



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

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

1	W ramach uwag do całości analizy do całości analiz.....	3
2	W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji	9
3	W ramach analizy klinicznej (AKL)	14
4	W ramach analizy ekonomicznej (AE).....	17
5	W ramach analizy wpływu na budżet (BIA).....	18
6	Wskazanie źródeł danych	21
7	Inne	22
	Spis tabel.....	37

1 W ramach uwag do całości analizy do całości analiz

Uwaga nr I:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*).

² 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.

³ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental costs-utility ratio*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁴ globalna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*).

⁵ Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przeegl Dermatol* 2016, 103, 479-485.

⁶ 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." *Lancet (london, england)* 400(10356): 908-919.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁷ 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.

[Redacted text block]

⁸ 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." *Lancet (london, england)* 400(10356): 908-919.

⁹ wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)

¹⁰ wskaźnik jakości życia w dermatologii niemowląt (ang. *Infants' Dermatology Quality of Life Index*)

¹¹ 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.

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

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

2 W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

Uwaga nr II.1:

[REDACTED]

ODPOWIEDŹ:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

¹² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2024-r>.

3 W ramach analizy klinicznej (AKL)

Uwaga nr III.2:

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

[Redacted content]

¹³ 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." *Lancet (london, england)* 400(10356): 908-919.

¹⁴ wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*)

Uwaga nr III.3:

Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, w ramach charakterystyki wnioskowanej technologii w ramach składu BSC zawiera jedynie emolienty lub kortykosteroidy. Pominięcie takrolimusu, może skutkować nieuwzględnieniem w przeglądzie systematycznym badań, które odpowiadałby obecnej praktyce klinicznej w Polsce (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ:

W strategii wyszukiwania badań do analizy klinicznej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego ograniczono się jedynie do zapytań dotyczących interwencji. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora.

Komparator w kryteriach włączenia (str. 37 Analizy klinicznej) został określony jako „obserwacja (placebo) / leczenie wspomagające (np. miejscowe kortykosteroidy, emolienty analogicznie jak w przypadku DUPI)”. Wymienione tutaj miejscowe kortykosteroidy i emolienty są **przykładem** – nie stanowią listy zamkniętej. Co więcej, w bardziej szczegółowym określeniu komparatora w Analizie problemu decyzyjnego (str. 150¹⁵), wymieniono **miejscowe inhibitory kalcyneuryny**, do których należy wspomniany w uwadze takrolimus. Tym samym **takrolimus, jako lek wchodzący w skład leczenia wspomagającego, stanowi rozpatrywaną technologię w ramach komparatora dla dupilumabu i został również uwzględniony w przeglądzie systematycznym analizy klinicznej.**

Ponadto, w spisie badań wykluczonych (rozdz. 14.5 w Analizie klinicznej) podano, że żadne z badań dla dupilumabu **nie zostało wykluczone z jakichkolwiek powodów związanych z BSC¹⁶.**

Prace odrzucone na podstawie przeglądu pełnych tekstów publikacji (n¹⁷=58) – przyczyny:

- RCT¹⁸ (n=9) – niewłaściwe dawkowanie, niewłaściwy komparator (n=3), badanie nierandomizowane (n=6);

¹⁵ Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej we wnioskowanym wskazaniu (części rozszerzającej obecny program), uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**, a więc, zgodnie z przytoczonymi powyżej wytycznymi praktyki klinicznej, **kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego**. Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce **miejscowe inhibitory kalcyneuryny** (emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy jako najlepsze leczenie wspomagające przyjmowane są w skojarzeniu z terapiami systemowymi, w związku z czym stanowią również uzupełnienie analizowanej interwencji). W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja stosowania emolientów oraz innych preparatów miejscowych stosowanych w przypadku zaostrzeń choroby. Należy pamiętać, że leki refundowane w tym wskazaniu **stanowią wyłącznie element terapii BSC**, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.

