% pacjentów przyjmujących dupilumab i 6% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania TEAE związanych z zastosowanym leczeniem łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=1,78 [95%CI=0,57; 5,55], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns).

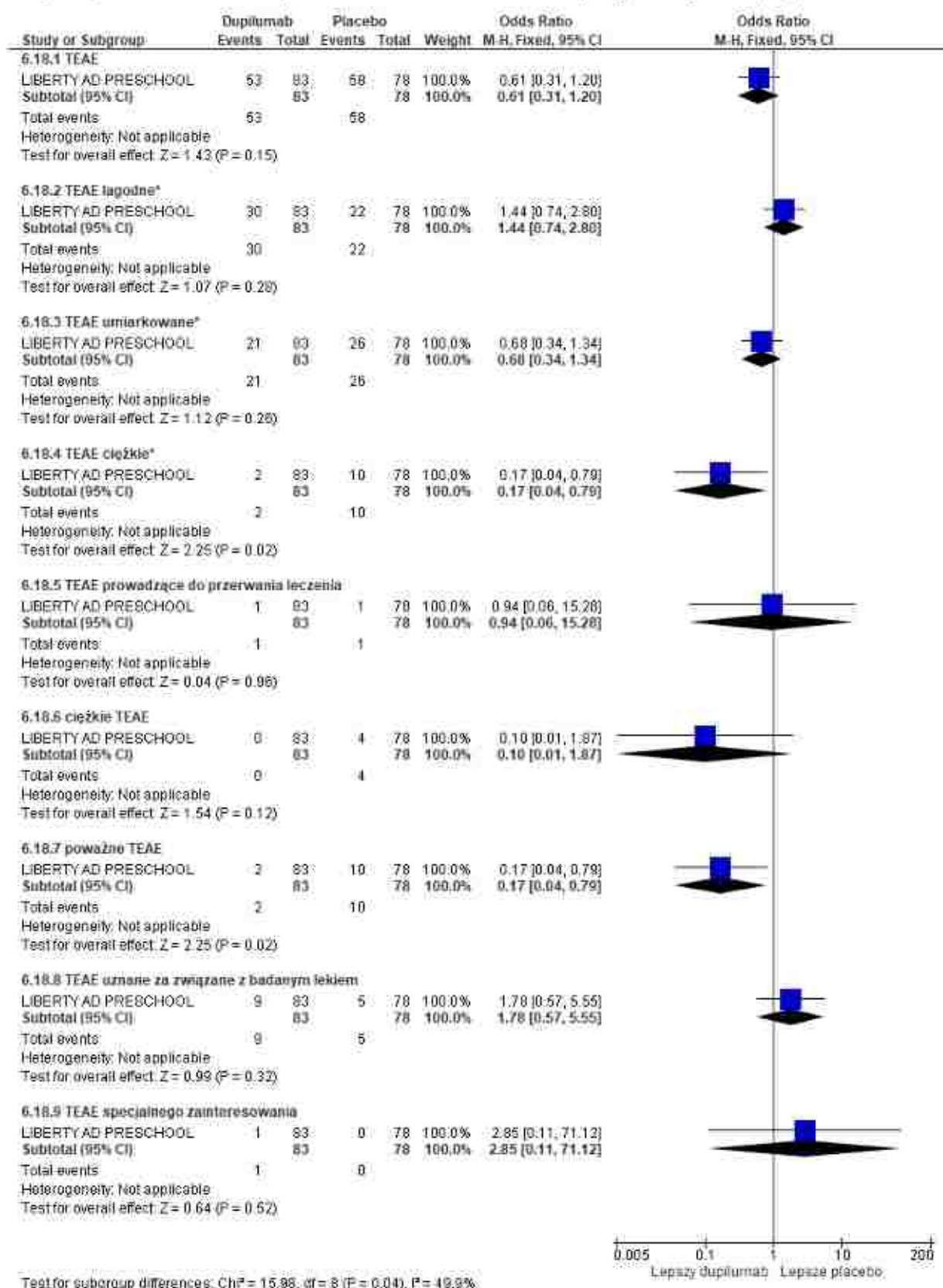
Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia specjalnego zainteresowania wystąpiły u 1 chorego leczonego dupilumabem. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=2,85 [95%CI=0,11; 71,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns).

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w obu analizowanych ramionach nie odnotowano zgonów.

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie.

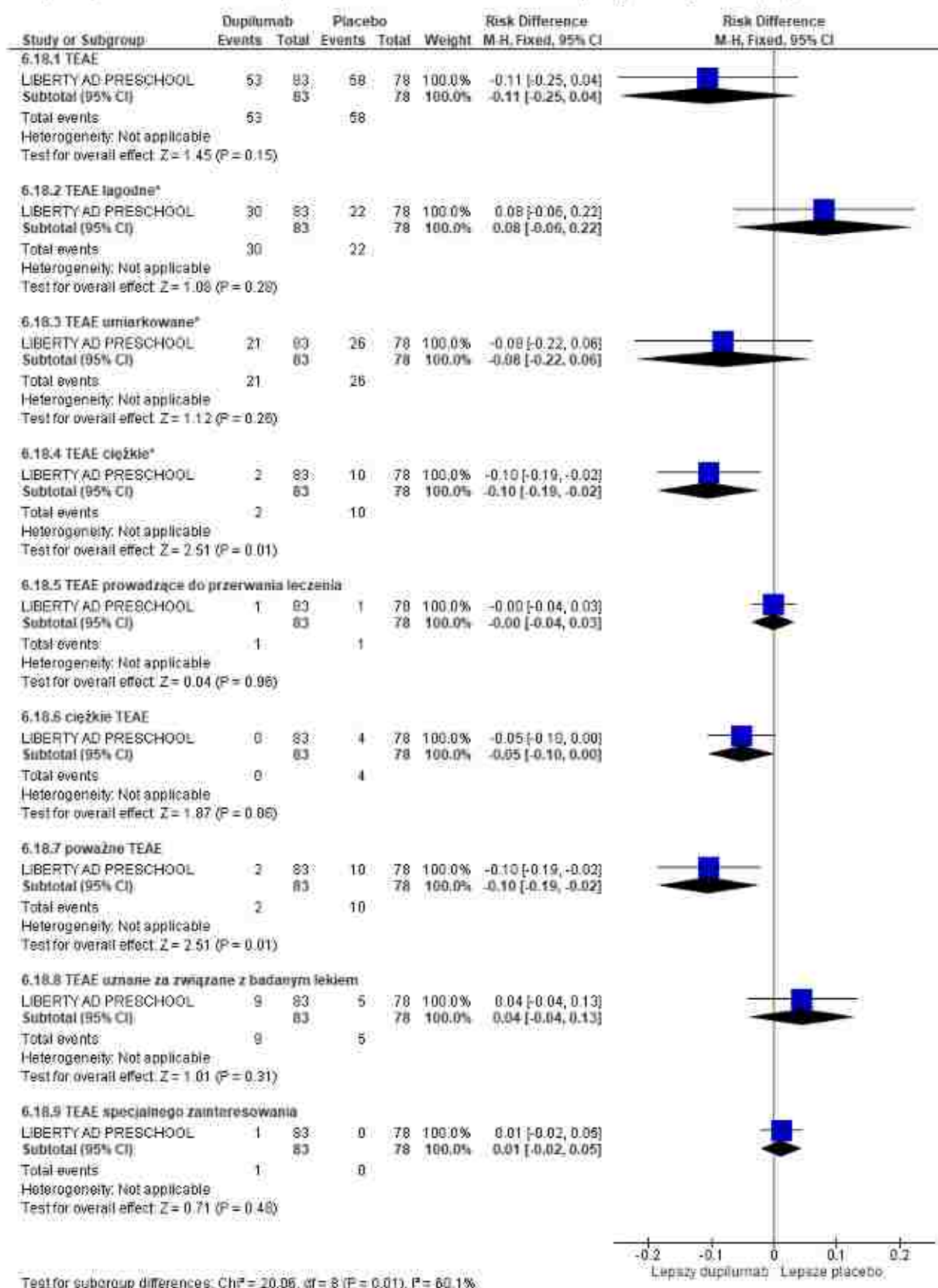
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TEAE	83/78	0,61 [0,31; 1,20]	ns	-0,11 [-0,25; 0,04]	ns	na
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	83/78	0,94 [0,06; 15,28]	ns	-0,001 [-0,04; 0,03]	ns	na
ciężkie TEAE (ang. <i>serious</i>)	83/78	0,10 [0,01; 1,87]	ns	-0,05 [-0,10; 0,002]	0,06	na
poważne TEAE (ang. <i>severe</i>)	83/78	0,17 [0,04; 0,79]	0,02	-0,10 [-0,19; -0,02]	0,01	na
TEAE związane z lekiem	83/78	1,78 [0,57; 5,55]	ns	0,04 [-0,04; 0,13]	ns	na
TEAE specjalnego zainteresowania	83/78	2,85 [0,11; 71,12]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na

Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



* ze względu na maksymalne nasilenie/ intensywność.

Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



* ze względu na maksymalne nasilenie/ intensywność.

6.1.2 Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zapalenia spojówek wg wąskiej definicji (tj. obejmującej atopowe zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek) wystąpiły u 4 chorych (5%) leczonych dupilumabem. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zapalenia spojówek wg wąskiej definicji łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=8,89 [95%CI=0,47; 167,82], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,003; 0,10], p=0,07), w tym alergicznego zapalenia spojówek (OR=2,85 [95%CI=0,11; 71,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns) i zapalenia spojówek (OR=6,83 [95%CI=0,35; 134,32], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns).

Częstość występowania zapalenia spojówek (wąska grupa) była większa w grupie dupilumabu niż w grupie placebo. **Wszystkie przypadki były łagodne i zostały wyleczone.** Mediana czasu do wystąpienia zapalenia spojówek (grupa wąska) wyniosła 79,0 dni (IQR 66,0-93,0), a mediana czasu trwania 24,5 dnia (7,0-47,5) (Paller 2022).

Zapalenia spojówek wg szerokiej definicji wystąpiły u 6 chorych (7%) leczonych dupilumabem i u 1 chorego (1%) leczonego placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zapalenia spojówek wg szerokiej definicji łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=6,00 [95%CI=0,71; 51,02], p=0,10; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,12], p=0,06).

Zakażenia skóry (z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 12% pacjentów przyjmujących dupilumab i 24% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała **istotnie statystycznie mniejszy** odsetek pacjentów z zakażeniami skóry (z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki) w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=0,43 [95%CI=0,18; 0,98], p=0,046; RD=-0,12 [95%CI: -0,24; -0,005], p=0,04).

Zakażenia wirusem opryszczki wystąpiły u 5 chorych (6%) leczonych dupilumabem i u 4 chorych (5%) leczonych placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zakażeń wirusem opryszczki w grupie dupilumabu i placebo (OR=1,19 [95%CI=0,31; 4,59], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns).

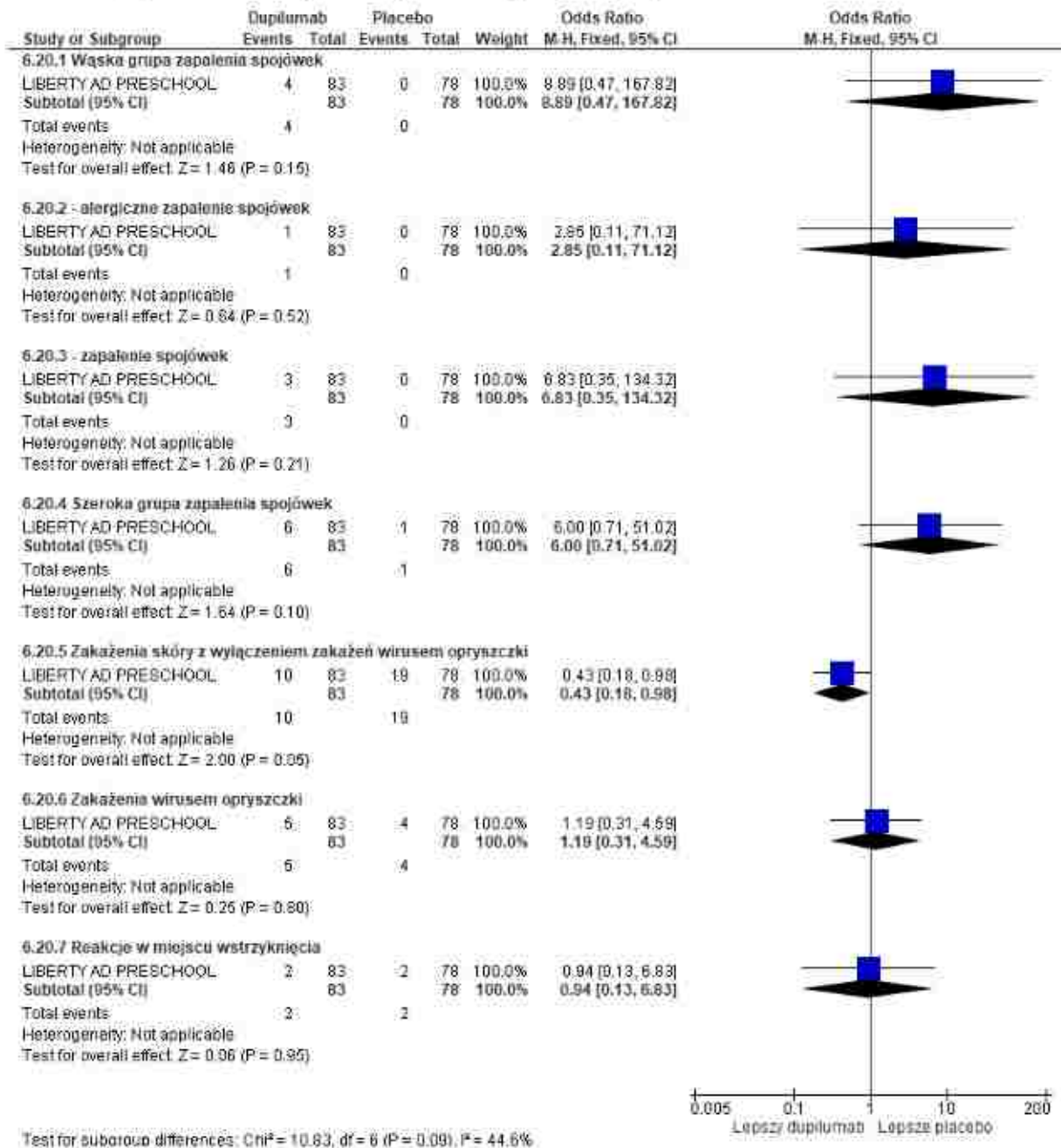
Zarówno w grupie dupilumabu, jak i w grupie placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 2 pacjentów (częstość 2% w ramieniu dupilumabu i 3% w ramieniu placebo). Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,94 [95%CI=0,13; 6,83], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodne nasilenie.

Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

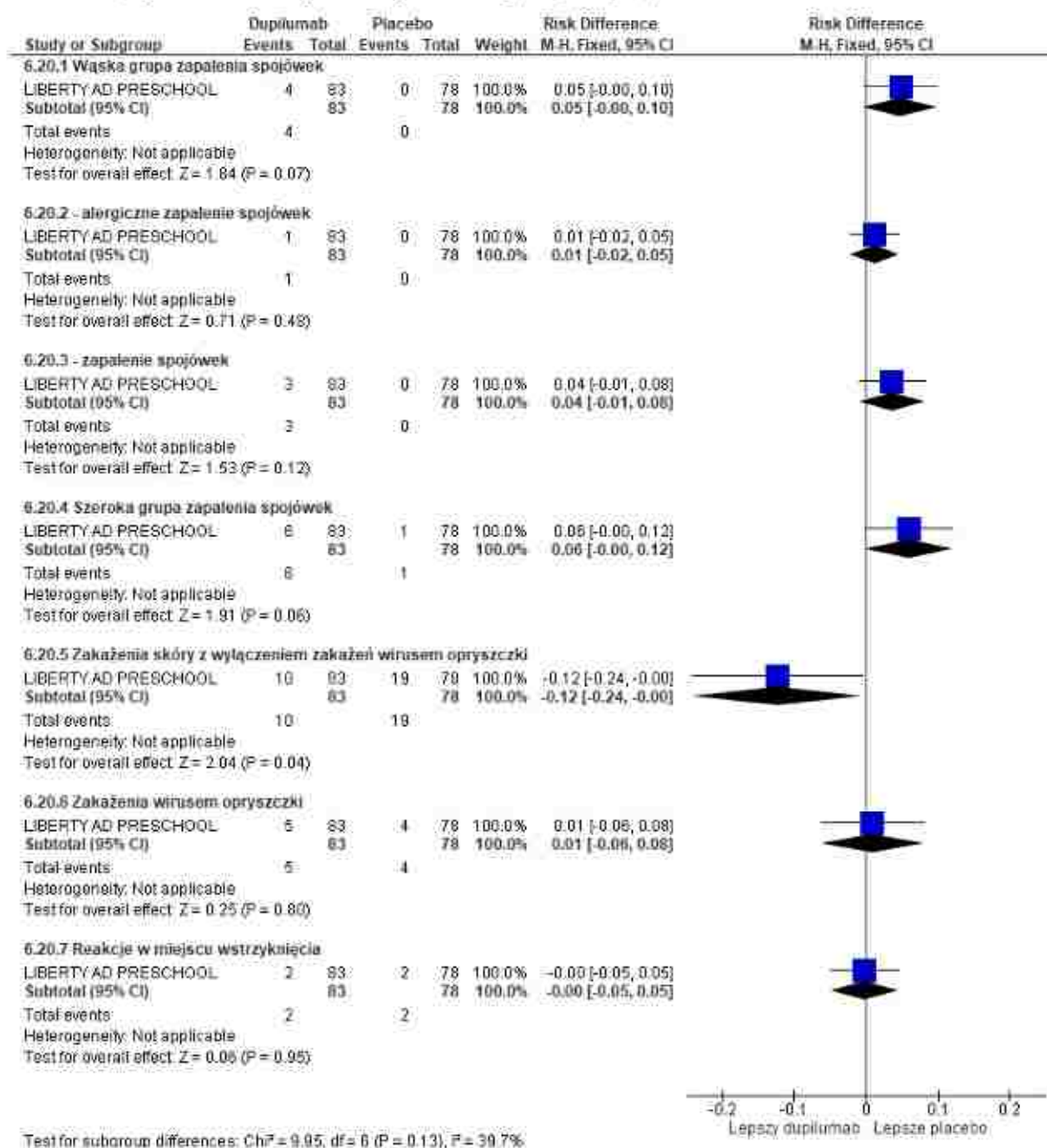
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wąska grupa zapalenia spojówek*	83/78	8,89 [0,47; 167,82]	ns	0,05 [-0,003; 0,10]	0,07	na
- alergiczne zapalenie spojówek	83/78	2,85 [0,11; 71,12]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
- zapalenie spojówek	83/78	6,83 [0,35; 134,32]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
Szeroka grupa zapalenia spojówek**	83/78	6,00 [0,71; 51,02]	0,10	0,06 [-0,002; 0,12]	0,06	na
Zakażenia skóry z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki	83/78	0,43 [0,18; 0,98]	0,046	-0,12 [-0,24; -0,005]	0,04	na
Zakażenia wirusem opryszczki	83/78	1,19 [0,31; 4,59]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia***	83/78	0,94 [0,13; 6,83]	ns	-0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na

* obejmuje atopowe zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek; ** wg EMA raport; *** o łagodnym nasileniu zgodnie z raportem EMA.

Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (OR).



Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (RD).



6.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL.

Wyjątek stanowiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu dupilumabu niż komparatora (odpowiednio OR=0,46 [95%CI: 0,23; 0,93], p=0,03; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,02], p=0,03; NNH_{16 tyg.}=na oraz OR=0,32 [95%CI: 0,15; 0,72], p=0,005; RD=-0,19 [95%CI: -

0,31; -0,06], $p=0,004$; $NNH_{16\text{ tyg.}}=na$) oraz kaszel i gorączka, które występowały rzadziej w ramieniu dupilumabu niż komparatora, ale istotność statystyczną wykazano jedynie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio $OR=0,08$ [95%CI: 0,004; 1,47], $p=0,09$; $RD=-0,06$ [95%CI: -0,12; -0,01], $p=0,03$; $NNH_{16\text{ tyg.}}=na$ oraz $OR=0,12$ [95%CI: 0,01; 1,03], $p=0,53$; $RD=-0,08$ [95%CI: -0,15; -0,01], $p=0,02$; $NNH_{16\text{ tyg.}}=na$).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL przedstawiono w poniższej tabeli.