¹⁶ najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

¹⁷ n oznacza liczbę prac

¹⁸ randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

- efektywność praktyczna (n=34) – niewłaściwa/ heterogeniczna populacja (n=29), doniesienie konferencyjne - nieznaną wiek populacji (n=3), zbyt mała liczebność chorych leczonych dupilumabem (n=2);
- badania wtórne (n=15) – niewłaściwa populacja (n=7), opracowanie wtórne niesystematyczne dotyczące jedynie miar laboratoryjnych (n=4), doniesienie konferencyjne (n=4).

4 W ramach analizy ekonomicznej (AE)

Uwaga nr IV.4:

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądów systematycznych: opublikowanych analiz ekonomicznych oraz badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 1 pkt 3 oraz § 5 ust. 8 Rozporządzenia).

W ramach opisów metodologii przeprowadzania przeglądów nie wskazano liczby analityków oraz postępowania w przypadku niezgodności między analitykami.

ODPOWIEDŹ:

W ramach opisów metodologii przeprowadzania przeglądów systematycznych w analizie ekonomicznej wskazano liczbę analityków: „Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.09.2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).” (str. 93 i 97 Analizy ekonomicznej).

Protokół zakładał, tak samo jak w przypadku Analizy klinicznej, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Osiągnięto pełną zgodność między wyżej wymienionymi analitykami.

5 W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

Uwaga nr V.5:

BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).



ODPOWIEDŹ:

Dziękujemy za zwrócenie uwagi - odnaleziono pomyłkę w formule (przesunięcie odwołania do komórek) i przeliczono wyniki (załączony nowy, poprawiony dokument BIA; dołączono również przeliczone w związku z korektą BIA AR - patrz osobny dokument Analiz racjonalizacyjna). Wyniki inkrementalne zmieniły się w sposób pomijalny i żaden sposób nie wpływają na wnioski z analizy.

Uwaga nr V.6:

BIA nie zawiera oszacowania minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁹ Hales CM, et al. Trends in Prescription Medication Use Among Children and Adolescents—United States, 1999–2014. *JAMA*. 2018 May 15; 319(19): 2009–2020.

²⁰ Servais J, et al. Prescription medication use among Canadian children and youth, 2012 to 2017. *Health Rep*. 2021 Mar 17;32(3):3–16. doi: 10.25318/82-003-x202100300001-eng.

²¹ Feinstein JA, et al. Chronic Medication Use in Children Insured by Medicaid: A Multistate Retrospective Cohort Study. *Pediatrics*. 2019 Apr;143(4):e20183397. doi: 10.1542/peds.2018-3397.

²² Inselman JW., et al. Trends and Disparities in Asthma Biologic Use in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):549–554.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.024. Epub 2019 Aug 28.

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

6 Wskazanie źródeł danych

Uwaga nr VI.7:

Przedłożone analizy nie zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

[Redacted content]

7 Inne

Komentarz 1

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Analizy Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie uwzględnionych dowodów, niemniej zwracam się z prośbą o aktualizację opisu wytycznych oraz publikacji, w tym uwzględnienie m.in. AAAAI/ACAAI JTF 2023²³, Paller 2024a²⁴ Paller 2024b²⁵.

ODPOWIEDŹ:

Analizy Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie uwzględnionych dowodów. Poniżej przedstawiamy uzupełnienie o nowe, wskazane w uwadze, publikacje. Pierwsza z wymienionych publikacji to nowe wytyczne towarzystw amerykańskich, a dwie kolejne stanowią nowe publikacje do badania klinicznego LIBERTY AD PRESCHOOL part B²⁶.

AAAAI/ACAAI JTF 2023

Wytyczne połączonych towarzystw amerykańskich *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* i *American College of Allergy, Asthma and Immunology* rekomendują u pacjentów w wieku 6 miesięcy lub starszych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej lub większej mocy, **dodanie dupilumabu** zamiast kontynuacji standardowego leczenia miejscowego bez dupilumabu (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów).