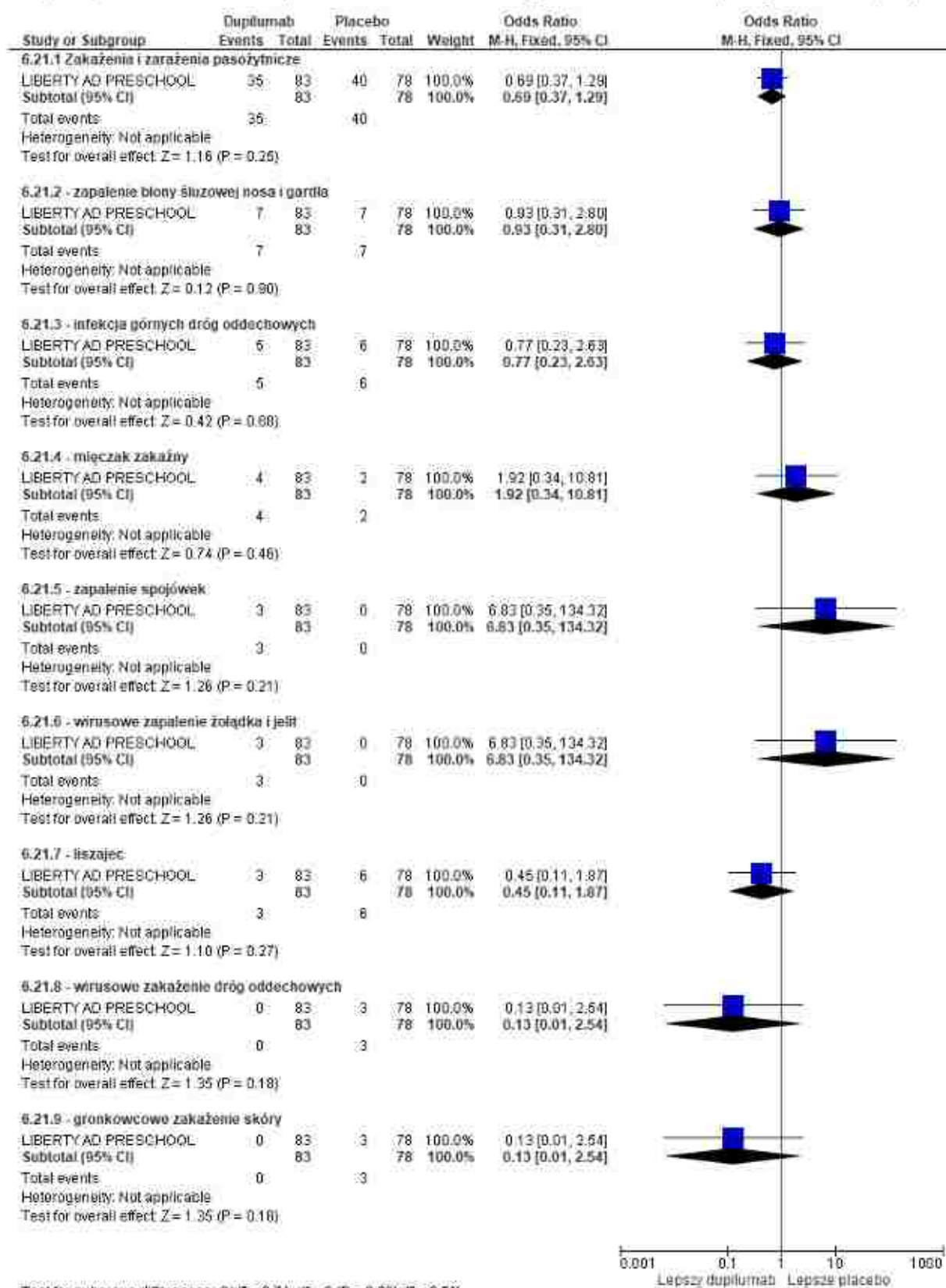
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	83/78	0,69 [0,37; 1,29]	ns	-0,09 [-0,24; 0,06]	ns	na
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	83/78	0,93 [0,31; 2,80]	ns	-0,01 [-0,09; 0,08]	ns	na
- infekcja górnych dróg oddechowych	83/78	0,77 [0,23; 2,63]	ns	-0,02 [-0,09; 0,06]	ns	na
- mięczak zakaźny	83/78	1,92 [0,34; 10,81]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
- zapalenie spojówek	83/78	6,83 [0,35; 134,32]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit	83/78	6,83 [0,35; 134,32]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
- liszajec	83/78	0,45 [0,11; 1,87]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns	na
- wirusowe zakażenie dróg oddechowych	83/78	0,13 [0,01; 2,54]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
- gronkowcowe zakażenie skóry	83/78	0,13 [0,01; 2,54]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	83/78	0,46 [0,23; 0,93]	0,03	-0,15 [-0,29; -0,02]	0,03	na
- atopowe zapalenie skóry*	83/78	0,32 [0,15; 0,72]	0,005	-0,19 [-0,31; -0,06]	0,004	na
- pokrzywka	83/78	0,23 [0,02; 2,06]	ns	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	83/78	0,51 [0,21; 1,25]	ns	-0,08 [-0,19; 0,03]	ns	na

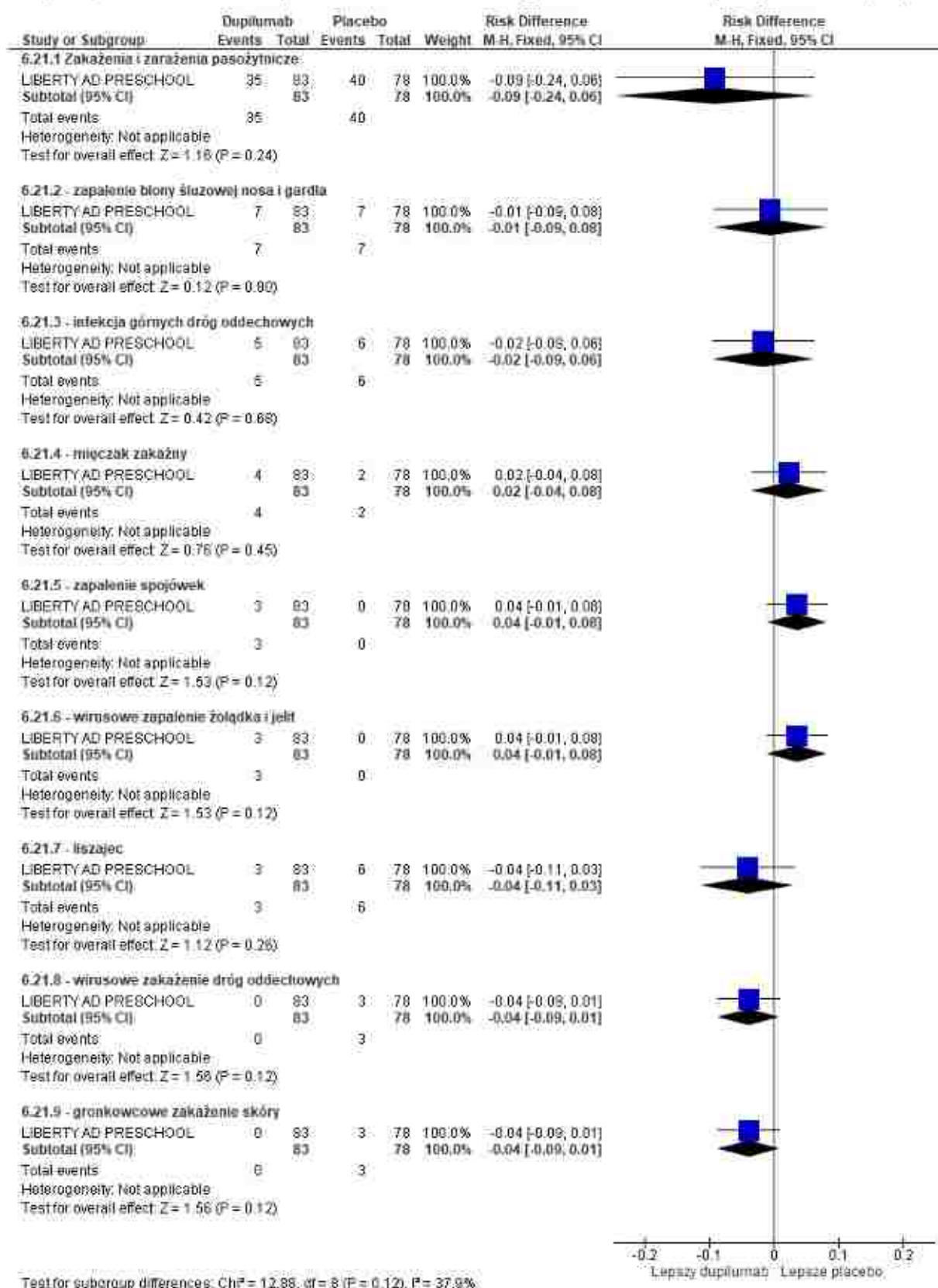
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
- wodnista wydzielina z nosa	83/78	3,90 [0,43; 35,67]	ns	0,04 [-0,02; 0,09]	ns	na
- astma	83/78	0,55 [0,13; 2,37]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
- kaszel	83/78	0,08 [0,004; 1,47]	0,09	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,03	na
Zaburzenia żołądka i jelit	83/78	1,28 [0,42; 3,87]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
- próchnica zębów	83/78	8,89 [0,47; 167,82]	ns	0,05 [-0,003; 0,10]	0,07	na
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	83/78	0,79 [0,25; 2,46]	ns	-0,02 [-0,10; 0,07]	ns	na
- limfadenopatia	83/78	0,45 [0,11; 1,87]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns	na
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	83/78	0,49 [0,16; 1,54]	ns	-0,06 [-0,14; 0,03]	ns	na
- gorączka	83/78	0,12 [0,01; 1,03]	0,053	-0,08 [-0,15; -0,01]	0,02	na

* zaostrzenie atopowego zapalenia skóry.

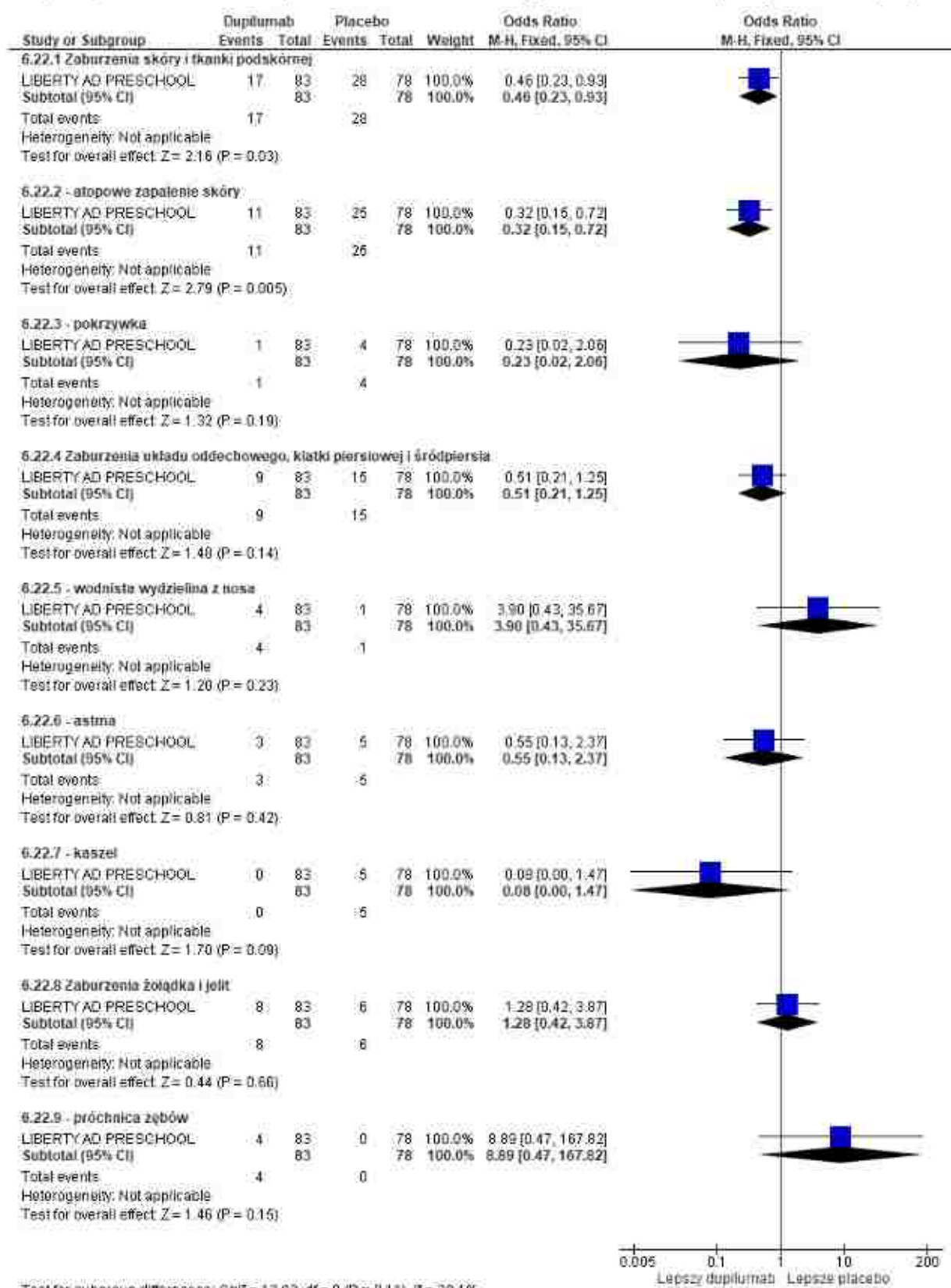
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1 (OR).



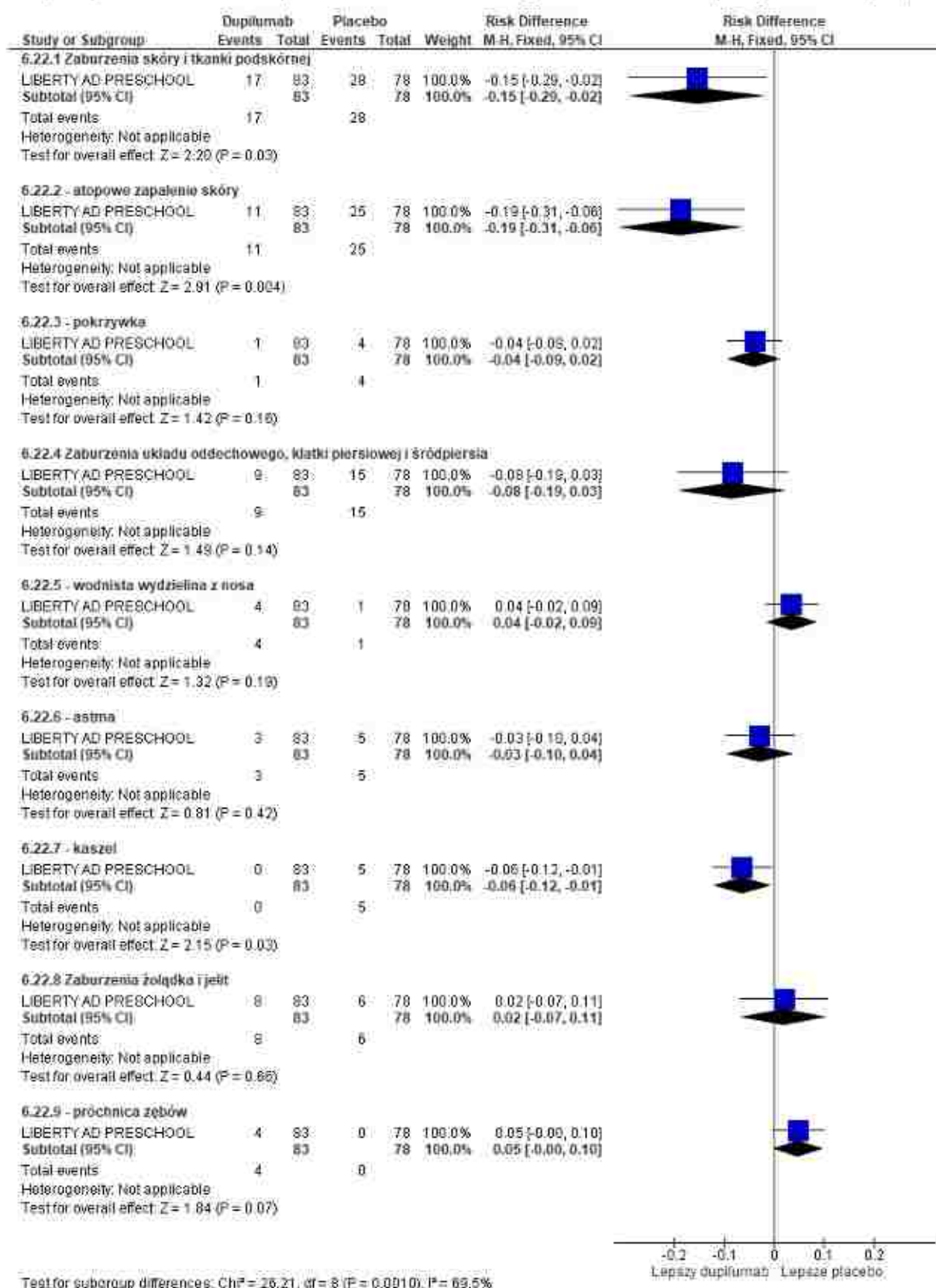
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1 (RD).



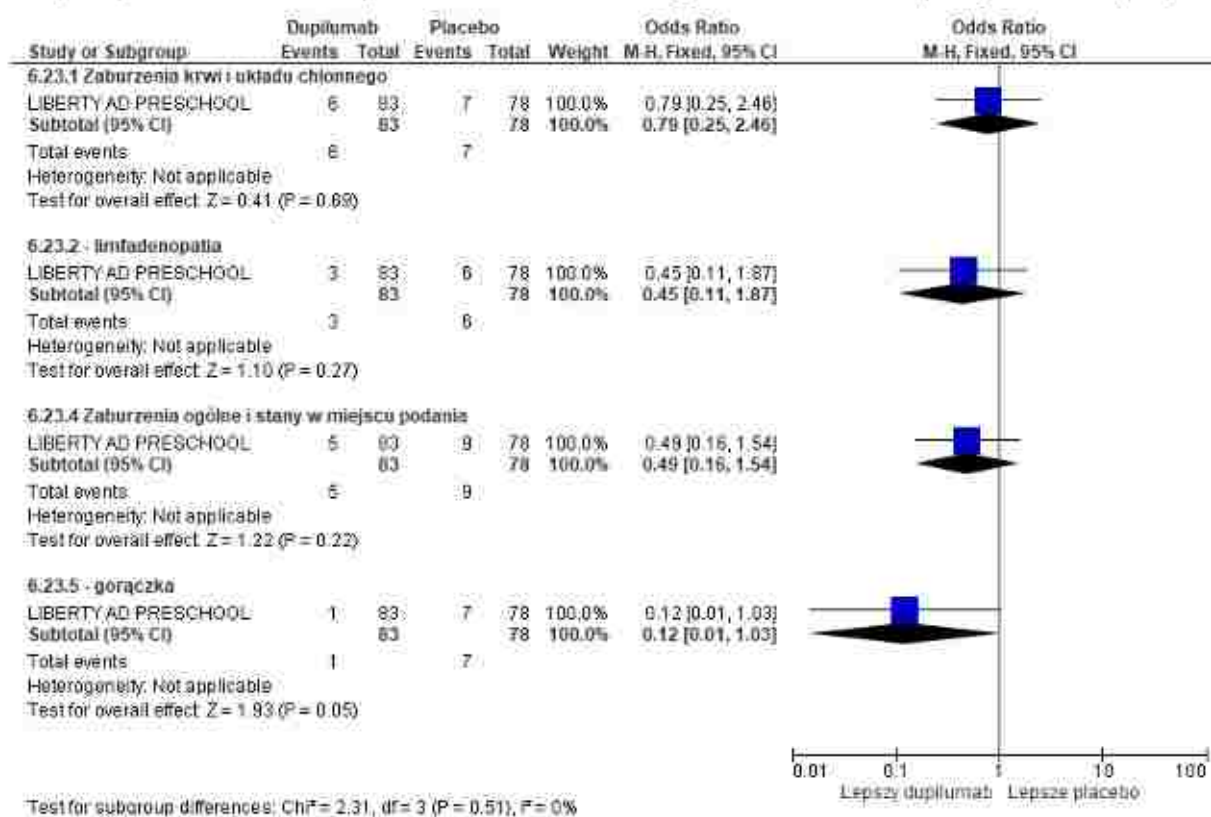
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2 (OR).



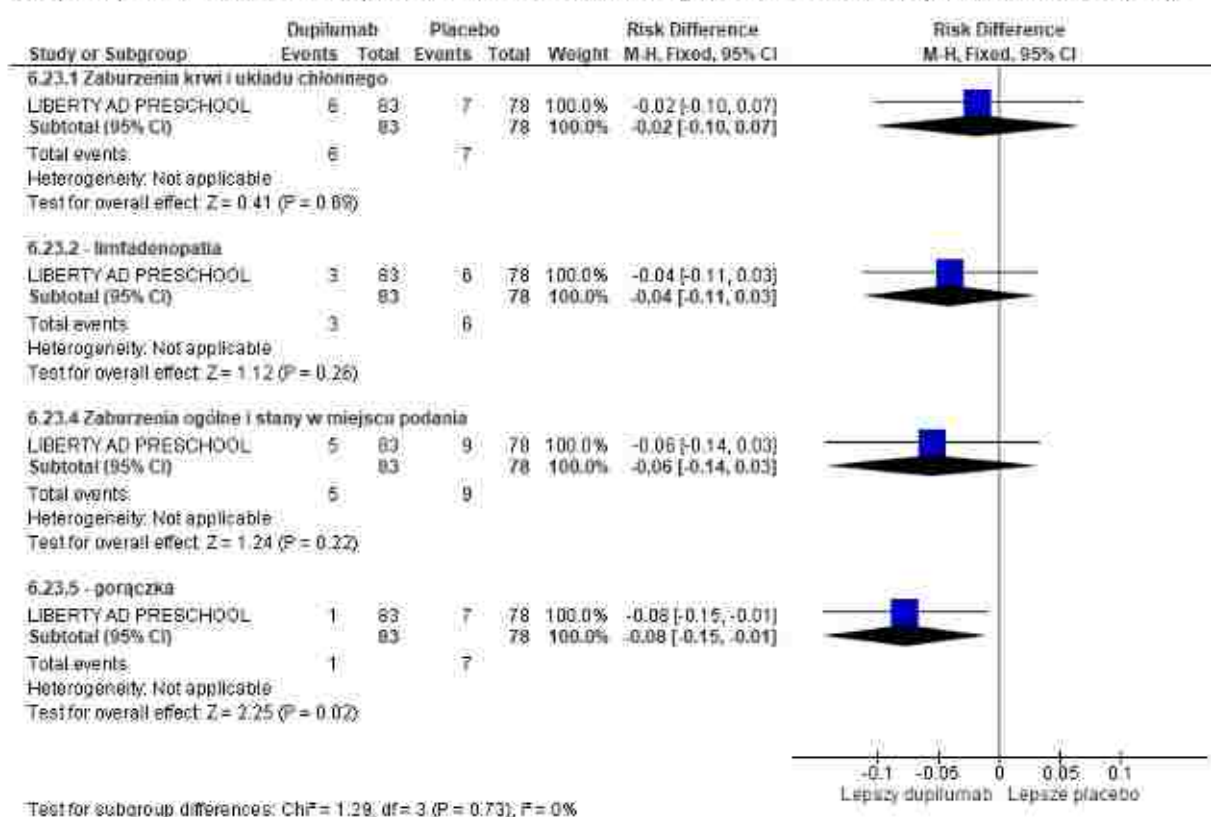
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2 (RD).



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3 (OR).



Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3 (RD).



6.2 Ciężka postać AZS

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego dupilumabu (+mGKS) z placebo (+mGKS) na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 76. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja chorych ciężką postacią choroby (IGA = 4), n (%).

Punkt końcowy	Dupilumab + mGKS (n=63)	Placebo + mGKS (n=61)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	42 (67)	45 (74)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do przerwania leczenia	1 (2)	1 (2)
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE (ang. <i>serious</i>)	0	3 (5)
Pacjenci z ≥ 1 poważnym TEAE (ang. <i>severe</i>)	2 (3)	7 (11)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE uznanym za związane z badanym lekiem	8 (13)	5 (8)
TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów występujące częściej w ramieniu DUPI		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:		
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (10)	2 (3)
- mięczak zakaźny	4 (6)	2 (3)
- zapalenie spojówek	3 (5)	0
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3 (5)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
- atopowe zapalenie skóry	10 (16)	16 (26)

Źródło: raport EMA (z wyjątkiem atopowego zapalenia skóry wg doniesień konferencyjnych).

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 67% pacjentów przyjmujących dupilumab i 74% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania TEAE łącznie w grupie dupilumabu i placebo w subpopulacji z ciężką postacią AZS (OR=0,71 [95%CI=0,33; 1,54], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,23; 0,09], p=ns).

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) zarówno w grupie dupilumabu, jak i w grupie placebo, zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u jednego pacjenta (częstość

1%). Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo w subpopulacji z ciężką postacią AZS (OR=0,97 [95%CI: 0,06; 15,83], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns).

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL zaobserwowano jedynie w grupie placebo (u 3 chorych, tj. 5%). Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania ciężkich TEAE łącznie w grupie dupilumabu i placebo w subpopulacji z ciężką postacią AZS (OR=0,13 [95%CI=0,01; 2,60], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns).

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 3% pacjentów przyjmujących dupilumab i 11% otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów z poważnymi TEAE był niższy w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej w subpopulacji z ciężką postacią AZS (OR=0,25 [95%CI=0,05; 1,27], p=0,09; RD=-0,08 [95%CI: -0,17; 0,01], p=0,07).

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia uznane za związane z badanym lekiem w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL występowały u 13% pacjentów przyjmujących dupilumab i 8% otrzymujących placebo. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania TEAE związanych z zastosowanym leczeniem łącznie w grupie dupilumabu i placebo w subpopulacji z ciężką postacią AZS (OR=1,63 [95%CI=0,50; 5,29], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,15], p=ns).

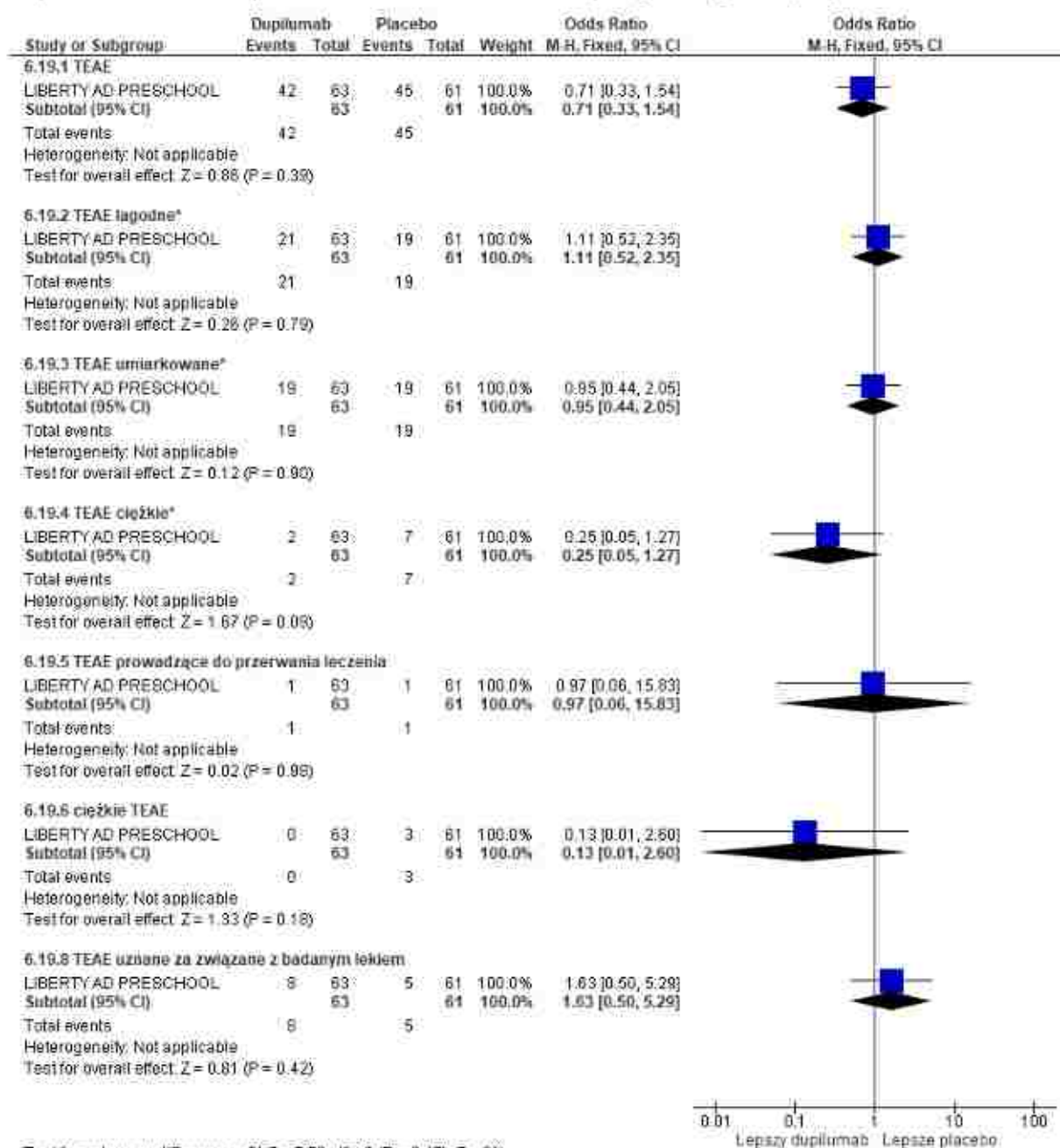
W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w obu analizowanych ramionach nie odnotowano zgonów.

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie.*

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TEAE	63/61	0,71 [0,33; 1,54]	ns	-0,07 [-0,23; 0,09]	ns	na
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	63/61	0,97 [0,06; 15,83]	ns	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
ciężkie TEAE (ang. <i>serious</i>)	63/61	0,13 [0,01; 2,60]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
poważne TEAE (ang. <i>severe</i>)	63/61	0,25 [0,05; 1,27]	0,09	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,07	na
TEAE związane z lekiem	63/61	1,63 [0,50; 5,29]	ns	0,05 [-0,06; 0,15]	ns	na

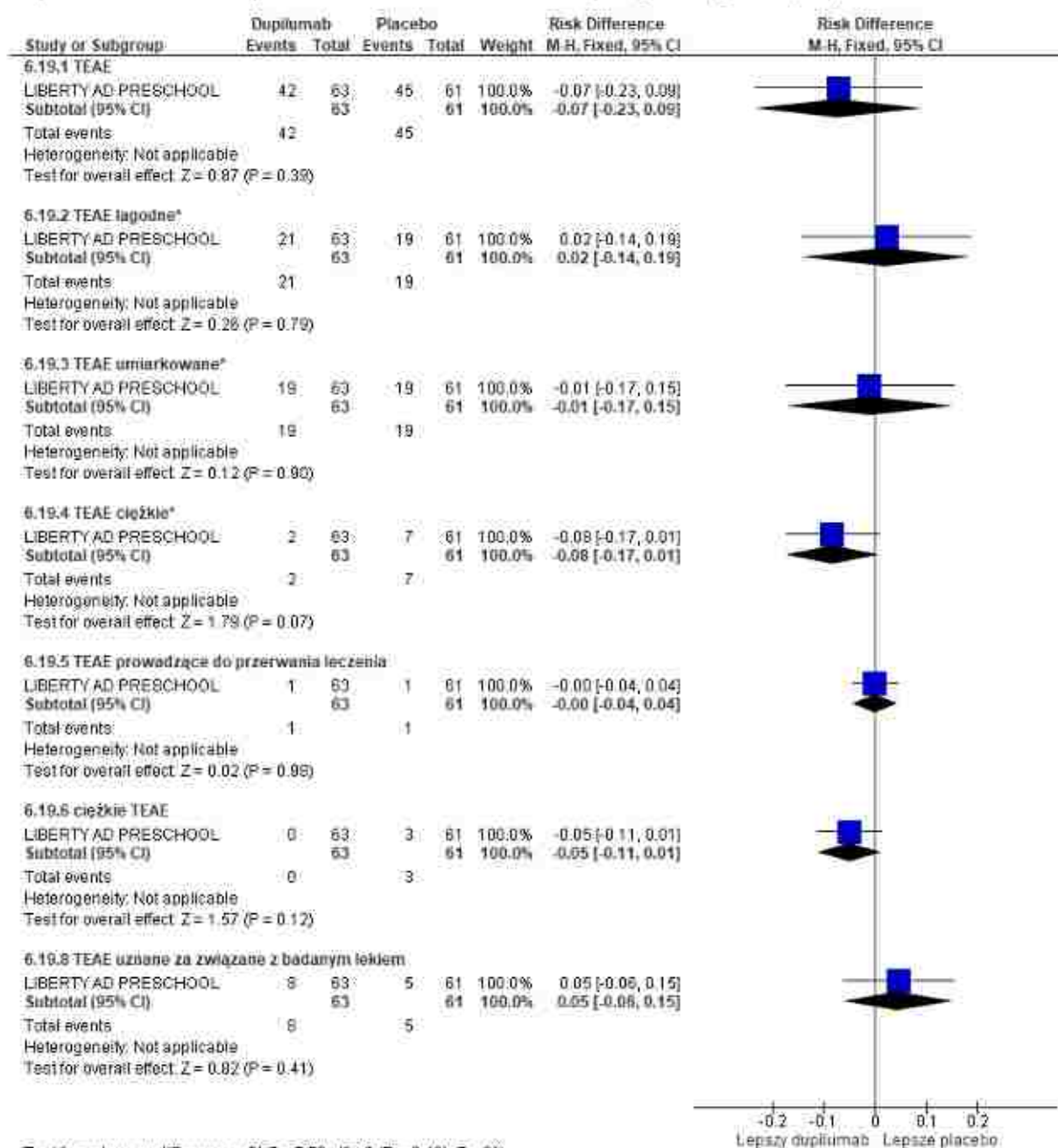
* w oparciu o raport EMA.

Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



* ze względu na maksymalne nasilenie/ intensywność.

Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



* ze względu na maksymalne nasilenie/ intensywność.

6.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL.

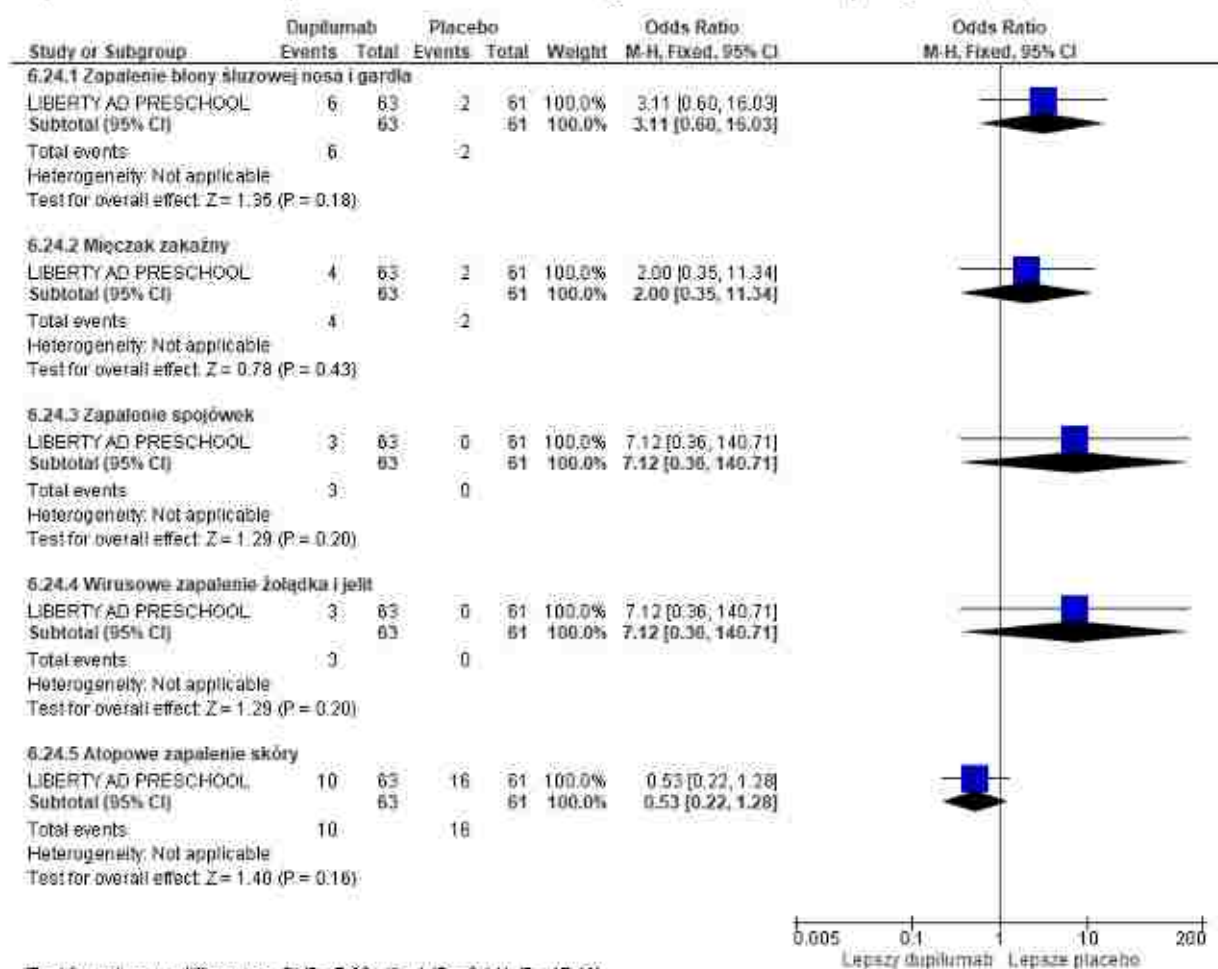
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów na podstawie badania LIBERTY AD PRESCHOOL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane.*

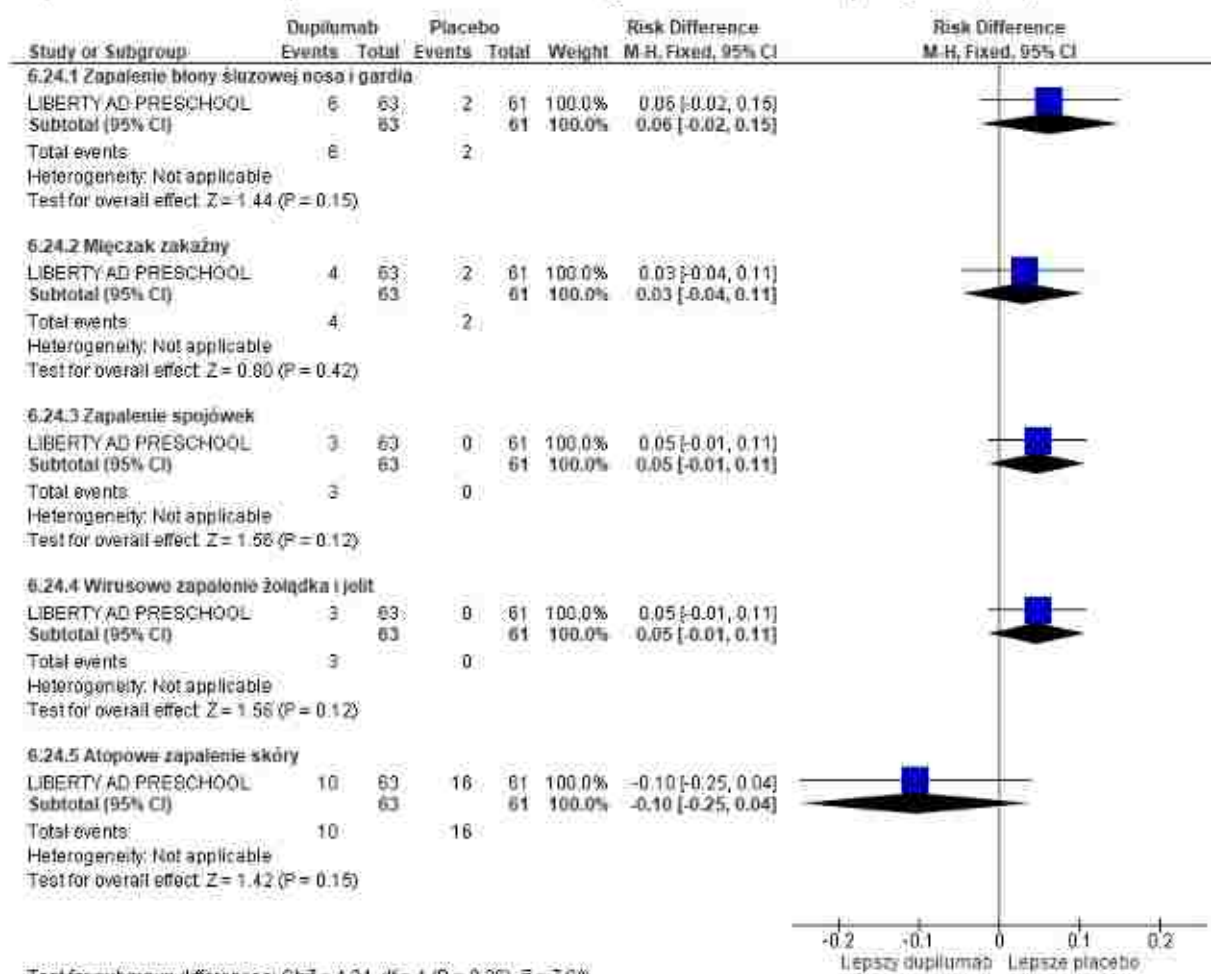
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:						
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	63/61	3,11 [0,60; 16,03]	ns	0,06 [-0,02; 0,15]	ns	na
- mięczak zakaźny	63/61	2,00 [0,35; 11,34]	ns	0,03 [-0,04; 0,11]	ns	na
- zapalenie spojówek	63/61	7,12 [0,36; 140,71]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit	63/61	7,12 [0,36; 140,71]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
- atopowe zapalenie skóry*	63/61	0,53 [0,22; 1,28]	ns	-0,10 [-0,25; 0,04]	ns	na

* zgłaszane u ≥3% pacjentów występujące częściej w ramieniu DUPI.

Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



7 Długofalowe efekty leczenia dupilumabem

Długofalowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w AZS została potwierdzona w ramach otwartej przedłużonej fazy badań klinicznych (ang. *open-label extension*, OLE):

- w badaniu LIBERTY AD OLE (NCT01949311), w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich 14 podobnych badaniach dupilumabu faz 1-3 w tym wskazaniu z ok. 550 ośrodków w 28 krajach Ameryki Północnej, Europy i obszaru Azji i Pacyfiku;
- w badaniu LIBERTY AD PED-OLE (NCT02612454/ R668-AD-1434), w którym uczestniczyli pacjenci w wieku 0,5-17 lat z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich badaniach dupilumabu w tym wskazaniu.

Badania te opisywano we wcześniejszych Zleceniach dotyczących dupilumabu w leczeniu AZS (dorośli Zlecenie nr 59/2020, dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat Zlecenie nr 85/2021, dzieci w wieku 6-11 lat Zlecenie nr 29/2022; AOTMiT BIP).

Ograniczenia OLE obejmowały brak zaślepienia i grupy kontrolnej oraz mniejsze podgrupy pacjentów w późniejszych punktach czasowych i otrzymujących zatwierdzony schemat dawkowanie DUPI.

Badanie LIBERTY AD OLE dotyczące osób dorosłych z AZS było zaplanowane pierwotnie na czas 3 lat (lub do czasu rejestracji dupilumabu w danym kraju), jednakże po zmianie w protokole wydłużono czas trwania badania do 5 lat. Badanie otwarte LIBERTY AD OLE wykazało, że dupilumab w dawce 300 mg podawanej raz w tygodniu stosowany długofalowo (do 4 lat) wykazuje stałą wysoką skuteczność obserwowaną w wielu miarach oceny nasilenia choroby, zmniejszając objawy choroby i poprawiając jakość życia (wyniki dla jakości życia dostępne do 3 lat. Ogólnie dupilumab stosowany długoterminowo był dobrze tolerowany z małą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (Beck 2022, Blauvelt 2023, Thaci 2019).

Ostatnio pojawiły się również wyniki dla 5-letniego okresu obserwacji osób dorosłych (patrz rozdz. 3.1.4 dotyczący działań niepożądanych w Analizie Problemu Decyzyjnego w oparciu o DUPI ChPL). W wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE) dotyczącym atopowego zapalenia skóry w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Częstość wyprysku opryszczkowego i ciężkich zakażeń oraz reakcji na lek w postaci wytwarzania ADA utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 5-letniej obserwacji pacjentów. Średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5-letniej obserwacji. Podsumowując, długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5-letniej obserwacji pacjentów był

zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach (DUPI ChPL).

Planowany czas badania LIBERTY AD PED-OLE dotyczące osób w wieku 0,5-17 lat wynosił 5 lat lub do czasu rejestracji dupilumabu w danym kraju.

W badaniu LIBERTY AD PED-OLE uczestniczyli m.in. pacjenci w wieku 12-17 lat, którzy ukończyli badanie LIBERTY AD ADOL (Blauvelt 2022, Blauvelt 2021, Cork 2020 – wyniki po roku; dane nieopublikowane – wyniki po 2 latach, patrz Zlecenie nr 85/2021; AOTMiT BIP). Zgodnie z wynikami w tej grupie chorych długotrwałe leczenie dupilumabem wykazało akceptowalny profil bezpieczeństwa, zapewniając jednocześnie dodatkowe korzyści kliniczne w przypadku kontynuowania leczenia w miarę upływu czasu i sugerując potrzebę kontynuowania dawkowania dupilumabu w celu utrzymania skuteczności. Wyniki w maksymalnym horyzoncie dwóch lat obserwacji świadczą o stale utrzymującym się efekcie terapeutycznym i utrzymującej się poprawie jakości życia, osiągniętych w pierwszych tygodniach leczenia.

Dostępne są również wyniki (doniesienia konferencyjne z rocznej obserwacji) z badania LIBERTY AD PED-OLE dla dzieci w wieku 6-11 lat, którzy ukończyli badanie LIBERTY AD PEDS (R668-AD-1652/ NCT03345914). Leczenie dupilumabem skutkowało klinicznie znaczącym i długotrwałym zmniejszeniem objawów AZS i poprawą jakości życia pacjentów w wieku 6-11 lat z niewłaściwie kontrolowanym ciężkim AZS w horyzoncie rocznym. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu był akceptowalny i zgodny z obserwowanym wcześniej w krótkoterminowych badaniach kontrolowanych placebo (Cork 2022).

Brak jest na razie pełnotekstowych publikacji z wynikami dla młodszych chorych, tj. w wieku 6 miesięcy - 5 lat. Odnaleziono 5 doniesień konferencyjnych dotyczących dzieci w tym wieku (patrz rozdz. 14.5). Ponadto wyniki z tego badania dostępne są w raporcie EMA - opis poniżej.

Badanie OLE u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z umiarkowanym i ciężkim AZS

W raporcie EMA podano, że w ramach długofalowego (104-tyg.) badania OLE (w toku) fazy III R668-AD-1434 wyniki dla populacji chorych w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat (N=180) dotyczą chorych z badań R668-AD-1539 Part A (LIBERTY AD PRESCHOOL part A niespełniającego kryteriów niniejszej analizy - brak właściwej grupy kontrolnej) i R668-AD-1539 part B (LIBERTY AD PRESCHOOL part B). Z części A badania LIBERTY AD PRESCHOOL było to 36 chorych a części B 144 chorych - **czyli aż 80% chorych w badaniu OLE było z badania LIBERTY AD PRESCHOOL part B.**

Badanie R668-AD-1434 jest trwającym badaniem fazy 3 OLE oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo, skuteczność, farmakokinetykę i immunogenność powtarzanych comiesięcznych dawek podskórnych dupilumabu u dzieci i młodzieży z AZS, którzy wcześniej ukończyli badania kliniczne dupilumabu u pacjentów z AZS.

Badanie obejmowało okres przesiewowy (od dnia -28 do dnia -1), okres leczenia trwający do 5 lat u pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 6 lat oraz 12-tygodniowy okres obserwacji.

Głównym celem badania OLE była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania dupilumabu u dzieci i młodzieży z AZS. Długoterminową skuteczność oceniano jako cel drugorzędny.