²³ Chu, Derek K., et al. "Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE and Institute of Medicine-based recommendations." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* (2023). [https://www.annallergy.org/article/51081-1206\(23\)01455-2/fulltext](https://www.annallergy.org/article/51081-1206(23)01455-2/fulltext) (dostęp: 01.03.2024 r.).

²⁴ Paller, Amy S., et al. "Efficacy and Safety of Dupilumab Treatment with Concomitant Topical Corticosteroids in Children Aged 6 Months to 5 Years with Severe Atopic Dermatitis." *Advances in Therapy* (2024): 1-16. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-023-02753-1> (dostęp: 01.03.2024 r.).

²⁵ Paller, Amy S., et al. "Infections in Children Aged 6 Months to 5 Years Treated with Dupilumab in a Placebo-Controlled Clinical Trial of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis." *Pediatric Drugs* (2024): 1-11. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-023-00611-9> (dostęp: 01.03.2024 r.).

²⁶ 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." *Lancet (london, england)* 400(10356): 908-919.

Tab. 11. Przegląd interwencji w leczeniu atopowego zapalenia skóry wg wytycznych AAAAI/ACAAI JTF 2023.

<p>AAAAI/ACAAI JTF 2023</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oświadczenie o dobrej praktyce: lekarze zajmujący się atopowym zapaleniem skóry o różnym nasileniu powinni przed zastosowaniem jakiegokolwiek nowej terapii (1) upewnić się, że postawiona jest prawidłowa diagnoza i zidentyfikować diagnozy komplikujące, (2) zapewnić edukację, na przykład przewodnik informacyjny na temat choroby i plan postępowania, (3) zaadresować kwestię unikania czynników wyzwalających, (4) zapewnić właściwe stosowanie/przestrzeganie stosowania leków oraz (5) zachęcać do stosowania łagodnego kremu nawilżającego w dawce dostosowanej do uzyskania korzyści objawowych (przynajmniej raz, często kilka razy dziennie). 2. U pacjentów z AZS zaleca się stosowanie standardowego, łagodnego (wolnego od substancji zapachowych i innych potencjalnych alergenów kontaktowych) dostępnego bez recepty środka nawilżającego zamiast urządzenia medycznego nawilżającego na receptę (np. Atopiclair, Eleton, Epiceram, Mimyx, Neosalus, Zenieva i PruMyx) (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności). 3. U pacjentów z niekontrolowanym AZS opornym na samo nawilżanie zaleca się dodanie miejscowego kortykosteroidu zamiast kortykosteroidu stosowanego nie miejscowo (silne zalecenie, dowody o dużej pewności). 4. U pacjentów w wieku 3 miesięcy lub starszych z niekontrolowanym AZS opornym na samo nawilżanie zaleca się dodanie miejscowego inhibitora kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) zamiast braku dodatkowego miejscowego inhibitora kalcyneuryny (mocne zalecenie, dowody o wysokiej pewności). 5. U pacjentów ze zlokalizowanym, niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry, opornym na leczenie miejscowe o średniej sile działania (klasy 2-5 w USA lub takrolimus), sugeruje się dodanie terapii ograniczonej czasowo i powierzchniowo (np. 4-7 dni; od minimum 1 godziny do maksymalnie przez noc, raz dziennie) próby okluzyjnego stosowania miejscowego kortykosteroidu o małej-średniej mocy (klasy 3-7 w USA) zamiast kontynuacji samej standardowej terapii miejscowej (zalecenie warunkowe, dowody o bardzo niskiej pewności). 6. U pacjentów z niekontrolowanym AZS stosujących leczenie miejscowe o średniej lub dużej mocy (takrolimus, miejscowe kortykosteroidy klasy 1-5 w USA), sugeruje się stosowanie leku raz dziennie lub dwa razy dziennie (zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności). 7. U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry opornym na samo nawilżanie sugeruje się dodanie miejscowej maści 2% kryzaborolu zamiast zwykłego leczenia (zalecenie warunkowe, dowody o wysokiej pewności). 8. U młodzieży i dorosłych pacjentów z łagodnym i umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry, opornym na samo nawilżanie, odradza się ponowne podawanie miejscowo ruksolitynibu, zamiast kontynuowania wyłącznie zwykłej terapii (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności). 9. U pacjentów z niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry i bez poważnego bakteryjnego zakażenia skóry (tj. bez silnego łzawienia, strupów, krost lub bolesności skóry lub innych objawów rozległej infekcji lub choroby ogólnoustrojowej), sugeruje się ponowne stosowanie miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych zamiast standardowych metod leczenia miejscowego (zalecenie warunkowe, dowody o bardzo niskiej pewności). 10. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którego przebieg ma charakter przemijający, zaleca się stosowanie proaktywnych terapii na obszary, które często zaostrzają się, z miejscowym inhibitorem kalcyneuryny lub miejscowym kortykosteroidem o średniej sile działania (klasy 3-5 w USA) zamiast nadmiernego stosowania leczenia miejscowego wyłącznie w reakcji na zaostrzenia (mocne zalecenie, dowody o umiarkowanej pewności). 11. U pacjentów z umiarkowanie ciężkim atopowym zapaleniem skóry sugeruje się, oprócz terapii miejscowej, rozcieńczane kąpiele wybielające (ang. <i>dilute bleach baths</i>) zamiast zwykłych kąpiei (nierozcieńczonych na bazie wybielacza) (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności). 12. U pacjentów z łagodnym AZS sugeruje się ponowne dodanie rozcieńczonych kąpiei wybielających do kąpiei leczniczych o działaniu miejscowym (na bazie nierozcieńczonego wybielacza) (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności). 13. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry sugeruje się, aby nie stosować diet eliminacyjnych w porównaniu z dietą nieograniczoną (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności). 14. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej mocy, sugeruje się dodanie
--	---