Ocena skuteczności obejmowała EASI, IGA, SCORAD, zajętą BSA AZS, CDLQI i IDQOL.

Populacja pacjentów składa się z pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z AZS, którzy brali udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu w AZS. Większość z tych pacjentów została włączona do OLE z badania LIBERTY AD PRESCHOOL part B i otrzymała dostosowany do masy ciała schemat stałej dawki dupilumabu.

Od poprawki 4 w badaniu OLE zmieniono schemat dawkowania dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z dawkowania zależnego od masy ciała (3 mg/kg mc. raz na dobę lub 6 mg/kg mc.) na stałą dawkę w zależności od masy ciała niezależnie od wieku (od 5 kg do < 15 kg: 200 mg co 4 tygodnie, od 15 kg do < 30 kg: 300 mg co 4 tygodnie). Podczas badania dozwolone było stosowanie miejscowych leków na AZS (w tym mGKS i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny). Zalecono, aby badacze wybrali moc leków na podstawie wieku pacjenta, ciężkości choroby i dotkniętego obszaru oraz aby stosowanie było zgodne z lokalnymi wytycznymi.

Czas trwania leczenia indywidualnego pacjenta w badaniu OLE określono na podstawie daty włączenia (która różniła się w zależności od pacjenta) oraz daty odcięcia danych dla badania (która była taka sama dla wszystkich pacjentów, tj. 31 lipca 2021 r.).

Poniżej przedstawiono wyniki z badania OLE dla 180 chorych w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat (w tym większość chorych to chorzy z badania LIBERTY AD PRESCHOOL part B) oraz wyniki dla subpopulacji chorych z ciężką postacią AZS (IGA=4, N=50). W badaniu OLE subpopulacja chorych z ciężką postacią choroby stanowi mniejszy odsetek (28%) niż w badaniu Liberty AD PRESCHOOL part B (76% w przypadku ramienia DUPI, 77% w przypadku całego badania), ponieważ do badania OLE wchodzi chorzy po ukończeniu badania Liberty AD PRESCHOOL part B, a więc chorzy już skutecznie leczeni dupilimumabem.

Dawkowanie

Tabela poniżej podsumowuje sekwencję leczenia dla wszystkich pacjentów włączonych do OLE, ponieważ podawane schematy dawkowania różniły się w obu częściach A i B badania macierzystego R668-AD-1539 z powodu różnych projektów badań i zmian w protokole.

W badaniu R668-AD-1434 zakres czasu podawania leczenia 180 włączonym pacjentom wahał się od 4 do < 208 tygodni, średnia całkowita ekspozycja na leczenie wynosiła 37,23 tygodnia (SD 43,02), mediana 21,0 tygodni. Większość pacjentów (131/180 (72,8%)) otrzymywała dupilumab przez ≥ 16 tygodni. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z całkowitą skumulowaną ekspozycją na leczenie wynoszącą ≥ 52 tygodnie są dostępne od 27/180 (15%) pacjentów. Dane dotyczące ekspozycji zgodnie z deklarowanym schematem dawkowania są dostępne dla 118 (65,6%) pacjentów, 58 (32,2%) otrzymywało dupilumab przez ≥ 16 tygodni, a 7 (3,9%) przez ≥ 52 tygodnie.

Ogółem 139/180 (77,2%) pacjentów otrzymało schemat dawkowania 200/300 mg co 4 tygodnie odpowiadający deklarowanemu dawkowaniu bez zmiany schematu dawkowania; dodatkowych 23/180 pacjentów pochodzących z badania macierzystego R668-AD-1539 części A zmieniono na ustaloną dawkę na podstawie masy ciała, niezależnie od wieku (200 mg co 4 tyg. dla pacjentów o masie ciała od 5 do < 15 kg, 300 mg co 4 tyg. 200 mg co 2 tygodnie dla pacjentów o masie ciała od 30 do < 60 kg).

Tab. 79. Podsumowanie rzeczywistej sekwencji leczenia otrzymanej dla wszystkich pacjentów w OLE – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).

Terapia	Liczba chorych (N=180)
Dupilumab 3 mg/kg QW	7
Dupilumab 3 mg/kg QW -> 200 lub 300 mg Q4W	10
Dupilumab 6 mg/kg QW	3
Dupilumab 6 mg/kg QW -> 200 lub 300 mg Q4W	13
Dupilumab 6 mg/kg QW -> 200 lub 300 mg Q4W -> 200 lub 300 mg Q2W	2
Dupilumab 200 lub 300 mg Q4W	139
Dupilumab 200 lub 300 mg Q4W -> 200 lub 300 mg Q2W	4
Dupilumab 200 lub 300 mg Q2W	2

QW – co tydzień (ang. *once a week*); Q2W – co 2 tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co 4 tygodnie (ang. *every 4 weeks*); SAF – populacja oceny bezpieczeństwa (ang. *safety analysis population*).

Długofalowa ocena skuteczności

Skuteczność dupilumabu w odniesieniu do odpowiedzi IGA i EASI oraz zmniejszania zajętej chorobowo powierzchni ciała (BSA) potwierdzono w 2-letnim horyzoncie czasowym u dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat z umiarkowanym i ciężkim AZS oraz w podgrupie z ciężkim AZS – patrz tabele poniżej.

Tab. 80. Podsumowanie kluczowych parametrów skuteczności dla całej badanej populacji w badaniu R668-AD-1434 (N=180) - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat - (SAF).

Punkt końcowy	Początek OLE	Tydzień 4	Tydzień 16	Tydzień 28	Tydzień 52	Tydzień 104
IGA 0/1, n/N1 (%)	23/179 (12,8)	36/172 (10,9)	4/123 (33,0)	22/55 (40,0)	13/30 (43,3)	14/27 (61,9)
EASI-75 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	53/180 (29,4)	98/172 (57,0)	89/123 (72,4)	43/55 (78,2)	26/29 (89,7)	25/27 (92,6)
EASI-50 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	103/180 (57,2)	143/172 (83,1)	108/123 (87,8)	49/55 (89,1)	26/29 (89,7)	26/27 (96,3)
EASI-90 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	26/180 (14,4)	54/172 (31,4)	54/123 (43,9)	31/55 (56,4)	17/29 (58,6)	20/27 (74,1)
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w odniesieniu do początku badania macierzystego (SD)	-50,3 (35,68)	-71,0 (28,07)	-79,8 (23,95)	-82,1 (25,03)	-86,4 (19,78)	-91,0 (11,18)
Mediana procentowej zmiany wyniku EASI w odniesieniu do początku badania macierzystego (Q1-Q3)	-	-40,5 (- 71,32, - 12,25)	-64,5 (- 88,04, - 27,89)	-80,8 (- 93,94, - 55,02)	-89,8(- 96,69, - 76,47)	-89,0 (- 94,16, - 83,33)
Średnia procentowa zmiana zajętej BSA w odniesieniu do	-26,3 (23,72)	-37,2 (23,72)	-42,8 (22,91)	-41,8 (23,16)	-45,6 (20,03)	-51,2 (17,76)

Punkt końcowy	Początek OLE	Tydzień 4	Tydzień 16	Tydzień 28	Tydzień 52	Tydzień 104
początku badania macierzystego (SD)						

n oznacza liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli; N1 oznacza liczbę pacjentów z danymi zaobserwowanymi na danej wizycie; Q1 - kwartył 1; Q3 - kwartył 3.

Tab. 81. Kluczowe parametry skuteczności u pacjentów z ciężkim AD (IGA=4 na początku badania, N=50) w badaniu R668-AD-1434 - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat - (SAF, pacjenci z IGA=4 na początku badania).

Punkt końcowy	Początek OLE	Tydzień 4	Tydzień 16	Tydzień 28	Tydzień 52	Tydzień 104
IGA 0/1, n/N1 (%)	0/50	0/48	8/35 (22,9)	6/21 (28,6)	4/15 (26,7)	6/14 (42,9)
EASI-75 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	0/50	12/48 (25,0)	18/35 (51,4)	14/21 (66,7)	13/15 (86,7)	14/14 (100)
EASI-50 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	2/50 (4,0)	24/48 (50,0)	26/35 (74,3)	17/21 (81,)	13/15 (86,7)	14/14 (100)
EASI-90 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	0/50	4/48 (8,3)	11/35 (31,4)	9/21 (42,9)	7/15 (46,7)	10/14 (71,4)
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w odniesieniu do początku badania macierzystego (SD)	-8,9 (21,85)	-45,6 (34,75)	-67,8 (32,21)	-72,8 (32,23)	-84,7 (18,53)	-92,5 (5,80)
Średnia procentowa zmiana zajętej BSA w odniesieniu do początku badania macierzystego (SD)	-6,0 (18,47)	-23,4 (27,24)	-36,1 (23,88)	-38,6 (26,76)	-51,7 (21,51)	-56,8 (15,56)

n oznacza liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli; N1 oznacza liczbę pacjentów z danymi zaobserwowanymi na danej wizycie.

Przerywanie leczenia

Zgodnie z protokołem przerywano stosowanie dupilumabu u pacjentów, u których uzyskano trwałą remisję zdefiniowaną jako osiągnięcie i utrzymanie wyniku IGA 0/1 przez co najmniej 12 kolejnych tygodni po 40 tygodniach leczenia. U pacjentów, u których uzyskano trwałą remisję, po odstawieniu dupilumabu monitorowano aktywność AZS. W przypadku, gdy u tych pacjentów wystąpił nawrót choroby określony jako wynik IGA ≥2, ponowne leczenie dupilumabem rozpoczynano w tym samym schemacie dawkowania, jaki chorzy otrzymywali poprzednio. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące skuteczności po przerywaniu leczenia. 30/180 (16,7%) pacjentów ukończyło 52. tydzień, u 18/30 (60%) utrzymywała się remisja, a 14 z nich ponownie rozpoczęło leczenie dupilumabem po 12 tygodniach (mediana).

Tab. 82. Podsumowanie trwałej remisji określonej przez IGA 0 lub 1 przez ≥12 tygodni – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).

Parametr	Wartość (N=180)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli tydzień 52	30 (16,7)
Liczba pacjentów, u których utrzymała się remisja*	18/30 (60,0)
Liczba pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie badanym lekiem po pierwszej utrzymanej remisji**	14/18 (77,8)
Czas do ponownego rozpoczęcia leczenia badanym lekiem po pierwszej utrzymanej remisji (tygodnie)	
- n	14
- średnia (SD)	17,9 (16,50)
- mediana (Q1-Q3; min-max)	12,0 (12,0-12,0; 8-64)

* odsetki oszacowane na podstawie liczby pacjentów, którzy ukończyli tydzień 52.; ** odsetki oszacowane na podstawie liczby pacjentów, którzy ukończyli tydzień 52. i mieli utrzymaną remisję.

Łącznie 13/180 (7,2%) pacjentów przerwało udział w badaniu OLE R668-AD-1434 w momencie odcięcia danych. Główne przyczyny przerwania były następujące:

- wycofanie przez pacjentów: 10/180 (5,6%) pacjentów,
- zdarzenie niepożądane: 1/180 (0,6%) pacjentów,
- brak skuteczności: 1/180 (0,6%) pacjentów,
- utrata z obserwacji: 1/180 (0,6%) pacjentów.

Tab. 83. Struktura i przerywanie badania OLE - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).

Parametr	N (%) (z N=180)
Liczba włączonych do badania pacjentów (chorzy z LIBERTY AD PRESCHOOL części A/ części B) - odpowiada populacji SAF	180 (100%) (36 [20%]/ 144 [80%])
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	0
Pacjenci wciąż w badaniu (ang. <i>ongoing</i>)	167 (92,8)
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania	13 (7,2)*
Zgony	0
Pacjenci, którzy ukończyli ≥ 16/24/26/52/78//104/156/208/260 tydz.	122 (67,8%)/ 74 (41,1%)/ 68 (37,8%)/ 30 (16,7%)/ 30 (16,7%)/ 29 (16,1%)/ 15 (8,3%)/ 0/ 0

* 1 z powodu ZN, 0 z powodu decyzji lekarza, 10 wycofanie przez pacjenta, 1 brak skuteczności, 1 utrata z obserwacji.

Długofalowa ocena bezpieczeństwa

Łącznie u 109/180 (60,6%) pacjentów wystąpił co najmniej 1 TEAE podczas badania (patrz tabela poniżej) z częstością występowania skorygowaną o ekspozycję (ang. *exposure-adjusted incidence rate*, EAIR) wynoszącą 228,66 na 100 pacjentolat (nP/100PY) (patrz tabela poniżej). Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, które badacz uznał

za niezwiązane z badanym lekiem i zdarzenia te ustąpiły z czasem. Jeden pacjent na stałe odstawił badany lek z powodu TEAE (pokrzywka). U 2 (2/180; 1,1%) pacjentów wystąpił SAE podczas badania (reakcja anafilaktyczna i mykoplazmowe zapalenie płuc). Żaden z SAE nie został uznany za związany z dupilumabem i żaden pacjent nie odstawił na stałe badanego leku z powodu SAE. W badaniu OLE R668-AD-1434 u 3 pacjentów (3/180; 1,7%) wystąpiły TEAE sklasyfikowane jako ciężkie: zapalenie powiek (1 zdarzenie), reakcja anafilaktyczna (1 zdarzenie) i pokrzywka (1 zdarzenie). Wszystkie zdarzenia ustąpiły w ramach leczenia podtrzymującego. Najczęstszymi TEAE były: zapalenie nosogardła (12,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,7%), gorączka (11,7%), kaszel (8,3%), pokrzywka (7,2%), atopowe zapalenie skóry (6,7%) i wodnista wydzielina z nosa (6,1%).

Tab. 84. TEAE w badaniu OLE – dzieci w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 6 lat (SAF).

Parametr	Wartość (N=180)
Liczba pacjentów z jakimkolwiek TEAE, n (%)	109 (60,6)
Liczba pacjentów z TEAE związanym z lekiem, n (%)	15 (8,3)
Liczba pacjentów z TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania przyjmowania badanego leku, n (%)	1 (0,6)
Liczba pacjentów z TEAE łagodnymi/ umiarkowanymi/ ciężkimi	50 (27,8)/ 56 (31,3)/ 3 (1,7)
Liczba pacjentów z TEAE prowadzącym do zgonu, n (%)	0
Liczba pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE, n (%)	2 (1,1)
Liczba pacjentów z ciężkim TEAE związanym z lekiem, n (%)	0
Liczba pacjentów z ciężkimi TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania przyjmowania badanego leku, n (%)	0

SAE – ciężkie ZN (ang. *serious adverse event*).

W podgrupie chorych z ciężkim AZS 33/50 (66,0%) miało w badaniu co najmniej 1 TEAE, patrz tabela poniżej, a u 10% pacjentów TEAE uznano za związane z lekiem. Nie zgłoszono żadnego ciężkiego TEAE. Najczęstszymi TEAE były: zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), zapalenie nosogardła (12,0%), gorączka (16,0%), kaszel (12,0%), pokrzywka (12,0%) i astma (10,0%).

Tab. 85. TEAE w badaniu OLE w podgrupie chorych z ciężką postacią AZS – dzieci w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 6 lat.

Parametr	Wartość (N=50)
Liczba pacjentów z jakimkolwiek TEAE, n (%)	33 (66,0)
Liczba pacjentów z TEAE związanym z lekiem, n (%)	5 (10,0)
Liczba pacjentów z TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania przyjmowania badanego leku, n (%)	0
Liczba pacjentów z TEAE łagodnymi/ umiarkowanymi	10 (20,0)/ 23 (46,0)
Liczba pacjentów z TEAE prowadzącym do zgonu, n (%)	0
Liczba pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE, n (%)	0
Liczba pacjentów z ciężkim TEAE związanym z lekiem, n (%)	0

Parametr	Wartość (N=50)
Liczba pacjentów z ciężkimi TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania przyjmowania badanego leku, n (%)	0

Nagłe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events*, TETRAE):

W badaniu OLE R668-AD-1434 łącznie u 15 (15/180; 8,3%) pacjentów wystąpiło TEAE, które badacz uznał za związane z badanym lekiem. Najczęstszymi powiązаныmi TEAE były: zapalenie spojówek, które zgłoszono u 3 pacjentów oraz zapalenie powiek, alergiczne zapalenie spojówek i pokrzywka, które zgłoszono u 2 pacjentów. Wszystkie inne TEAE uważane za związane z badanym lekiem wystąpiły u nie więcej niż 1 pacjenta.

Nie było zgonów w programie AZS u pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 6 lat.

Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent serious adverse events*, TESAE):

W badaniu R668-AD-1434 u 2 pacjentów (2/180; 1,1%) wystąpił SAE (reakcja anafilaktyczna i mykoplazmowe zapalenie płuc). Żaden ze zgłoszonych SAE nie prowadził do trwałego przerwania leczenia i żadnego nie uznano za związany ze stosowaniem dupilumabu. Oba SAE ustąpiły w miarę leczenia.

Ponadto nie zgłoszono SAE u pacjentów z ciężkim AZS.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Events of Special Interest*, AESI):

Następujące AE zostały wstępnie zdefiniowane jako AESI w protokole:

- reakcje anafilaktyczne,
- ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości,
- zakażenia robaczycami,
- każdy rodzaj zapalenia spojówek lub zapalenia powiek (ciężkie lub poważne),
- zapalenie rogówki,
- klinicznie objawowa eozynofilia.

U 3 pacjentów (1,7%) zgłoszono 3 AESI. Poważna, ciężka reakcja anafilaktyczna w wyniku alergii pokarmowej, którą uznano za niezwiązaną z dupilumabem, jedno ciężkie zapalenie powiek związane z dupilumabem, a następnie zapalenie powiek i spojówek (w toku) oraz niezwiązaną umiarkowane zapalenie rogówki. Żaden z AESI nie doprowadził do odstawienia dupilumabu. Wszystkie zdarzenia ustąpiły z czasem wraz z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia badanego leku:

U jednego pacjenta wystąpiło jedno nieciężkie, poważne i związane z dupilumabem TEAE - pokrzywka, który doprowadziła do trwałego przerwania lub odstawienia badanego leku.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

W badaniu R668-AD-1434 u 60,6% wystąpił co najmniej jeden TEAE, TEAE związane z lekiem występowały stosunkowo rzadko, a poważne i ciężkie TEAE występowały bardzo rzadko. Wyniki w podgrupie z ciężkim AZS były porównywalne, pacjenci mieli mniej łagodnych, a więcej umiarkowanych zdarzeń, jednak bez ciężkich zdarzeń. Większość z nich zgłoszono w kategorii klas układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w których dominowały infekcje dróg oddechowych. 6,7% uczestników miało atopowe zapalenie skóry podczas badania, jednak częstość ta zmniejszyła się z czasem w porównaniu z częścią B, biorąc również pod uwagę fakt, że 75 pacjentów otrzymało placebo w badaniu macierzystym, co spowodowało późniejszy początek leczenia. Kilku pacjentów zgłosiło zdarzenia związane z nadwrażliwością, które miały niepowikłany charakter. Ogólnie rzecz biorąc, częstość występowania była podobna w przypadku SOC z badań macierzystych i badania OLE. W podgrupie z ciężkim AZS u pacjentów wystąpiło nieco więcej zdarzeń, zwłaszcza zakażeń i zarażeń pasożytniczych, jednak częstość występowania w ramach różnych SOC była porównywalna. Zgłoszono trzy SAE, zatem częstość ciężkich TEAE była niska. Obserwowane zapalenie brzegów powiek i pokrzywkę uznano za związane z dupilumabem, co spowodowało odstawienie badanego leku. Zapalenie powiek jest znanym niezbyt częstym zaburzeniem oka związanym z leczeniem dupilumabem i jako takie zostało wymienione w punkcie 4.8 ChPL. Wszystkie trzy zdarzenia zostały rozwiązane w czasie. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były choroby oczu, takie jak zapalenie spojówek i powiek oraz pokrzywka, jednak częstość ich występowania była bardzo niska. Częstość SAE była bardzo niska; Podczas badania OLE wystąpiły 2 SAE reakcja anafilaktyczna i zapalenie płuc, które uznano za niepowiązane i nie doprowadziły do odstawienia badanego leku. W głównym i otwartym badaniu przedłużonym nie zgłoszono żadnych zgonów.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu (w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, niezależnie od stosowania z BSC) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych (niezależnie od obecności czy rodzaju komparatora) u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (dopuszczono również badania dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13.09.2023 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach tych nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność praktyczną leczenia dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa dupilumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) – dostęp 14.09.2023 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu dupilumabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa – dostęp 14.09.2023 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dupilumabu (EMA) – dostęp 14.09.2023 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dupilumabu³ (FDA safety) – dostęp 14.09.2023 r.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA - dostęp 14.09.2023 r.

³ Odnaleziono jedynie archiwalne sygnały na temat bezpieczeństwa dupilumabu w odniesieniu do występowania u chorych łuszczyca, łysienia i obrzęku naczyńioruchowego (z czego FDA zdecydowała się na dodanie do ChPL tego ostatniego).

Tab. 86. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	795	65	860
Zaburzenia serca	809	222	1 031
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	70	13	83
Zaburzenia ucha i błędnika	177	59	236
Zaburzenia endokrynologiczne	118	29	147
Zaburzenia oka	2 413	752	3 165
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 517	467	1 984
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	5 464	1 567	7 031
Zaburzenia wątroby	128	26	154
Zaburzenia układu immunologicznego	858	205	1 063
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 822	1 460	6 282
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	4 479	1 398	5 877
Nieprawidłowe wyniki badań	1 519	408	1 927
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	439	143	582
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 013	522	2 535
Choroby nowotworowe	969	236	1 205
Zaburzenia układu nerwowego	2 451	731	3 182
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	114	29	143
Problemy związane z produktem	95	23	118
Zaburzenia psychiczne	933	312	1 245
Zaburzenia nerek i układu moczowego	437	140	577
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	154	51	205
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 587	654	3 241
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 374	1 284	5 658
Sytuacje społeczne	538	101	639
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2 033	686	2 719
Zaburzenia naczyniowe	794	222	1 016
Łącznie	18 833	5 007	23 840

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 14.09.2023 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 14.09.2023 r.

Tab. 87. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba potencjalnych efektów ubocznych
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 472
Zaburzenia serca	1 441
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	120
Zaburzenia ucha i błędnika	996
Zaburzenia endokrynologiczne	196
Zaburzenia oka	24 069
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 933
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	64 971
Zaburzenia wątroby	287
Zaburzenia układu immunologicznego	3 867
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24 200
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	62 547
Nieprawidłowe wyniki badań	6 854
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 475
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12 545
Choroby nowotworowe	1 465
Zaburzenia układu nerwowego	12 682
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	193
Problemy związane z produktem	1 560
Zaburzenia psychiczne	9 943
Zaburzenia nerek i układu moczowego	871
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	840
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	14 468
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	58 810
Sytuacje społeczne	2 487
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	5 521
Zaburzenia naczyniowe	2 275
Łącznie	180 884

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 14.09.2023 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (dotyczy populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat), które dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie formalnego komparatora tj. placebo i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (emolientami i/lub miejscowymi sterydami) u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (dopuszczono również badania dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z emolientami i/lub miejscowymi sterydami).

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego – badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B (dla uproszczenia nazywane w raporcie LIBERTY AD PRESCHOOL). Dostępny jest publicznie protokół z tego badania.

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL liczba pacjentów z umiarkowanym AZS (IGA=3) została ograniczona do około 40 w celu spełnienia wymogów regulacyjnych Unii Europejskiej (UE) (zgodnie ze zobowiązaniem zawartym w zatwierdzonym planie badań pediatrycznych) dotyczących włączenia około 120 pacjentów z ciężkim AZS (IGA=4). Ostatecznie w badaniu aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby dostępne są w raporcie EMA i danych wewnętrznych Wnioskodawcy (raport CVD).

Włączone do analizy badanie to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane (chorzy byli stratyfikowani m.in. według wyjściowego nasilenia choroby – IGA 3 vs 4), kontrolowane badanie III. Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane włączone badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej domenie oraz wysoką (maksymalną) jakością wg skali Jadad.

83 pacjentów przydzielono losowo do grupy dupilumabu (200 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 5 kg do < 15 kg lub 300 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 15 kg do < 30 kg, podanie podskórne co 4 tygodnie) a 79 do grupy placebo.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny – wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone/zbalansowane między grupami leczenia. Jedyną różnicą dotyczyła płci – było więcej chłopców w ramieniu dupilumabu. Około 70% pacjentów w badaniu stanowiły dzieci rasy białej. Ponad 1/3 pochodziła z Europy (głównie Polska, ponadto Niemcy i UK), reszta z USA. Dane demograficzne pacjentów z podgrupy z ciężkim AZS (wyjściowa IGA = 4; n = 125) były zasadniczo zgodne z ogólną populacją badania.

Analizy skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji (FAS), tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów na podstawie przydzielonego losowo leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (SAS), tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymywali jakiegokolwiek badany lek, zgodnie z leczeniem.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostały przeprowadzone w stosunkowo niewielkiej (biorąc pod uwagę rozpowszechnienie choroby) populacji pacjentów, jednakże należy podkreślić, że charakterystyka leku została dobrze poznana podczas wcześniejszych badań RCT z udziałem większej grupy pacjentów (np. badania SOLO, LIBERTY AD CAFE LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD ADOL, LIBERTY AD PEDS) oraz długofalowych obserwacji otwartych (LIBERTY AD OLE i LIBERTY AD PED-OLE), a wnioskowane wskazanie to fragment populacji, która odnosi korzyści z leczenia dupilumabem.

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania stanowiły: odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 w przypadku obszaru amerykańskiego oraz dodatkowo, w przypadku obszaru europejskiego, odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75).

Wyniki dla parametrów ciągłych pochodzą z badania klinicznego, podczas gdy wyniki dla parametrów dychotomicznych pochodzą z oszacowań własnych (w programie RevMan) w związku z brakiem parametru OR w badaniu (mogą istnieć drobne nieznaczące różnice między oszacowaniami własnymi a z badania w związku z zaokrągleniami).

Wyniki z publikacji głównej (Paller 2022) uzupełniono o odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów w oparciu o bazy badań klinicznych w toku (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W publikacji dostępne są również wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w subpopulacji chorych z postacią ciężką. Pozostałe wyniki w tej subpopulacji oparto na opublikowanym raporcie EMA, co podnosi wiarygodność otrzymanych wyników ([REDACTED]).

Z punktów końcowych analizowanych w całej populacji badania, tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, dla predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią AZS analizowano te same, prawie wszystkie, za wyjątkiem jedynie mniej istotnych – średniej zmiany jakości snu opiekuna wg NRS w stosunku do wartości początkowych, opuszczonych

dni pracy opiekuna, zużycia mGKS i terapii ratunkowych oraz części poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w związku z brakiem tych danych).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL została przeprowadzona w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pomimo krótkiego czasu obserwacji, horyzont ten jest wystarczający, aby zaobserwować istotne statystycznie różnice w skuteczności porównywanych metod leczenia.

Dodatkowo, wyniki włączonego badania RCT wspierane są długoterminowymi wynikami przedłużonej fazy (LIBERTY AD PED-OLE – wyniki dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat oparto na wcześniej wspomnianym raporcie EMA), co daje możliwość wnioskowania o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego, jak również długofalowym bezpieczeństwie terapii dupilumabem (patrz rozdz. 7).

Nie odnaleziono badań wtórnych i badań efektywności praktycznej dotyczących dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat z umiarkowanym i ciężkim AZS. Brak badań wtórnych oraz badań oceniających efektywność praktyczną przeprowadzonych we wnioskowanej populacji może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu w analizowanym wskazaniu (EMA 15.03.2023, FDA 07.06.2022).

11 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

W analizie komparatorem dla dupilumabu jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów). Wybór komparatora wynika z praktyki klinicznej leczenia.

Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią m.in. emolienty, miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja stosowania emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. Wybierając miejscowy kortykosteroid należy wziąć pod uwagę kilka czynników, w tym siłę działania danej substancji czynnej, formulację, stan pacjenta i obszar ciała, na które będzie stosowany lek. W przypadku zaostrzeń choroby rekomendowana jest intensyfikacja terapii miejscowymi kortykosteroidami. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi (Nowicki 2019a, Wollenberg 2018a). Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi, emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy jako najlepsze leczenie wspomagające przyjmowane są w skojarzeniu z terapiami systemowymi, w związku z czym stanowią również uzupełnienie analizowanej interwencji.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego – badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B. W badaniu tym aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby dostępne są w raporcie EMA (uzupełnionych o dane wewnętrzne Wnioskodawcy w kilku przypadkach).

Jest to pierwsze na dużą skalę, randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeciwciała monoklonalnego w jakiegokolwiek chorobie skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy. Pacjenci mieli wysokie wyjściowe obciążenie chorobą i objawami z upośledzoną jakością życia. Prawie 30% uczestników wymagało wcześniejszego stosowania ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, a około 80% miało jedną lub więcej współistniejących chorób typu 2, co wskazuje na znaczną niezaspokojoną potrzebę medyczną w zakresie skutecznych i bezpiecznych opcji leczenia dla tej populacji.

W badaniu 83 pacjentów przydzielono losowo do grupy dupilumabu (200 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 5 kg do < 15 kg lub 300 mg przy początkowej masie ciała od ≥ 15 kg do < 30 kg, podanie podskórne co 4 tygodnie) a 79 do grupy placebo.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego (ocena Cochrane).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono po 16-tyg. okresie leczenia.

Wg odnalezionych wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych prowadzonych we wskazaniach dermatologicznych, tj. łuszczycy oraz stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób skóry (EMA Wytyczne), skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego, ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W badaniu włączonym do analizy badacze posługiwali się tymi samymi narzędziami umożliwiającymi ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych i jakości życia, co umożliwi porównanie charakterystyk początkowych danych populacji pomiędzy badaniami oraz wyników końcowych. Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano przy pomocy skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*), skali SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*), skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), skali POEM (ang. *Patient-oriented Eczema Measure*), skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), powierzchni ciała zajętej przez chorobę oraz średniej dawki przyjmowanych równoległe z ocenianą interwencją miejscowych kortykosteroidów, natomiast jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariuszy CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) i IDQOL (ang. *Infants' Dermatology Quality of Life Index*), a jakość życia opiekunów za pomocą kwestionariusza DFI (ang. *Dermatitis Family Impact*). Należy zauważyć, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016, Williams 2022) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wykorzystywane w niniejszej analizie są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że oceniane punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego (są istotne klinicznie).

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku pełnej populacji badania, tj. chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, jak i w subpopulacji dzieci z ciężkim AZS.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

[Redacted text block]

- Ponad 10-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu dla obszaru

europejskiego), w porównaniu do placebo (OR=10,01 [95%CI: 4,29; 23,39], $p<0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,56], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

- Ponad 8,5-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 50% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo (OR=8,63 [95%CI: 4,21; 17,71], $p<0,00001$; RD=0,48 [95%CI: 0,35; 0,62], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]).
- Ponad 13-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 90% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo (OR=13,04 [95%CI: 2,94; 57,77], $p=0,0007$; RD=0,23 [95%CI: 0,13; 0,33], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=5 [95%CI: 4; 8]).
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu z placebo o średnio ponad 50% (MD=-50,4% [95%CI: -62,4; -38,4], $p<0,0001$);
- Prawie 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego) w porównaniu do placebo (OR=9,71 [95%CI: 2,78; 33,89] $p=0,0004$; RD=0,24 [95%CI: 0,13; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS w porównaniu z placebo o średnio prawie 50% (MD=-47,1% [95%CI: -59,5; -34,8], $p<0,0001$);
- Ponad 9-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo (OR=9,44 [95%CI: 3,88; 22,93], $p<0,00001$; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,52], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- Prawie 10-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 3 punkty w porównaniu do placebo (OR=9,87 [95%CI: 4,22; 23,07], $p<0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- Istotnie statystycznie większą w porównaniu z placebo poprawą jakości snu pacjenta (MD=1,7 [95%CI: 1,1; 2,3], $p<0,0001$) i poprawą jakości snu opiekuna (MD=1,5 [95%CI: 0,9; 2,1], $p=0,0002$) oraz poprawą w odniesieniu do bólu skóry pacjenta (MD=-3,3 [95%CI: -4,0; -2,6], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali SCORAD w porównaniu z placebo o średnio prawie 40% (MD=-38,4% [95%CI: -46,7; -30,2], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali POEM w porównaniu z placebo (MD=-9,1 [95%CI: -11,3; -6,9], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi o ponad 24% w porównaniu z placebo (MD=-24,3 [95%CI: -31,2; -17,3], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie rzadszym stosowaniem terapii ratunkowej w porównaniu z placebo (OR = 0,14 [95%CI: 0,07; 0,29], $p<0,00001$, RD = -0,44 [95%CI: -0,57; -0,30], $p<0,00001$, NNT_{16tyg} = 3 [95%CI: 2; 4]) oraz istotnie statystycznie mniejszą

dawką miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej mocy podczas trwania leczenia w porównaniu z placebo (MD=-3,1 g [95%CI: -6,2; -0,1], p=0,046);

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 7,5 pkt (MD=-7,5 [95%CI: -10,3; -4,8] p<0,0001) i o 9,0 pkt (MD=-9,0 [95%CI: -10,3; -4,8] p<0,0001) u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,8 pkt (MD=-7,8 [95%CI: -9,8; -5,8] p<0,0001) w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w subpopulacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

- Ponad 12-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu dla obszaru europejskiego), w porównaniu do placebo (OR=12,37 [95%CI: 4,00; 38,20], p<0,0001; RD=0,40 [95%CI: 0,26; 0,53], p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).
- Ponad 6-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 50% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo (OR=6,33 [95%CI: 2,83; 14,20], p<0,00001; RD=0,41 [95%CI: 0,25; 0,57], p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).
- Ponad 24,5-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 90% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo (OR=24,53 [95%CI: 1,40; 428,56], p=0,03; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0009; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 16]).
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu z placebo o średnio 45% (MD=-45,1% [95%CI: -59,2; -31,0], p<0,0001);
- Prawie 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego) w porównaniu do placebo (OR=10,17 [95%CI: 1,25; 82,87] p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,22], p=0,007; NNT_{16 tyg.}=8 [95%CI: 5; 29]);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS w porównaniu z placebo o średnio ponad 40% (MD=-42,3% [95%CI: -57,2; -27,4], p<0,0001);

- Ponad 8,5-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo (OR=8,55 [95%CI: 3,02; 24,23], $p<0,0001$; RD=0,35 [95%CI: 0,21; 0,49], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
- Prawie 8-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 3 punkty w porównaniu do placebo (OR=7,96 [95%CI: 3,00; 21,15], $p<0,0001$; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5]);
- Istotnie statystycznie większą w porównaniu z placebo poprawą jakości snu pacjenta (MD=1,5 [95%CI: 1,1; 1,9], $p<0,0001$) oraz poprawą w odniesieniu do bólu skóry pacjenta (MD=-3,1 [95%CI: -3,5; -2,7], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali SCORAD w porównaniu z placebo o średnio ponad 30% (MD=-33,4% [95%CI: -35,0; -31,8], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia choroby w skali POEM w porównaniu z placebo (MD=-8,1 [95%CI: -10,7; -5,5], $p<0,0001$);
- Istotnie statystycznie większym zmniejszeniem odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi o prawie 22% w porównaniu z placebo (MD=-21,8 [95%CI: -30,0; -13,6], $p<0,0001$);

[REDACTED]

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 6,6 pkt (MD=-6,6 [95%CI: -7,2; -6,0], $p<0,0001$) i o 8,5 pkt (MD=-8,5 [95%CI: -9,1; -7,9], $p<0,0001$) u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,1 pkt (MD=-7,1 [95%CI: -7,7; -6,5], $p<0,0001$) w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji. Wyniki są ze sobą spójne i świadczą o wysokiej skuteczności dupilumabu (przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w porównaniu do stosowania placebo / najlepszego leczenia wspomagającego (tj. jedynie leczenia miejscowego) w leczeniu atopowego zapalenia skóry niezależnie od przyjętej populacji docelowej.

Tab. 88. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.

LIBERTY AD PRESCHOOL		EASI-75, OR [95%CI]	IGA=0/1, OR [95%CI]	Redukcja nasilenia świądu wg NRS o ≥ 4 punkty, OR [95%CI]
pełna populacja - z umiarkowanym i ciężkim AZS		10,01 [4,29; 23,39]	9,71 [2,78; 33,89]	9,44 [3,88; 22,93]
subpopulacja z ciężką postacią AZS		12,37 [4,00; 38,20]	10,17 [1,25; 82,87]	8,55 [3,02; 24,23]

Podsumowując, stosowanie dupilumabu związane jest więc z istotną statystycznie, a przede wszystkim klinicznie istotną redukcją objawów przedmiotowych, takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu i bólu skóry, a także istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia pacjentów (i opiekunów), co jest szczególnie ważne w chorobach dermatologicznych. Co ważne, dupilumab również znacząco poprawił jakość snu pacjentów. Poprawa nastąpiła już w pierwszych tygodniach i utrzymywała się przez cały 16-tygodniowy okres leczenia. Średnie tygodniowe dawki miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej mocy były niższe w grupie dupilumabu niż w grupie placebo, co jest istotne, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo obawy związane z miejscowym stosowaniem kortykosteroidów u małych dzieci.

W analizowanym badaniu pacjenci z grupy placebo mieli względnie wysoką skuteczność leczenia, co może być spowodowane nadzorowanym w badaniach dobrym przestrzeganiem zaleceń lekarskich odnośnie stosowania miejscowych kortykosteroidów w tej grupie chorych, co może zmaksymalizować ich efekty. W praktyce klinicznej, można się spodziewać, że stosowanie się do zaleceń dotyczących miejscowych kortykosteroidów będzie przestrzegane w mniejszym stopniu niż ma to miejsce w badaniu klinicznym, natomiast, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, pacjenci stosujący dupilumab w ramach proponowanego programu lekowego będą w wysokim stopniu przestrzegać zaleceń. Dlatego też, wysoka skuteczność w ramieniu placebo zaobserwowana w badaniu klinicznym stanowi podejście konserwatywne. Dodatkowo, należy zauważyć, że w badaniu Liberty AD PRESCHOOL (pełna populacja) jedynie 19% w ramieniu dupilumabu wymagało co najmniej jednego przyjęcia leków ratunkowych, natomiast w ramieniu placebo odsetek ten wyniósł aż 63%, co również świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej technologii.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa badania Liberty AD PRESCHOOL wykazała brak statystycznie istotnych różnic w stosunku do placebo (+ BSC) w zakresie zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią oraz zdarzeń specjalnego zainteresowania. Wyjątek stanowiły poważne zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu dupilumabu. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w tym zapalenia spojówek, zakażeń wirusem opryszczki i reakcji w miejscu wstrzyknięcia) analiza bezpieczeństwa wykazała brak

istotnych statystycznie różnic w ich występowaniu w grupie dupilumabu i placebo, za wyjątkiem zakażeń skóry (z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki), które to występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dupilumabu. Ponadto ciężkie zakażenia skóry zgłaszano tylko w grupie placebo. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów zmniejszenia liczby zakażeń skóry jest poprawa integralności bariery skórnej i zwiększenie ilości peptydów przeciwdrobnoustrojowych (Beck 2022). Ponadto uważa się, że hamowanie IL-4 i IL-13 nie wpływa na przeciwbakteryjną odpowiedź immunologiczną (Gandhi 201). Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zapalenia spojówek. Co więcej **wszystkie przypadki były łagodne i zostały wyleczone**. Zarówno w grupie dupilumabu, jak i w grupie placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 2 pacjentów i **miały łagodne nasilenie**. Mięczak zakaźny występujący u pojedynczych chorych w obu grupach również miał nasilenie łagodne.

W subpopulacji z ciężką postacią choroby nie raportowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych – zarówno w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią, jak i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Niniejsza analiza wskazuje zatem na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku. Dupilumab był dobrze tolerowany i miał akceptowalny profil zdarzeń niepożądanych (w tym znacznie mniejszą częstość występowania zakażeń skóry), z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa podobnymi do obserwowanych u starszych dzieci i dorosłych i był dobrze tolerowany we wszystkich podgrupach, w tym u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dupilumabu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co dodatkowo potwierdza dobrze rozpoznany i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.

W kontekście wykazanego w badaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, który jest potwierdzony w szeregu innych badań klinicznych dla dupilumabu w AZS (w populacji dorosłych, młodzieży w wieku 12-17 lat i dzieci w wieku 6-11 lat) oraz w innych wskazaniach, istnieją mocne przesłanki do wnioskowania o bezpieczeństwie leku i jego dobrej tolerancji.

Dodatkowo, wyniki włączonego badania RCT wspierane są długoterminowymi wynikami przedłużonej fazy (LIBERTY AD PED-OLE – wyniki dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat oparto na wcześniej wspomnianym raporcie EMA; dotyczą 2-letniej obserwacji), co daje możliwość wnioskowania o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego, jak również długofalowym bezpieczeństwie terapii dupilumabem. O dobrym profilu bezpieczeństwa, którym nie charakteryzują się obecnie stosowane w AZS terapie systemowe, świadczy także fakt, że dupilumab to pierwszy lek biologiczny we wskazaniu atopowego zapalenia skóry zarejestrowany u tak młodych dzieci.

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których oceniano efektywność praktyczną dupilumabu w populacji chorych w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Brak dedykowanych badań wtórnych oraz efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej populacji może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu w leczeniu AZS w tej grupie chorych. Odnaleziono badanie efektywności praktycznej dupilumabu przeprowadzone w 1 ośrodku 1 populacji azjatyckiej m.in. w grupie chorych < 6 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią choroby (pozostałe odnalezione pełnotekstowe badania

nie miały wydzielonych wyników dla tej populacji), niespełniające kryteriów włączenia do analizy w związku z niewielką liczebnością chorych w wieku <6 lat z dawkowaniem dupilumabu Q4W (N=12). Zgodnie z wnioskami z tego badania wyniki efektywności praktycznej są porównywalne z wynikami istniejących badań klinicznych (Yang 2023).

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki **jednoznacznie wskazują na przewagę dupilumabu nad placebo/ BSC w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem.**

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i <6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

Objęcie refundacją Dupixentu® – pierwszej biologicznej terapii systemowej zarejestrowanej u tak małych dzieci – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Ze względu na brak refundowanych technologii o udowodnionej skuteczności, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. do <6 lat z ciężką postacią AZS, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, a dla których dupilumab może stanowić przełom w leczeniu, jako podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

W analizie komparatorem dla dupilumabu jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów). Wybór komparatora wynika z praktyki klinicznej leczenia.

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego – badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B. W badaniu tym aż ponad $\frac{1}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby dostępne są w raporcie EMA (uzupełnionych o dane wewnętrzne Wnioskodawcy w kilku przypadkach).

Analiza skuteczności dupilumabu (w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w porównaniu z leczeniem standardowym (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat w pełnej populacji badania, tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, wykazała:

- zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów:
 - skala EASI:



- **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=10,01 [95%CI: 4,29; 23,39], $p < 0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,56], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-50) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=8,63 [95%CI: 4,21; 17,71], $p < 0,00001$; RD=0,48 [95%CI: 0,35; 0,62], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]);
- **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=13,04 [95%CI: 2,94; 57,77], $p = 0,0007$; RD=0,23 [95%CI: 0,13; 0,33], $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=5 [95%CI: 4; 8]);
- **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16.

- w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-50,4% [95%CI: -62,4; -38,4], $p<0,0001$);
- skala IGA:
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w tyg. 16. w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,71 [95%CI: 2,78; 33,89] $p=0,0004$; RD=0,24 [95%CI: 0,13; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]);
 - Skala NRS:
 - **istotnie statystycznie większą skuteczność** dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (MD=-47,1% [95%CI: -59,5; -34,8], $p<0,0001$);
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z co najmniej 4 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,44 [95%CI: 3,88; 22,93], $p<0,00001$; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,52], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z co najmniej 3 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=9,87 [95%CI: 4,22; 23,07], $p<0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - **istotnie statystycznie większą** poprawę jakości snu pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,7 [95%CI: 1,1; 2,3], $p<0,0001$);
 - **istotnie statystycznie większą** poprawę jakości snu opiekuna w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,5 [95%CI: 0,9; 2,1], $p=0,0002$);
 - **istotnie statystycznie większą** poprawę w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-3,3 [95%CI: -4,0; -2,6], $p<0,0001$);
 - skala SCORAD:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-38,4% [95%CI: -46,7; -30,2], $p<0,0001$);
 - skala POEM:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-9,1 [95%CI: -11,3; -6,9], $p<0,0001$);
 - Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-24,3 [95%CI: -31,2; -17,3], $p<0,0001$);
 - Terapia ratunkowa:
 - **istotnie statystycznie rzadsze** stosowanie terapii ratunkowej w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (OR = 0,14 [95%CI: 0,07;

0,29], $p < 0,00001$, RD = -0,44 [95%CI: -0,57; -0,30], $p < 0,00001$, $NNT_{16\text{tyg}} = 3$ [95%CI: 2; 4]);

- Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia:
 - przyjmowanie porównywalnej dawki miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania podczas trwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-2,9 g [95%CI: -6,4; 0,6], $p=0,10$);
 - przyjmowanie **istotnie statystycznie mniejszej** dawki miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej mocy podczas trwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-3,1 g [95%CI: -6,2; -0,1], $p=0,046$).
- Jakość życia:
 - Pacjenta (kwestionariusz CDLQI i IDQQOL):
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,5 [95%CI: -10,3; -4,8] $p < 0,0001$);
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-9,0 [95%CI: -10,3; -4,8] $p < 0,0001$);
 - opiekuna (kwestionariusz DFI):
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,8 [95%CI: -9,8; -5,8] $p < 0,0001$).

Analiza skuteczności dupilumabu (w kojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w porównaniu z leczeniem standardowym (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat w subpopulacji badania z ciężką postacią choroby wykazała:

- zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów:
 - skala EASI:
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=12,37 [95%CI: 4,00; 38,20], $p < 0,0001$; RD=0,40 [95%CI: 0,26; 0,53], $p < 0,00001$; $NNT_{16\text{tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 4]);
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 50% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-50) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z

- placebo (OR=6,33 [95%CI: 2,83; 14,20], $p<0,00001$; RD=0,41 [95%CI: 0,25; 0,57], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z 90% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=24,53 [95%CI: 1,40; 428,56], $p=0,03$; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], $p=0,0009$; NNT_{16 tyg.}=7 [95%CI: 4; 16]);
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-45,1% [95%CI: -59,2; -31,0], $p<0,0001$);
- skala IGA:
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w tyg. 16. w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=10,17 [95%CI: 1,25; 82,87] $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,22], $p=0,007$; NNT_{16 tyg.}=8 [95%CI: 5; 29]);
 - Skala NRS:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (MD=-42,3% [95%CI: -57,2; -27,4], $p<0,0001$);
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z co najmniej 4 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=8,55 [95%CI: 3,02; 24,23], $p<0,0001$; RD=0,35 [95%CI: 0,21; 0,49], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
 - **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów z co najmniej 3 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=7,96 [95%CI: 3,00; 21,15], $p<0,0001$; RD=0,36 [95%CI: 0,22; 0,51], $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 5]);
 - **istotnie statystycznie większą** poprawę jakości snu pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=1,5 [95%CI: 0,8; 2,2], $p<0,0001$);
 - **istotnie statystycznie większą** poprawę w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-3,1 [95%CI: -4,5; -1,7], $p<0,0001$);
 - skala SCORAD:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-33,4% [95%CI: -40,2; -26,6], $p<0,0001$);
 - skala POEM:
 - **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-8,1 [95%CI: -10,7; -5,5], $p<0,0001$);
 - Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi:

- **istotnie statystycznie większą** skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-21,8 [95%CI: -30,0; -13,6], p<0,0001);
- Jakość życia:
 - Pacjenta (kwestionariusz CDLQI i IDQQOL):
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-6,6 [95%CI: -10,1; -3,1], p<0,0001);
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-8,5 [95%CI: -12,0; -5,0], p<0,0001);
 - opiekuna (kwestionariusz DFI):
 - **istotną statystycznie większą** zmianę jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-7,1 [95%CI: -10,6; -3,6], p<0,0001).

Analiza bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (w kojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w porównaniu z leczeniem standardowym (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat w pełnej populacji badania, tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,61 [95%CI=0,31; 1,20], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,25; 0,04], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) prowadzących do przerwania leczenia łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,94 [95%CI: 0,06; 15,28], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,10 [95%CI=0,01; 1,87], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,002], p=ns);
 - **istotnie statystycznie mniejszy** odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=0,17 [95%CI=0,04; 0,79], p=0,02; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,02], p=0,01);
 - porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) związanych z zastosowanym leczeniem łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=1,78 [95%CI=0,57; 5,55], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns);

- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) specjalnego zainteresowania łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=2,85 [95%CI=0,11; 71,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns);
- zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia:
 - porównywalną częstość występowania zapalenia spojówek wg wąskiej definicji łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=8,89 [95%CI=0,47; 167,82], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,003; 0,10], p=0,07), w tym alergicznego zapalenia spojówek (OR=2,85 [95%CI=0,11; 71,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns) i zapalenia spojówek (OR=6,83 [95%CI=0,35; 134,32], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns); wszystkie przypadki zapalenia spojówek (wąska grupa) były łagodne i zostały wyleczone; mediana czasu do wystąpienia zapalenia spojówek (grupa wąska) wyniosła 79,0 dni (IQR 66,0-93,0), a mediana czasu trwania 24,5 dnia (7,0-47,5);
 - porównywalną częstość występowania zapalenia spojówek wg szerokiej definicji łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=6,00 [95%CI=0,71; 51,02], p=0,10; RD=0,06 [95%CI: -0,002; 0,12], p=0,06);
 - **istotnie statystycznie mniejszy** odsetek pacjentów z zakażeniami skóry (z wyłączeniem zakażeń wirusem opryszczki) w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=0,43 [95%CI=0,18; 0,98], p=0,046; RD=-0,12 [95%CI: -0,24; -0,005], p=0,04);
 - porównywalną częstość występowania zakażeń wirusem opryszczki w grupie dupilumabu i placebo (OR=1,19 [95%CI=0,31; 4,59], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,94 [95%CI=0,13; 6,83], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns); reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodne nasilenie;
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
 - brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL;
 - wyjątek stanowiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu dupilumabu niż komparatora (odpowiednio OR=0,46 [95%CI: 0,23; 0,93], p=0,03; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,02], p=0,03; NNH_{16 tyg.}=na oraz OR=0,32 [95%CI: 0,15; 0,72], p=0,005; RD=-0,19 [95%CI: -0,31; -0,06], p=0,004; NNH_{16 tyg.}=na) oraz kaszel i gorączka, które występowały rzadziej w ramieniu dupilumabu niż komparatora, ale istotność statystyczną wykazano jedynie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio OR=0,08 [95%CI: 0,004; 1,47], p=0,09; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,03; NNH_{16 tyg.}=na oraz OR=0,12 [95%CI: 0,01; 1,03], p=0,53; RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p=0,02; NNH_{16 tyg.}=na).

Analiza bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (w kojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w porównaniu z leczeniem standardowym (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat w subpopulacji badania z ciężką postacią choroby wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=0,71 [95%CI=0,33; 1,54], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,23; 0,09], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) powodujących przerwanie leczenia (OR=0,97 [95%CI: 0,06; 15,83], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=0,13 [95%CI=0,01; 2,60], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns);
 - porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) w obu grupach (OR=0,25 [95%CI=0,05; 1,27], p=0,09; RD=-0,08 [95%CI: -0,17; 0,01], p=0,07);
 - porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) uznanych za związane z zastosowanym leczeniem w obu grupach (OR=1,63 [95%CI=0,50; 5,29], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,15], p=ns);
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
 - brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE) zgłaszanych u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL.

13 Wnioski

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

W analizie komparatorem dla dupilumabu jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów). Wybór komparatora wynika z praktyki klinicznej leczenia.

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego – badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B. W badaniu tym aż ponad $\frac{1}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby dostępne są w raporcie EMA (uzupełnionych o dane wewnętrzne Wnioskodawcy w kilku przypadkach).

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku pełnej populacji badania, tj. chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, jak i w subpopulacji dzieci z ciężkim AZS.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

[REDACTED]

- Ponad 10-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru europejskiego;
- Prawie 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego;
- Ponad 9-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;

[REDACTED]

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 7,5 pkt i o 9,0 pkt u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,8 pkt w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w subpopulacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z ciężką postacią choroby związane jest z m.in.:

- Ponad 12-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy w przypadku obszaru europejskiego;
- Ponad 10-krotnie większą szansą osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w skali IGA nasilenia choroby w porównaniu do placebo, stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy w przypadku obszaru amerykańskiego;
- Prawie 9-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia najgorszego zdrapania i świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;

- Istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszami CDLQI (dzieci ≥ 4 r.ż.) i IDQOL (dzieci < 4 r.ż.) odpowiednio o 6,6 pkt i o 8,5 pkt u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo;
- Istotną statystycznie poprawą jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI o 7,1 pkt w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że omawiany lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach są spójne z tymi wymienionymi w ChPL, co potwierdza dobrze znany i akceptowalny profil dupilumabu. W kontekście wykazanego w badaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, który jest potwierdzony w szeregu innych badań klinicznych dla dupilumabu w AZS (w populacji dorosłych, młodzieży w wieku 12-17 lat i dzieci w wieku 6-11 lat) oraz w innych wskazaniach, istnieją mocne przesłanki do wnioskowania o bezpieczeństwie leku i jego dobrej tolerancji.

Dodatkowo, wyniki włączonego badania RCT wspierane są długoterminowymi wynikami przedłużonej fazy (LIBERTY AD PED-OLE – wyniki dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 lat oparto na wcześniej wspomnianym raporcie EMA), co daje możliwość wnioskowania o utrzymaniu się efektu terapeutycznego, jak również długofalowym bezpieczeństwie terapii dupilumabem.

Powyższe wyniki jednoznacznie wykazują, że stosowanie dupilumabu związane jest z istotną statystycznie redukcją objawów przedmiotowych takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu, przy jednoczesnej dobrej tolerancji leku. Udowodniony efekt terapeutyczny związany ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby przekłada się bezpośrednio na istotną poprawę jakości życia, co jest szczególnie ważne w chorobach dermatologicznych. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Ze względu na brak refundowanych technologii o udowodnionej skuteczności, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna dla tych chorych, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje

terapeutyczne (miejscowe), a dla których dupilumab może stanowić przełom w leczeniu, jako podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

W większości wytycznych nie uwzględniono dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat a jedynie u starszych chorych, gdyż został on dopuszczony do obrotu we wnioskowanej populacji chorych przed ich aktualizacją. Jednakże pojawiają się już odniesienia na temat możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości (Graaf 2020, Werfel 2021). Ponadto, biorąc pod uwagę pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat (Wollenberg 2020, Nowicki 2020) i dzieci w wieku 6-11 lat (EAACI 2020), należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji. Co więcej, w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji i zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Z kolei we Francji udzielono pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 89. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
- brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 90. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populację, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wylączenia, • ocena ryzyka błędów. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 22.01.2019 r.]

14.4 Spis badań włączonych

Tab. 91. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1*	LIBERTY AD PRESCHOOL (NCT03346434) part B	<p>Publikacje pełnotekstowe (2):</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." <i>Lancet (London, England)</i> 400(10356): 908-919.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis." <i>Paediatric drugs</i> 25(1): 67-77.</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2023). "Dupilumab Treatment Leads to Rapid and Consistent Improvement of Atopic Dermatitis in All Anatomical Regions in Patients Aged 6 Months to 5 Years." <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 13(9): 1987-2000.</p> <p>Doniesienia konferencyjne (19):</p> <p>Cork, M., et al. (2023). "Clinically meaningful responses to dupilumab among children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 16-17.</p> <p>Boguniewicz, M., et al. (2023). "Dupilumab Efficacy in Children With Atopic Dermatitis Aged 6 Months to 5 Years With and Without Atopic Comorbidities." <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 151(2): AB148.</p> <p>Paller, A., et al. (2023). "Dupilumab treatment improved sleep quality in moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged 6 months to 5 years and their caregivers." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 37.</p> <p>Paller, A., et al. (2023). "Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 36-37.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Laboratory safety from a 16-week phase III study of dupilumab in patients aged 6 months-5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: iv48-iv49.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "329 Efficacy and safety of dupilumab treatment with concomitant topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: ii18-ii19.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 18.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Efficacy and safety of dupilumab treatment with concomitant topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis." <i>Revue Française d'Allergologie</i> 63(3).</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "CO224 Dupilumab Reduces Itch in Children with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Aged 6 Months to 5 Years." <i>Value in Health</i> 26(6): S57-S58.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Paller, A. S., et al. (2023). "Dupilumab treatment results in rapid, sustained and clinically meaningful improvement in itch in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 36.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Dupilumab treatment results in rapid, sustained, and clinically meaningful improvement in itch in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Allergy and Asthma Proceedings</i> 44(3): 215.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Dupilumab treatment results in rapid, sustained and clinically meaningful improvement in itch in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 63(3).</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "338 Laboratory safety from a 16-week phase 3 study of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: ii26-ii27.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Laboratory safety from a 16-week, phase 3 study of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 63(3).</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2023). "337 Dupilumab treatment is not associated with an increased overall risk of infections in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: ii25-ii26.</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2023). "Dupilumab treatment shows rapid and consistent improvement in lichenification across anatomical regions in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 37-38.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "408 Dupilumab reduces biomarkers indicative of type 2 inflammation in children aged ≥ 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Journal of investigative dermatology</i> 142(12): S250.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "297 Dupilumab reduces biomarkers indicative of type 2 inflammation in children aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Journal of investigative dermatology</i> 142(8): S51.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "147 Development and validation of a caregiver-reported numeric rating scale for measuring pruritus in children aged 6 months to <6 years with atopic dermatitis." <i>Journal of investigative dermatology</i> 142(8): S25.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "250 Development and validation of a caregiver-reported numeric rating scale for measuring skin pain in children aged 6 months to <6 years with atopic dermatitis." <i>Journal of investigative dermatology</i> 142(8): S42.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged > 6 months to < 6 years with moderate to severe atopic dermatitis." <i>Journal of clinical and aesthetic dermatology</i> 15(4 SUPPL 1): S12.</p> <p>Paller, A., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥6 months to <6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric dermatology</i> 39(SUPPL 1): 8.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British journal of dermatology</i> 187: 12.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged Y6 months to <6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Allergy and asthma proceedings</i> 43(6): 561.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Paller, A. S., et al. (2022). "Dupilumab treatment reduces skin pain in infants and young children aged 6 months-5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British journal of dermatology</i> 187(3): e101.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged \geq 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British journal of dermatology</i> 186(4): e173.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Dupilumab treatment improved sleep quality in moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged 6 months-5 years and their caregivers." <i>British journal of dermatology</i> 187(3): e112-e113.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged 6 months-5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>British journal of dermatology</i> 187(3): e104-e105.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Dupilumab treatment reduces skin pain in infants and young children with moderate-to-severe atopic dermatitis aged 6 months to 5 years." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 777-778.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Laboratory safety from a 16-week, phase 3 study of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 788-789.</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2022). "Dupilumab treatment is not associated with an increased overall risk of infections in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 777.</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2022). "Dupilumab treatment shows rapid and consistent improvement in atopic dermatitis in all anatomical regions in patients aged 6 months to 5 years." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 778.</p> <p>Worrell, R., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Internal medicine journal</i> 52: 31-32.</p> <p>Dodatkowe materiały (2):</p> <p>European Medicinal Agency; Dupixent, Assessment report. EMA/66726/2023. 26 January 2023. https://www.ema.europa.eu/ [dostęp 03.04.2023 r.]</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>
Badania efektywności praktycznej		
-	-	-
Badania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

* dostępne wydzielone wyniki dla postaci ciężkiej w raporcie EMA.

14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 92. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
LIBERTY AD PRE-SCHOOL (NCT03346434) part A	<p>Publikacja pełnotekstowa (1):</p> <p>Paller, A. S., et al. (2021). "A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy." <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 35(2): 464-475.</p> <p>Doniesienia konferencyjne (2):</p> <p>Simpson, E. L., et al. (2020). "14148 Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in children aged ≥2 to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL)." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 83(6): AB19.</p> <p>Simpson, E. L., et al. (2020). "Pharmacokinetics, safety and efficacy of dupilumab in children aged = 2 to < 6 years with severe, uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL)." <i>British journal of dermatology</i> 183(4): e95-e96.</p>	Niewłaściwe dawkowanie, niewłaściwy komparator (porównanie różnych schematów dawkowania DUPI)
OLE	<p>Paller, A., et al. (2022). "Efficacy of dupilumab in infants and preschoolers with atopic dermatitis up to 1 year." <i>Annals of allergy, asthma and immunology</i> 129(5): 574 .</p> <p>Cork, M. J., et al. (2023). "Efficacy and safety of dupilumab treatment up to 1 year in infants and preschool children with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 4.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "Long-term safety in dupilumab-treated patients 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis in an open-label extension clinical trial." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 17.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2023). "336 Efficacy of dupilumab in infants and preschoolers with atopic dermatitis up to 1 year." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: ii24-ii25.</p> <p>Siegfried, E. C., et al. (2023). "Long-term laboratory safety of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 17-18.</p>	Badanie nierandomizowane
Colonna 2023	Colonna, C., et al. (2023). "Dupilumab treatment for severe atopic dermatitis in children and SARS-CoV-2 infection: A combination of triggers for psoriasis." <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 37(5): e568-e569.	Badanie nierandomizowane - opis przypadku

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania efektywności praktycznej (23)		
Anand 2023	Anand, P., et al. (2023). "Longitudinal utilization of systemic immunomodulators before and after dupilumab approval in children with atopic dermatitis." <i>Pediatric dermatology</i> 40(1): 132-134.	Niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (poniżej 18 r.ż. - brak szczegółów)
Moore 2023	Moore, E., et al. (2023). "Real-world Dupilumab Use in a Pediatric Allergy Clinic." <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 151(2): AB153.	Doniesienie konferencyjne/ heterogeniczna populacja (brak szczegółów w odniesieniu do wieku i osobnych wyników dla AZS)
Yang 2023	Yang, D. Y., et al. (2023). "Efficacy and safety of dupilumab in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis: a real-world study." <i>Archives of Dermatological Research</i> 315(3): 467-472.	Heterogeniczna populacja (dzieci w wieku 4-12 lat)
PEDISTAD	Baselga, E., et al. (2022). "33553 Real-world treatment patterns and outcomes up to 1 year among children aged <12 years with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) enrolled in the PEDIatric Study in Atopic Dermatitis (PEDISTAD) observational study." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 87(3): AB200.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (poniżej 12 r.ż. - brak szczegółów)
PEDISTAD	De Carvalho, V. O., et al. (2022). "The disease and family burden of moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged <12 years: PEDISTAD observational study." <i>British journal of dermatology</i> 187(3): e102-e103.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (poniżej 12 r.ż., tylko część leczona DUPI)
PEDISTAD	Guenther, S., et al. (2022). "The impact of moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged <12 years in North America: An analysis of the real-world pedistad study." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 804.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (5.8 ± 3.3 lat)
PEDISTAD	Paller, A., et al. (2022). "The disease and family burden of moderate-to-severe atopic dermatitis (ad) in children aged <12 years: PEDISTAD observational study." <i>Pediatric dermatology</i> 39(SUPPL 1): 23.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (poniżej 12 r.ż., tylko część leczona DUPI)
PEDISTAD	Baselga, E., et al. (2023). "Dupilumab improves disease severity in children <12 years of age with moderate-severe AD: Interim results from PEDISTAD real-world registry." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 11.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja
PEDISTAD	Marcoux, D., et al. (2023). "Effect of systemic treatments on pruritus in inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis in patients aged under 12 years." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 34.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja
PEDISTAD	Paller, A., et al. (2023). "Real-world treatment outcomes for up to 2 years in patients aged less than 12 years with inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 34.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
PEDISTAD	Paller, A. S., et al. (2023). "Treatment outcomes for up to 2 years in patients aged <12 years with inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis: Real-world data from PEDISTAD." <i>Australasian Journal of Dermatology</i> 64: 14.	Doniesienie konferencyjne - niewłaściwa/ heterogeniczna populacja
PEDISTAD (NCT03687359)	Paller, A. S., et al. (2022). "Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 87(5): 1104-1108.	Zbyt mała liczebność właściwej subpopulacji (tj. chorych leczonych DUPI w wieku <6 lat)
BioDay	De Graaf, M., et al. (2022). "Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 16-week clinical and biomarker results from the BioDay registry." <i>Pediatric dermatology</i> 39(SUPPL 1): 15-16.	Doniesienie konferencyjne - nieznaný wiek populacji (brak danych)
BioDay	Kamphuis, E., et al. (2022). "Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 16-week clinical and biomarker results from the BioDay registry." <i>Contact Dermatitis</i> 86(SUPPL 1): 46.	Doniesienie konferencyjne - nieznaný wiek populacji (brak danych)
BioDay	Kamphuis, E., et al. (2022). "Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry." <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 33(12).	Niewłaściwa populacja (≥6 r.ż.)
BioDay	Boesjes, C., et al. (2023). "Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 16-week clinical and biomarker results from the BioDay registry." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 78: 360.	Doniesienie konferencyjne - nieznaný wiek populacji (brak danych)
Gu 2022	Gu, C., et al. (2022). "Real-world efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with atopic dermatitis: a single-centre, prospective, open-label study." <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 36(7): 1064-1073.	Niewłaściwa populacja (≥12 r.ż.)
Hewson 2022	Hewson, S., et al. (2022). "SUCCESS OF DUPILUMAB IN PATIENTS AGED 4 - 16 YEARS IN A TERTIARY PAEDIATRIC HOSPITAL." <i>Internal medicine journal</i> 52: 19-20.	Doniesienie konferencyjne - heterogeniczna populacja (4-16 lat)
Johansson 2022	Johansson, E. K., et al. (2022). "Treatment Patterns among Patients with Atopic Dermatitis in Secondary Care: A National, Observational, Non-interventional, Retrospective Study in Sweden." <i>Acta dermato-venereologica</i> 102.	Niewłaściwa populacja
Pagan 2022	Pagan, A. D., et al. (2022). "Dupilumab Improves Clinical Scores in Children and Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Real-World, Single-Center	Heterogeniczna populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Study." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> 10(9): 2378-2385.	
Dhar 2021	Dhar, S., et al. (2021). "Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in Indian patients: A multi-centric retrospective study." <i>Indian Journal of Dermatology</i> 66(3): 297-301.	Niewłaściwa populacja (≥11 r.ż.)
Jang 2021	Jang, D. H., et al. (2021). "A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world." <i>Sci Rep</i> 11(1): 23539.	Niewłaściwa populacja (≥18 r.ż.)
McKenzie 2021	McKenzie, P. L., et al. (2021). "Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: Inadequate response and adverse events." <i>Pediatric dermatology</i> 38(5): 1178-1184.	Heterogeniczna populacja (1-18 lat, brak wydzielonych wyników dla młodszych dzieci)
TREAT NL	Bosma, A. L., et al. (2020). "Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 83(5): 1375-1384. Bosma, A. L., et al. (2020). "TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for a European safety study of dupilumab and other systemic therapies in patients with atopic eczema." <i>Br J Dermatol</i> 182(6): 1423-1429.	Niewłaściwa populacja
A-STAR	Flohr, C., et al. (2020). "The use of systemic immunomodulatory agents in the treatment of children and adolescents with atopic eczema: lessons from the UK-Irish Atopic Eczema Systemic Therapy (A-STAR) Register." <i>British journal of dermatology</i> 183(SUPPL 1): 147-148.	Doniesienie konferencyjne - heterogeniczna populacja (3-17 lat)
Schneeweiss 2020	Schneeweiss, M., et al. (2020). "Dupilumab and the risk of conjunctivitis and serious infection in patients with atopic dermatitis: A propensity score-matched cohort study." <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> 29(SUPPL 3): 25-26.	Niewłaściwa populacja
Yang 2023	Yang, N., et al. (2023). "Efficacy of Dupilumab in Children 6 Months to 11 Years Old With Atopic Dermatitis: A Retrospective Real-World Study in China." <i>Dermatitis</i> .	Niewłaściwa populacja - populacja azjatycka, umiarkowana i ciężka łącznie, za mała podgrupa chorych we właściwym i wieku i dawkowaniu (N=12)
Abdullah 2023	Abdullah, A. H., et al. (2023). "Poor sleep quality in children with atopic dermatitis and its effects on behavior: A multicenter cross-sectional study from a low-middle-income country." <i>Pediatrics International</i> 65(1).	Populacja azjatycka, umiarkowana i ciężka łącznie, brak wydzielonych wyników dla docelowej grupy wiekowej

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
TARGET	Abuabara, K., et al. (2023). "Real-world evidence on atopic dermatitis: Baseline characteristics and predictors of treatment choice in the TARGET cohort." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 89(2): 345-347.	Heterogeniczna populacja
SwedAD	Alsterholm, M., et al. (2023). "Establishment and Utility of SwedAD: A Nationwide Swedish Registry for Patients with Atopic Dermatitis Receiving Systemic Pharmacotherapy." <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 103.	Heterogeniczna populacja (<1% poniżej 6 r.ż.)
Iznardo 2023	Iznardo, H., et al. (2023). "Dupilumab real-world experience in pediatric and adolescent patients: A multicenter study." <i>Pediatric Dermatology</i> 40: 14-15.	Doniesienie konferencyjne - heterogeniczna populacja (0-17 lat)
Ma 2023	Ma, D., et al. (2023). "COVID-19-Associated Disease Course Is Shortened in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Receiving Dupilumab Treatment: A Retrospective Cross-Sectional Study." <i>Journal of Clinical Medicine</i> 12(10).	Niewłaściwa populacja - populacja azjatycka, starsi chorzy niż docelowa populacja
Martínez-Fernández 2023	Martínez-Fernández, S., et al. (2023). "Dupilumab in children and adolescents with atopic dermatitis: A case series and literature review." <i>Piel</i> 38(4): 231-239.	Niewłaściwa populacja - populacja azjatycka, umiarkowana i ciężka łącznie
Badania wtórne, raporty HTA (10)		
Koskeridis 2022	Koskeridis, F., et al. (2022). "Treatment With Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Journal of cutaneous medicine and surgery</i> 26(6): 613-621.	Niewłaściwa populacja
Siegels 2021	Siegels, D., et al. (2021). "Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(4): 1053-1076.	Niewłaściwa populacja
Zhou 2021	Zhou, S., et al. (2021). "Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review." <i>Dermatology</i> 237(4): 542-552.	Niewłaściwa populacja
Sawangjit 2020	Sawangjit, R., et al. (2020). "Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis." <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 9(9): Cd013206.	Niewłaściwa populacja
Segeer 2019	Segeer, E. W., et al. (2019). "Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 80(2): 411-416.e414.	Niewłaściwa populacja
Snast 2018	Snast, I., et al. (2018). "Are Biologics Efficacious In Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>American journal of clinical dermatology</i> 19(2): 145-165.	Niewłaściwa populacja
Paller 2022	Paller, A. S., et al. (2022). "Hematologic laboratory safety at week 16 from phase 3 dupilumab studies in patients aged	Opracowanie wtórne niesystematyczne, dotyczące jedynie miar laboratoryjnych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	<p>6 months to 17 years with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Pediatric dermatology</i> 39(5): 784-785.</p> <p>Paller, A. S., et al. (2022). "Hematologic laboratory parameters in adults and children aged 6 months to 18 years with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab." <i>Allergy and asthma proceedings</i> 43(6): 567.</p>	
Beck 2023	Beck, L., et al. (2023). "Dupilumab Reduces Inflammatory Biomarkers in Patients Aged 6 Months to 18 Years With Moderate-to-Severe or Severe Atopic Dermatitis." <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 151(2): AB152.	Opracowanie wtórne niesystematycznie, dotyczące jedynie miar laboratoryjnych
Siegfried 2023	Siegfried, E., et al. (2023). "Dupilumab Treatment Reduces Total IgE Levels in Patients 6 Months and Older with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis." <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 151(2): AB149.	Opracowanie wtórne niesystematycznie, dotyczące jedynie miar laboratoryjnych
Alexis 2023	Alexis, A., et al. (2023). "Dupilumab demonstrates improvements in biomarker levels across racial subgroups in pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 63(3).	Doniesienie konferencyjne, dotyczące jedynie miar laboratoryjnych
Lio 2023	Lio, P., et al. (2023). "Dupilumab: a comparison of infection rates across atopic dermatitis trials in adults, adolescents, children, and infants." <i>Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology</i> 16(4): 59-510.	Doniesienie konferencyjne, brak informacji o przeglądaniu baz danych
Lio 2023b	Lio, P., et al. (2023). "326 Dupilumab: A comparison of infection rates across atopic dermatitis trials in adults, adolescents, children and infants." <i>British Journal of Dermatology</i> 188: ii15-ii16.	Doniesienie konferencyjne, brak informacji o przeglądaniu baz danych
Siegfried 2023	Siegfried, E. C., et al. (2023). "Dupilumab treatment reduces total IgE levels in patients 6 months and older with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Revue Francaise d'Allergologie</i> 63(3).	Doniesienie konferencyjne, brak informacji o przeglądaniu baz danych
Xu 2023	Xu, Y., et al. (2023). "Efficacy and safety profile of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis." <i>Pediatr Dermatol</i> .	Heterogeniczna/ niewłaściwa populacja (głównie starsi chorzy a w przypadku badania dla młodszych chorych niewłaściwe dawkowanie)

14.6 Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy

14.6.1 CDLQI

CDLQI (*Childrens' Dermatology Life Quality Index*) jest zwalidowanym kwestionariuszem przeznaczonym do pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia (ang. *quality of life*, QOL) u dzieci w wieku ≥ 4 lat (Lewis-Jones 1995). Celem kwestionariusza jest zmierzenie, jak bardzo problem skórny pacjenta wpłynął na pacjenta w okresie ostatniego tygodnia.

Wersja kwestionariusza CDLQI z obrazkami została zastosowana w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (Part B) w przypadku pacjentów w wieku od 4 do 5 lat, z pomocą rodzica lub osoby dorosłej „w razie potrzeby”. Jeśli wymagana jest pomoc rodzica lub dorosłego opiekuna, zaleca się, aby ta sama osoba asystowała pacjentowi przez cały czas trwania badania. Wersja rysunkowa CDLQI wykorzystuje ten sam tekst i system punktacji, co oryginalna CDLQI, ale zawiera 10 kolorowych rysunków psa ilustrujących temat każdego pytania.

Aby wypełnić kwestionariusz, pacjenci muszą udzielić odpowiedzi na 10 pytań (pytania koncentrują się na domenach, takich jak objawy, uczucia związane z chorobą, wpływ choroby na czas wolny, szkołę lub wakacje, relacje osobiste, sen, skutki uboczne leczenia choroby skóry. Ocena dotyczy 7 ostatnich dni. Dziewięć z 10 pytań ocenia się w następujący sposób:

- Bardzo = 3
- Całkiem sporo = 2
- Tylko trochę = 1
- Wcale = 0
- Pytanie bez odpowiedzi = 0

Pytanie 7 ma dodatkową możliwą odpowiedź (uniemożliwione pójście do szkoły), której przypisuje się 3 punkty.

CDLQI dla pacjenta to suma punktów każdego pytania, przy czym maksymalna liczba punktów wynosi 30, a minimalna 0. Im wyższy wynik, tym większy wpływ na QOL. CDLQI można również wyrazić jako procent maksymalnego możliwego wyniku 30. .

Wynik można interpretować w następujący sposób:

- 0-1 pkt. - brak wpływu na jakość życia;
- 2-6 pkt. - mały wpływ na jakość życia;
- 7-12 pkt. - umiarkowany wpływ na jakość życia;
- 13-18 pkt - duży wpływ na jakość życia;
- 19-30 pkt - wyjątkowo duży wpływ na jakość życia (Olsen 2016).

W oparciu o dane z badania LIBERTY AD PEDS u dzieci z ciężką postacią AZS minimalny próg klinicznie znaczącej zmiany u pacjenta oszacowano na 6 punktów zarówno dla wyników POEM, jak i CDLQI (Simpson 2021).

14.6.2 IDQOL

IDQOL (*Infants' Dermatology Quality of Life Index*) jest zwalidowanym kwestionariuszem opracowanym w celu pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym <4 lat (Lewis-Jones 2001). Kwestionariusz IDQOL wypełnia rodzic lub opiekun dziecka. Zaleca się, aby przez cały czas trwania badania kwestionariusz w imieniu pacjenta wypełniała ta sama osoba. Kwestionariusz składa się z 10 pytań dotyczących świądu i drapania, nastroju dziecka, ile czasu zajmuje dziecku zasypianie, czy wyprysk przeszkadzał dziecku w zabawie, pływaniu lub uczestnictwie w innych zajęciach rodzinnych, problemów podczas posiłków, problemów spowodowanych leczeniem, poziomu komfortu podczas ubierania lub rozbierania dziecka i problemów podczas kąpieli. Każde pytanie dotyczy wpływu w poprzednim tygodniu i jest oceniane w skali od 0 (minimalny wpływ) do 3 (maksymalny wpływ).

IDQOL dla pacjenta jest sumą punktów każdego pytania, przy czym maksymalna liczba punktów wynosi 30, a minimalna 0. Im wyższy wynik, tym większy wpływ na QOL (bardziej pogarsza się jakość życia). IDQOL można również wyrazić jako procent maksymalnego możliwego wyniku 30. Ujemna zmiana w stosunku do wartości początkowej wskazywała na poprawę QoL.

14.6.3 DFI

Wpływ na życie rodzinne został udokumentowany w rodzinach dzieci z bardzo ciężkim AZS. DFI (*Dermatitis Family Index*) było pierwszym narzędziem oceniającym wpływ posiadania dziecka z AZS na QOL rodziny (Lawson 1998). 10-punktowy kwestionariusz specyficzny dla choroby został utworzony po wywiadach etnograficznych i grupach fokusowych, które ujawniły obszary QOL rodziny dotknięte AZS. Narzędzie do samodzielnego stosowania wypełnia dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego zapaleniem skóry. Zaleca się, aby przez cały czas trwania badania kwestionariusz w imieniu pacjenta wypełniała ta sama osoba. Pozycje dotyczą prac domowych, przygotowywania posiłków, snu, spędzania wolnego czasu przez rodzinę, zakupów, wydatków, zmęczenia, niepokoju emocjonalnego, związków i wpływu pomocy w leczeniu na życie głównego opiekuna. Pytania DFI są oceniane na czterostopniowej skali Likerta w zakresie od 0 do 3, tak więc całkowity wynik DFI mieści się w zakresie od 0 do 30. Ramy czasowe odniesienia to ostatni tydzień. Wyższy wynik DFI wskazuje na większe upośledzenie rodzinnej jakości życia związane z AZS.

14.6.4 POEM

POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*)

Wersja POEM z wynikami zgłaszanymi w wyniku obserwacji (ang. *observation reported outcome*, ObsRO) została opracowana jednocześnie z wersją wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcome*, PRO) i została wykorzystana w badaniu LIBERTY

AD PRESCHOOL. Wersja ObsRO jest identyczna z wersją PRO, z tym wyjątkiem, że pyta o „skórę twojego dziecka”, a nie „twoją skórę”.

POEM to 7-punktowy, zwalidowany kwestionariusz stosowany w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych do oceny objawów chorobowych u dzieci i dorosłych (Charman 2004). Obejmuje odpowiedź na 7 pozycji (suchość, swędzenie, luszczanie się, pękanie, brak snu, krwawienie i płacz) w oparciu o częstość występowania tych objawów chorobowych w ciągu ostatniego tygodnia (tj. 0 = brak dni, 1 = 1 do 2 dni, 2 = 3 do 4 dni, 3 = 5 do 6 dni i 4 = wszystkie dni) z systemem punktacji od 0 do 28; całkowity wynik odzwierciedla zachorowalność związaną z chorobą. Zaleca się, aby przez cały czas trwania badania kwestionariusz w imieniu pacjenta wypełniała ta sama osoba.

W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM: 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian), 3-7 (łagodne nasilenie choroby), 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby), 17-24 (duże nasilenie choroby), 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby) (Bożek 2016).

14.6.5 IGA

IGA (*Investigator Global Assessment*) jest narzędziem oceny stosowanym w badaniach klinicznych do globalnej oceny ciężkości AZS w oparciu o 5-punktową skalę od 0 (brak zmian) do 4 (ciężka).

14.6.6 EASI

EASI (*Eczema Area and Severity Index*) jest zwalidowaną miarą używaną w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych do oceny ciężkości i zasięgu AZS (Hanifin 2001). EASI jest złożonym wskaźnikiem z punktacją w zakresie od 0 do 72. Cztery cechy choroby AZS (rumień, grubość [stwardnienie, grudki, obrzęk], drapanie [otarcia] i lichenizacja) są oceniane pod kątem nasilenia przez badacza lub osobę wyznaczoną na w skali od „0” (brak) do „3” (poważny). U małych dzieci głowa i szyja (H), kończyny górne (U), tułów (T) i kończyny dolne (L) mają przypisane proporcjonalne powierzchnie ciała 20% (H), 20% (U), 30% (T) i 30% (L), z grubsza zgodne z „regułą dziewiątek”. Ponadto obszar zajęcia AZS jest oceniany jako procent powierzchni ciała głowy, tułowia, kończyn górnych i kończyn dolnych i przeliczony na wynik od 0 do 6. W każdym obszarze ciała obszar jest wyrażony jako 0, 1 (1% do 9%), 2 (10% do 29%), 3 (30% do 49%), 4 (50% do 69%), 5 (70% do 89%) lub 6 (90% do 100%).

W 2015 roku zaproponowano po raz pierwszy następującą interpretację wyniku EASI:

- 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 (Bożek 2016, Leshem 2015, Rullo 2008).

14.6.7 BSA

Powierzchnia ciała dotknięta AZS (*Body Surface Area Involvement of Atopic Dermatitis*) jest oceniana dla każdej części ciała przy użyciu reguły dziewiątek u dzieci. Proporcja przypisana różnym regionom ciała różni się w zależności od wieku u małych dzieci.

14.6.8 SCORAD

SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) jest zwalidowanym narzędziem stosowanym w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, które zostało opracowane w celu standaryzacji oceny rozległości i ciężkości AZS (European Task Force on Atopic Dermatitis 1993). Ocena składa się z 3 elementów: A = zasięg lub zajęta BSA, B = nasilenie i C = objawy subiektywne. Rozległość AZS jest oceniana jako procent każdego określonego obszaru ciała (patrz rozdział poprzedni) i zgłaszany jako suma wszystkich obszarów, z maksymalnym wynikiem 100% (oznaczony jako „A” w ogólnych obliczeniach SCORAD). Nasilenie 6 specyficznych objawów AZS (zaczerwienienie, obrzęk, sączenie/ strupy, otarcia, zgrubienie/ lichenizacja skóry i suchość) ocenia się za pomocą następującej skali: brak (0), łagodne (1), umiarkowane (2) lub ciężkie (3) (maksymalnie łącznie 18 punktów, oznaczonych jako „B” w ogólnej kalkulacji SCORAD). Subiektywna ocena świądu i bezsenności jest rejestrowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego w Wizualnej Skali Analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), gdzie 0 oznacza brak świądu (lub bezsenności), a 10 to najgorszy możliwy do wyobrażenia świąd (lub bezsenność), z maksymalnym możliwym wynikiem 20. Ten parametr jest przypisany jako „C” w ogólnych obliczeniach SCORAD. SCORAD oblicza się w następujący sposób: $A/5 + 7B/2 + C$, gdzie maksimum wynosi 103. Dla celów oceny stopnia zaawansowania choroby (A) proporcje przypisane do poszczególnych okolic ciała są różne u dzieci <2 r.ż. w porównaniu z dziećmi starszymi.

Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:

- łagodne (< 25 punktów);
- umiarkowane (25-50 punktów);
- ciężkie (> 50 punktów).

Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy (Bożek 2016, Oranje 2011).

14.6.9 NRS

Skala numerycznej oceny (ang. *Numerical Rating Scale*) jest stosowana do oceny świądu i bólu skóry oraz jakości snu.

Ocena świądu w badaniu została przeprowadzona przy użyciu NRS najgorszego zadrapania/swędzenia, która została opracowana i przetestowana dla grupy wiekowej istotnej dla badania. Jest to 11-punktowa skala (od 0 do 10), w której 0 oznacza brak drapania/swędzenia, a 10 oznacza najgorsze możliwe drapanie/swędzenie. Rodzice/opiekunowie będą proszeni o: „Odpowiedz na poniższe pytanie w oparciu o to, co obserwujesz i co mówi ci dziecko (jeśli dotyczy):” „Jak ocenilibyś drapanie/swędzenie dziecka w najgorszym momencie w ciągu ostatnich 24 godzin?”.

Ból skóry w badaniu został oceniony za pomocą NRS bólu skóry, która została opracowana i przetestowana dla grupy wiekowej istotnej dla badania. Jest to 11-punktowa skala (od 0 do 10), w której 0 oznacza brak bólu, a 10 oznacza najgorszy możliwy ból. Rodzice/opiekunowie zostaną poproszeni o: „Pomyśl o wszystkich obszarach skóry Twojego dziecka z egzemą. Odpowiedz na poniższe pytanie w oparciu o to, co zaobserwowałeś i co mówi ci Twoje dziecko (jeśli dotyczy).” „Jak ocenilibyś ból skóry swojego dziecka w najgorszym momencie w ciągu ostatnich 24 godzin?”.

Dzienniczek snu (wypełniany przez rodzica/opiekuna) zawiera 2 pytania oceniające sen opiekuna oraz 6 pytań oceniających sen dziecka na podstawie obserwacji opiekuna. Pozycje dziennika snu, pojedynczo lub w połączeniu, będą służyć jako subiektywna miara jakości snu, trudności z zasypianiem, nocnych przebudzeń i czasu trwania snu. Jakość snu będzie mierzona za pomocą 11-punktowej skali NRS (od 0 do 10), w której 0 oznacza najgorszy możliwy sen, a 10 najlepszy możliwy sen. Rodzice/opiekunowie zostaną poinstruowani o uzupełnieniu pytań dotyczących snu dziecka po przebudzeniu na dany dzień.

Jako minimalnie istotną klinicznie w skali oceny najgorszego świądu różnicę uważa się ≥ 2 -4 pkt u dzieci w wieku 6 mies. - 5 lat (Paller 2022a). Jako minimalnie istotną klinicznie w skali oceny bólu skóry uważa się co najmniej 2 do 5 pkt. (Paller 2022b).

14.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 93. Krytyczna ocena badania Liberty AD PRESCHOOL (part B).

Liberty AD PRESCHOOL (part B)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	31 ośrodków w Europie (Polska, Niemcy, UK) i Ameryce Północnej (USA)	pacjenci w 6 mies. < 6 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe faza przesiewowa do 56 dni faza leczenia 16-tyg. faza obserwacji 12-tyg. (dotyczy pacjentów, nie biorących udziału w otwartej przedłużonej fazie badania) Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do leczenia dupilumabem w dawce 200 lub 300 mg Q4W lub placebo	<ul style="list-style-type: none"> • podskórny dupilumab Q4W 200 mg u chorych z mc. ≥ 5 kg do <15 kg i 300 mg u chorych z mc. ≥ 15 kg do <30 kg + mGKS, N=83, • podskórne placebo + mGKS, N=79. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 (bez zmian lub prawie bez zmian; na 5-stopniowej skali [0-4]) w tyg. 16. - w przypadku Stanów Zjednoczonych (USA) i referencyjne kraje rynkowe w USA; • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) w tyg. 16. - równorzędny pierwszorzędowy PK dla Unii Europejskiej [UE] lub referencyjnych krajów rynkowych UE (w przypadku USA i referencyjnych krajów rynkowych USA jest to jeden z głównych drugorzędowych PK). <p>Główne drugorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych; • procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (swędzenie zostało ocenione przez rodzica/opiekuna). <p>Inne drugorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50) w tyg. 16.; • odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90) w tyg. 16.; • zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych; • procentowa zmiana w skali SCORAD (<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>) w tyg. 16 w stosunku do wartości początkowych (subiektywna ocena 	AOTMIT: IIA, JADAD: 5 Cochrane: niskie ryzyko błędów systematycznych

Liberty AD PRESCHOOL (part B)				
				<p>świądu i bezsenności została odnotowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego);</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/śwędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); • odsetek pacjentów z ≥ 3-punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/śwędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna); • zmiana od punktu początkowego do tygodnia 16 w zakresie bólu skóry w skali NRS (ból skóry był oceniany przez rodzica/opiekuna); • zmiana wyniku NRS jakości snu od wartości początkowej do tygodnia 16 (ocena jakości snu i innych pojęć związanych ze snem przy użyciu dziennika snu została przeprowadzona przez rodzica/opiekuna); • zmiana HRQoL od wartości początkowej do tygodnia 16, mierzona za pomocą CDLQI (pacjenci w wieku 4 lat lub starsi; mierzona pacjentom z pomocą rodzica lub osoby dorosłej „w razie potrzeby”) lub IDQOL (pacjenci w wieku <4 lat; wypełnia rodzic lub opiekun dziecka); • zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16. w kwestionariuszu DFI (wypełnia dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego AZS); • zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w POEM (wg rodziców/opiekunów); • leczenie miejscowe AZS: odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów do tyg. 16 (od początku badania); • średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania w ciągu 16 tyg.;

Liberty AD PRESCHOOL (part B)	
	<ul style="list-style-type: none"> • średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna do tygodnia 16 (od początku badania); • średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o średniej i wysokiej sile działania w ciągu 16 tyg. <p>Trzeciorzędowe/dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiennymi farmakokinetycznymi były funkcjonalne stężenia dupilumabu zebrane w punktach czasowych pobierania próbek, jak określono w protokole; • biomarkery: grasicca i chemokina regulowana aktywacją, całkowite IgE w surowicy. <p>Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (ZN) w ciągu 16 tyg.; • częstość występowania infekcji skóry (TEAE) (z wyłączeniem zakażeń opryszczkowych) w ciągu 16 tyg.
Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent w wieku od ≥ 6 mies. do < 6 lat w czasie wizyty skringingowej; • Diagnoza atopowego zapalenia skóry zgodnie z kryteriami konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii podczas wizyty skringingowej; • Wynik IGA ≥ 3 podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej (ang. <i>baseline visit</i>); • Wynik EASI ≥ 16 podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej; • Wyjściowe najgorsze zadrapanie/świąd wg NRS (tygodniowy średni wynik) dla maksymalnej 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie dupilumabem; • Wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mGKS o małej sile działania (np. nietolerancja leczenia, reakcje nadwrażliwości na hydrokortyzon 1%/octan hydrokortyzonu 1% w postaci kremu, znaczny zanik skóry, skutki ogólnoustrojowe) w ocenie badacza lub lekarza prowadzącego pacjenta; • Leczenie badanym lekiem do stosowania miejscowego w ciągu 2 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli jest znany), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, lub leczenie badanym lekiem o działaniu ogólnoustrojowym przed wizytą wyjściową • Leczenie miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 2 przed wizytą początkową; • Zastosowanie którejkolwiek z poniższych terapii w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub jakkolwiek stan, który zdaniem badacza może wymagać takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia badanego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leki immunosupresyjne / immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, interferon gamma, inhibitory kinazy janusowej, azatiopryna, metotreksat itp.); ○ Fototerapia w ramach leczenia AZS; ○ Leczenie za pomocą środków biologicznych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie środki atakujące komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed wizytą początkową lub do momentu powrotu liczby limfocytów i limfocytów CD 19+ do normy, w zależności od tego, który okres jest dłuższy; • inne leki biologiczne w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;

Liberty AD PRESCHOOL (part B)	
<p>intensywności zadrapania/świądu 4 lub więcej</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10\%$ powierzchni ciała zajęta chorobowo podczas wizyt przesiewowych i podczas wizyty początkowej; • Pacjenci z udokumentowaną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skriningową) niewłaściwej odpowiedzi na miejscowe leki przeciw AZS; • Pacjenci stosujący co najmniej 11 (z łącznie 14) dziennych aplikacji miejscowych kortykosteroidów o średniej sile działania w 2-tyg. okresie standaryzacji GKS (tj. od dnia -14) aż do wizyty początkowej (ale bez włączenia dnia randomizacji); • Pacjenci stosujący co najmniej 11 (z łącznie 14) dziennych aplikacji miejscowych emolientów (preparatów nawilżających) przez 7 kolejnych dni bezpośrednio przed wizytą początkową (ale bez włączenia dnia randomizacji); • Świadoma zgoda rodzica/opiekuna prawnego na uczestnictwo w badaniu klinicznym; <ul style="list-style-type: none"> • Rodzice, opiekunowie lub opiekunowie 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie crisaborolem w ciągu 2 przed wizytą początkową; • Leczenie żywą szczepionką w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową; • Planowane lub przewidywane stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków i procedur podczas badania; • Rozpoczęcie leczenia AZS lekami nawilżającymi na receptę lub środkami nawilżającymi zawierającymi dodatki, takie jak ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub produkty degradacji filagryny w okresie badań przesiewowych; • Aktywna przewlekła lub ostra infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwprzywrotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową; • Rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności (np. ciężkiego złożonego niedoboru odporności, zespołu Wiskotta Aldricha, zespołu DiGeorge'a, agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X, pospolitego zmiennego niedoboru odporności) lub wtórnego niedoboru odporności. Pacjenci podejrzewani o niedobór odporności na podstawie ich obrazu klinicznego (historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych, np. gruźlica, histoplazmoza, listerioza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza, przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych itp. lub inne nawracające infekcje o nieprawidłowej częstotliwości lub przedłużonym czasie trwania, sugerujące stan upośledzonej odporności, zgodnie z oceną badacza); • Wyprysk jako część zespołu genodermatozy, takiego jak zespół Nethertona, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha itp.; • Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub seropozytywności HIV podczas wizyty skriningowej; • Pacjenci z ustaloną diagnozą zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B w momencie badania skriningowego lub dodatnim wynikiem w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub rdzenia przeciwciała przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBcAb) w czasie badania skriningowego; • Pacjenci z ustaloną diagnozą zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w czasie badania skriningowego lub z dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C podczas wizyty skriningowej; • Historia przebytej lub obecnej gruźlicy lub innej infekcji mykobakteryjnej; • Rozpoznana choroba wątroby lub aktualnie leczona choroba wątroby, w tym między innymi ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, marskość lub niewydolność wątroby lub objawy choroby wątroby, na co wskazuje utrzymujący się (potwierdzony powtarzanymi badaniami w odstępie 2 lub więcej tygodni) podwyższony poziom aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa i/lub aminotransferaza asparaginianowa) ponad 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) w okresie przesiewowym; • Obecność 1 lub więcej następujących nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas badań skriningowych: <ul style="list-style-type: none"> o Płytki krwi $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$, o Neutrofile $\leq 1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ u dzieci < 1 r.ż.; neutrofile $\leq 1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ u dzieci < 6 lat, o Fosfokinaza keratynowa $> 2,5 \times \text{GGN}$, o Kreatynina w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$, o Eozynofile $> 5000 / \mu\text{L}$; • Obecność chorób towarzyszących skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; • Historia nowotworów złośliwych przed wizytą początkową; • Zdiagnozowano aktywne infekcje pasożytnicze; podejrzenie lub wysokie ryzyko zakażenia pasożytami, chyba że ocena kliniczna i (w razie potrzeby) laboratoryjna wykluczyła aktywne zakażenie przed randomizacją;

Liberty AD PRESCHOOL (part B)	
<p>prawni potrafiący zrozumieć i wypełnić kwestionariusze związane z badaniem:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie choroby towarzyszące, które zdaniem badacza negatywnie wpłynęłyby na udział pacjenta w badaniu; • Wszelkie inne uwarunkowania medyczne lub psychologiczne, w tym istotne nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza sugerują nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, mogą stanowić nieuzasadnione ryzyko dla badanego pacjenta w wyniku jego udziału w tym badaniu klinicznym, mogą sprawić, że udział pacjenta będzie niewiarygodny lub może zakłócić ocenę badania; • Pacjenci, którzy zostali skierowani do zakładu na mocy nakazu wydanego przez władze sądowe lub administracyjne; • Planowany duży zabieg chirurgiczny podczas udziału pacjenta w tym badaniu; • Pacjent lub najbliższa rodzina jest członkiem zespołu badawczego dupilumabu; <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała <5 kg lub ≥30 kg.
Komentarz:	
<ul style="list-style-type: none"> • * Liczba pacjentów z umiarkowanym AZS (IGA=3) została ograniczona do około 40 w celu spełnienia wymogów regulacyjnych Unii Europejskiej (UE) (zgodnie ze zobowiązaniem zawartym w zatwierdzonym planie badań pediatrycznych) dotyczących włączenia około 120 pacjentów z ciężkim AZS (IGA=4). 	

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 94. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	1, 2.2, 4.2.1	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii leczniczych, porównanie przeprowadzono z placebo.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.1, 4.2, 14.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1, 4.2, 14.5	Tak
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	46
Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (OR).	62
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (RD).	62
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (OR).	70
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (RD).	70
Rys. 6. Odsetek pacjentów z wynikiem IGA od 0-1 do tygodnia 16 (pierwszorzędowy punkt końcowy).	71
Rys. 7. Wykresy typu <i>forest plot</i> dla osiągnięcia IGA 0/1 w tyg. 16 w predefiniowanych podgrupach.	72
Rys. 8. Odsetek pacjentów z EASI-75 do 16. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, określony jako równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy dla krajów UE lub obszarów referencyjnych UE).	73
Rys. 9. Wykresy typu <i>forest plot</i> dla osiągnięcia EASI-75 w tyg. 16 w predefiniowanych podgrupach.	74
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (OR).	74
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (RD).	75
Rys. 12. Odsetek pacjentów z EASI-50 do 16 tygodnia.	75
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (OR).	76
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (RD).	76
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 i CDLQI \geq 6 (OR).	76
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 i CDLQI \geq 6 (RD).	77
Rys. 17. Odsetek pacjentów z EASI-90 do 16 tygodnia.	77
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (OR).	78
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (RD).	78

Rys. 20. Średnia procentowa zmiana EASI metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do tygodnia 16 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).	78
Rys. 21. Średnia procentowa zmiana metodą najmniejszych kwadratów średniej tygodniowej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania i świądu od wartości początkowej do tygodnia 16 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).	80
Rys. 22. Odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową poprawą średniej tygodniowej najgorszego dziennego wyniku NRS dla zadrapania/świądu od wartości początkowej do tygodnia 16. ..	81
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	81
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	82
Rys. 25. Odsetek pacjentów z ≥ 3 -punktową poprawą średniej tygodniowej najgorszego dziennego wyniku NRS dla zadrapania/świądu od wartości początkowej do tygodnia 16. ..	82
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	83
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	83
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych (OR).	86
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych (RD).	87
Rys. 30. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do pierwszego zastosowania leczenia ratunkowego lub wycofania z badania od punktu początkowego do 16 tygodnia.	89
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa (OR).	89
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa (RD).	90
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (OR).	93
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1 (RD).	93
Rys. 35. Odsetek pacjentów z wynikiem IGA od 0-1 do tygodnia 16 w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby (IGA=4).	94
Rys. 36. Odsetek pacjentów z EASI-75 do 16. tygodnia w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby (IGA=4).	95

- Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (OR). 96
- Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75 (RD). 96
- Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (OR). 96
- Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 (RD). 97
- Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 i CDLQI \geq 6 (OR). 97
- Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 i CDLQI \geq 6 (RD). 98
- Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (OR). 98
- Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90 (RD). 98
- Rys. 45. Średnia procentowa zmiana EASI od wartości początkowej do tygodnia 16 w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby (IGA=4). 99
- Rys. 46. Średnia procentowa zmiana średniej tygodniowej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania i świądu od wartości początkowej do tygodnia 16 w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby (IGA=4). 101
- Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR). 102
- Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD). 102
- Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD). 103
- Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR). 103
- Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych (OR). 106

Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych (RD).	106
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	114
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	115
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (OR).	118
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (RD).	119
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1 (OR).	122
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1 (RD).	123
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2 (OR).	124
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2 (RD).	125
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3 (OR).	126
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3 (RD).	126
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	129
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	130
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).	132
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).	133

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	15
Tab. 2. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 mies. do <6 lat oraz ciężkość AZS oszacowane w badaniu EPI-CARE (Silverberg 2021).	18
Tab. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.	21
Tab. 4. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r. (Economedica 2020, APD do Zlecenia nr 24/2022).	23
Tab. 5. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020 i AWA do Zlecenia nr 24/2022).	24
Tab. 6. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*	24
Tab. 7. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (6-11 r.ż.) z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 (Inne postacie atopowego zapalenia skóry) oraz L20.9 (Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 29/2022).*	24
Tab. 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ - oszacowania analityków Agencji (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022 i AWA do Zlecenia nr 11/2022).	27
Tab. 9. Liczebność populacji dla upacytynibu według ankietowanych ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).	28
Tab. 10. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji dla baricytynibu według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022).	29
Tab. 11. Łączna liczba pacjentów: z rozpoznaniem L20 (Metoda I), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem (Metoda II), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III) (AWA do Zlecenia nr 139/2022; AOTMiT BIP).	33
Tab. 12. Warianty oszacowania liczebności populacji chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia w programie lekowym (PL; Raport AZS 2022).	35
Tab. 13. Populacja objęta programem leczenia AZS w Polsce wg Uchwał Rady NFZ.*	36
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 13.09.2023 r.	40
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 13.09.2023 r.	40
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 13.09.2023 r.	41
Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 13.09.2023 r.	42
Tab. 18. Projekt badania LIBERTY AD PRESCHOOL (NCT03346434).	48
Tab. 19. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	50

Tab. 20. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	50
Tab. 21. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	51
Tab. 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	51
Tab. 23. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	53
Tab. 24. Charakterystyka pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (populacja ITT). .	57
Tab. 25. Charakterystyka pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL w subpopulacji z ciężką postacią choroby (IGA=4).	59
Tab. 26. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	60
Tab. 27. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL.	62
Tab. 28. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania LIBERTY AD PRESCHOOL.	63
Tab. 29. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.	63
Tab. 30. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.	64
Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - pełna populacja badania (tj. chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią choroby).	67
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1.	70
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75.	74
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50.	75
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI - EASI-50 i CDLQI \geq 6.	76
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI - EASI-90.	77
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	79
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.	80
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa	

nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	81
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	83
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych.	83
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu opiekuna w stosunku do wartości początkowych.	84
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych.	84
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	85
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	85
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	85
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych.*	86
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI w stosunku do wartości początkowych.	87
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL w stosunku do wartości początkowych.	88
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI w stosunku do wartości początkowych.	88
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL: dupilumab vs placebo. Terapia ratunkowa.	89
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnie dawki tygodniowe miejscowych kortykosteroidów.	90
Tab. 53. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja z ciężką postacią AZS.	91
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. IGA=0/1.	93

Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-75.	95
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50.	96
Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-50 i CDLQI _{≥6}	97
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI-90.	98
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	99
Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych. ...	101
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	102
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia najgorszego zadrapania i świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	103
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych.*	103
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych.*	104
Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	104
Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	105
Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych.*	105
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. 6-punktowa lub większa poprawa jakości życia w kwestionariuszu CDLQI w stosunku do wartości początkowych.*	106
Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem CDLQI w stosunku do wartości początkowych.*	107

Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia pacjenta mierzonej kwestionariuszem IDQOL w stosunku do wartości początkowych.*	107
Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Średnia zmiana jakości życia opiekuna mierzonej kwestionariuszem DFI w stosunku do wartości początkowych.*	108
Tab. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - pełna populacja badania (tj. chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią choroby), n (%).	110
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie.	113
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zapalenia spojówek, zakażenia skóry, zakażenia wirusem opryszczki i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	117
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (umiarkowana i ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	120
Tab. 76. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja chorych ciężką postacią choroby (IGA = 4), n (%).	127
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Zdarzenia niepożądane łącznie.*	128
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane.*	131
Tab. 79. Podsumowanie rzeczywistej sekwencji leczenia otrzymanej dla wszystkich pacjentów w OLE – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).	137
Tab. 80. Podsumowanie kluczowych parametrów skuteczności dla całej badanej populacji w badaniu R668-AD-1434 (N=180) - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat - (SAF).	137
Tab. 81. Kluczowe parametry skuteczności u pacjentów z ciężkim AD (IGA=4 na początku badania, N=50) w badaniu R668-AD-1434 - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat - (SAF, pacjenci z IGA=4 na początku badania).	138
Tab. 82. Podsumowanie trwałej remisji określonej przez IGA 0 lub 1 przez ≥12 tygodni – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).	139
Tab. 83. Struktura i przerywanie badania OLE - dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).	139
Tab. 84. TEAE w badaniu OLE – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat (SAF).	140
Tab. 85. TEAE w badaniu OLE w podgrupie chorych z ciężką postacią AZS – dzieci w wieku od ≥6 miesięcy do <6 lat.	140
Tab. 86. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.	145
Tab. 87. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.	146
Tab. 88. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.	155
Tab. 89. Arkusz oceny badania wg Jadad.	168

Tab. 90. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	170
Tab. 91. Spis badań włączonych do przeglądu.	175
Tab. 92. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	178
Tab. 93. Krytyczna ocena badania Liberty AD PRESCHOOL (part B).	189
Tab. 94. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	194

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** ██████████ Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
- Analiza problem decyzyjnego** ██████████ M. Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- Barbarot 2018** Barbarot S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;1284-93.
- Beck 2022** Beck, L. A., et al. (2022). "Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic dermatitis." *American Journal of Clinical Dermatology* 23(3): 393-408. (wyniki po 4 latach - publikacja)
- Beck 2022b** Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innovations* 2022; published online April 26. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>.
- Blauvelt 2021** Blauvelt, A., et al. (2021). Efficacy and Safety of Dupilumab for up to 1 Year in a Phase 3 Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE) in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Conference; Virtual Conference; June 13, 2021*.
- Blauvelt 2022** Blauvelt, A., et al. (2022). "Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE)." *American Journal of Clinical Dermatology* 23(3): 365-383.
- Blauvelt 2023** Blauvelt, A., et al. (2023). "No Increased Risk of Overall Infection in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated for up to 4 Years with Dupilumab." *Adv Ther* 40(1): 367-380.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przeegl Dermatol* 2016, 103, 479-485.
- Breborowicz 1995** Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. [Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in schoolchildren]. *Pneumonol Alergol Pol*. 1995;63(3-4):157-61. [Article in Polish]
- Bruin-Weller 2022** de Bruin-Weller M, Pink AE, Ferrucci SM, Patrizi A, Svensson A, Schuttelaar MLA, Tauber M, Ardeleanu M, Jayawardena S, Daoud M. Use of systemic therapies in adults with atopic dermatitis: 12-month results from the European prospective observational study in patients eligible for systemic therapy for atopic dermatitis (EUROSTAD). *J Dermatolog Treat*. 2022 Aug;33(5):2565-2570. doi: 10.1080/09546634.2022.2038361. Epub 2022 Mar 8.
- Charman 2004** Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1513-9.
- Cork 2020** Cork, M. J., et al. (2020). "Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension." *British journal of dermatology* 182(1): 85-96.
- Cork 2022** Cork, M. J., et al. (2022). "Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6- 11 years with inadequately controlled severe atopic dermatitis: 1-year OLE. results." *Pediatric dermatology* 39(SUPPL 1): 14.
- DUPI ChPL** Dupixent®. Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://www.ema.europa.eu/documents/product->

	information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.02.2023 r.]
ECAP	Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesnej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce”. http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf [dostęp 12.08.2019 r.]
Economedica 2020	Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnańska-Operacz M. i in. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. <i>Economedica AD; JHPOR</i> , 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
EMA	European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/ , dostęp: 07.02.2023 r.
EMA Wytyczne	European Medicinal Agency; Clinical efficacy and safety: dermatologicals; https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety/clinical-efficacy-safety-dermatologicals , dostęp: 07.02.2023 r.
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; http://www.adrreports.eu/pl/ , dostęp: 07.02.2023 r.
European Task Force on Atopic Dermatitis 1993	Severity scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. <i>Dermatol</i> . 1993;186:23-31.
FDA	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/ , dostęp: 07.02.2023 r.
FDA safety	Food and Drug Administration. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse , https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse , https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse , dostęp: 07.02.2023 r.
Ghandi 2016	Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2016; 15: 35-50.
Hanifin 2001	Hanifin JM, Thurston M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. <i>Exp Dermatol</i> . 2001; 10: 11-18.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
Kamer 2013	Kamer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztejn H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. <i>Postepy Dermatol Alergol</i> . 2013 Oct;30(5):277-81.
Kupryś-Lipińska 2009	Kupryś-Lipińska I, Elgałal A, Kuna P. [Epidemiology of atopic dermatitis in general population of the Lodz province's citizens]. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> . 2009;77(2):145-51.

- Lawson 1998** Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens, RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the dermatitis family impact questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138:107-13.
- Leshem 2015** Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
- Lewis-Jones 1995** Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Childrens' Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995 Jun;132(6):942-9. PubMed PMID: 7662573.
- Lewis-Jones 2001** Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatology Quality of Life Index (IDQOL). *Br J Dermatol.* 2001;144:104-10.
- LIBERTY AD ADOL** Simpson, E. L., Paller, A. S., Siegfried, E. C., Boguniewicz, M., Sher, L., Gooderham, M. J., Beck, L. A., Guttman-Yassky, E., Pariser, D., Blauvelt, A., Weisman, J., Lockshin, B., Hultsch, T., Zhang, Q., Kamal, M. A., Davis, J. D., Akinlade, B., Staudinger, H., Hamilton, J. D., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Gadkari, A., Eckert, L., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Ruddy, M., Bansal, A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020. 156:44-56
- LIBERTY AD CAFÉ** de Bruin-Weller, M., Thaci, D., Smith, C. H., Reich, K., Cork, M. J., Radin, A., Zhang, Q., Akinlade, B., Gadkari, A., Eckert, L., Hultsch, T., Chen, Z., Pirozzi, G., Graham, N. M. H., Shumel, B.. Dupilumab with concomitant kortykosteroidy miejscowe 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 CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018. 178:1083-1101
- LIBERTY AD CHRONOS** Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., Cather, J. C., Weisman, J., Pariser, D., Simpson, E. L., Papp, K. A., Hong, H. C. H., Rubel, D., Foley, P., Prens, E., Griffiths, C. E. M., Etoh, T., Pinto, P. H., Pujol, R. M., Szepietowski, J. C., Ettler, K., Kemény, L., Zhu, X., Akinlade, B., Hultsch, T., Mastey, V., Gadkari, A., Eckert, L., Amin, N., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Shumel, B.. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant miejscowe kortykosteroidy (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017. 389:2287-2303
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichońka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Świątły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce - wyniki badania ISAAC. *Alergia* 2003; 3: 16-17.
- Małolepszy 2000** Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5 (Supl. 2): 163-169.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21.

- Mohn 2018** Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7): e184145.
- Nowicki 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69-80.
- Nowicki 2019b** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106.
- Nowicki 2020** Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. 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, *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (5): 617-624.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 12.09.2023 r.].
- Olsen 2016** Olsen JR, et al. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):853-61. doi: 10.1111/bjd.14361. Epub 2016 Mar 6.
- Oranje 2011** Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149-55.
- Paller 2022 OLE** Paller, A., et al. (2022). "Efficacy of dupilumab in infants and preschoolers with atopic dermatitis up to 1 year." *Annals of allergy, asthma and immunology* 129(5): 574 .
- Paller 2022a** Paller, A., et al. (2022). "147 Development and validation of a caregiver-reported numeric rating scale for measuring pruritus in children aged 6 months to <6 years with atopic dermatitis." *Journal of investigative dermatology* 142(8): S25.
- Paller 2022b** Paller, A., et al. (2022). "250 Development and validation of a caregiver-reported numeric rating scale for measuring skin pain in children aged 6 months to <6 years with atopic dermatitis." *Journal of investigative dermatology* 142(8): S42.
- Pisiewicz 2002** Pisiewicz K, Hałuszka J, Lesiak-Bednarek A, Zakrzewski J, Willim G, Doniec Z. Częstość występowania objawów i chorób alergicznych w latach 1989 i 1999. *Pneumonol., Alergol. Pol.*, 2002
- Raport AZS 2022** Jahnz-Różyk K, i in. AZS - proponowane zamiany w programie lekowym. Unique Work, Warszawa 2022.
- Raport EMA** European Medicinal Agency; Dupixent, Assessment report. EMA/66726/2023. 26 January 2023. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 03.04.2023 r.].

- Rehal 2011** Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Review. Erratum in: *PLoS One*. 2011; 6(6).
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Rullo 2008** Rullo V.E., Segato A., Kirsh A., Sole D.: Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36, 205-211.
- Silny 2013** Silny W. *Atopowe zapalenie skóry*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Simpson 2021** Simpson EL, Bruin-Weller M, Bansal A, et al. Definition of Clinically Meaningful Within-Patient Changes in POEM and CDLQI in Children 6 to 11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Aug;11(4):1415-1422. doi: 10.1007/s13555-021-00543-7. Epub 2021 May 27.
- SOLO 1, SOLO 2** Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., Beck, L. A., Blauvelt, A., Cork, M. J., Silverberg, J. I., Deleuran, M., Kataoka, Y., Lacour, J. P., Kingo, K., Worm, M., Poulin, Y., Wollenberg, A., Soo, Y., Graham, N. M., Pirozzi, G., Akinlade, B., Staudinger, H., Mastey, V., Eckert, L., Gadkari, A., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Ardeleanu, M.. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016. 375:2335-2348
- SOLO CONTINUE** Worm, M., Simpson, E. L., Thaci, D., Bissonnette, R., Lacour, J. P., Beissert, S., Kawashima, M., Ferrandiz, C., Smith, C. H., Beck, L. A., Chan, K. C., Chen, Z., Akinlade, B., Hultsch, T., Staudinger, H., Gadkari, A., Eckert, L., Davis, J. D., Rajadhyaksha, M., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Ardeleanu, M.. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019.
- Stelmach 2006** Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. [Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area-pilot study]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 May;20(119):531-4. [Article in Polish]
- Sybilski 2013** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on ECAP study*. *Post Dermatol Alergol*. 2013.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol*. 2015 Feb;42(2):140-7.
- Szczeklik 2016** *Interna Szczeklika 2016*. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.
- Thaci 2019** Thaci D, Deleuran M, et al. Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE), Poster

- presented at the 20th Annual Las Vegas Dermatology Seminar (LVDS 2019); Las Vegas, NV, USA; November 7-9, 2019.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl>, dostęp: 07.02.2023 r.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 12.09.2023 r.].
- WHO-UMC** WHO Uppsala Monitoring Center; <https://www.vigiaccess.org/>, dostęp 26.09.2022 r.
- Williams 2022** Williams HC, et al, HOME Initiative. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):1899-1911. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.017. Epub 2022 Mar 26.
- Wollenberg 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, *JEADV*, 2020, <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- Wytyczne AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Yang 2023** Yang, N., et al. (2023). "Efficacy of Dupilumab in Children 6 Months to 11 Years Old With Atopic Dermatitis: A Retrospective Real-World Study in China." *Dermatitis*.