	<p>immunoterapii alergenowej do standardowego leczenia miejscowego zamiast nie dodawania (zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności).</p> <p>15. U pacjentów z łagodnym atopowym zapaleniem skóry sugeruje się ponowne włączenie immunoterapii alergenowej do standardowego leczenia miejscowego (zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności).</p> <p>16. U pacjentów w wieku 6 miesięcy lub starszych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej lub większej mocy, zaleca się dobanie dupilumabu zamiast kontynuacji standardowego leczenia miejscowego bez dupilumabu (silne zalecenie, dowody o wysokiej pewności).</p> <p>17. U pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej sile, zaleca się dobanie tralokinumabu zamiast kontynuacji leczenia miejscowego bez tralokinumabu (mocne zalecenie, dowody o wysokiej pewności).</p> <p>18. U dorosłych i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej mocy i leczenia ogólnoustrojowego obejmującego wcześniej zalecane leki biologiczne, sugeruje się zastąpienie leczenia ogólnoustrojowego jednym z poniższych doustnych inhibitorów JAK (kolejność alfabetyczna: abrocycyrynib 100-200 mg [wiek 12 lat lub powyżej], barycycyrynib 2-4 mg [wiek 18 lat powyżej], upadacycynib 15-30 mg [wiek 12 lat powyżej]) zamiast niestosowania jednego z tych inhibitorów JAK (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>19. U dorosłych i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej mocy oraz leczenia ogólnoustrojowego, w tym jednego z zalecanych powyżej leków biologicznych (dupilumab lub tralokinumab), odradza się stosowanie barycycyrynibu w dawce 1 mg codziennie (mocne zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p>20. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej sile i leczenia systemowego, w tym leczenia biologicznego zalecanego powyżej, sugeruje się niestosowanie azatiopryny (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>21. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania miejscowego leczenia o średniej lub dużej sile oraz leczenia ogólnoustrojowego, w tym leczenia biologicznego zalecanego wcześniej, sugeruje się zastąpienie leczenia ogólnoustrojowego cyklosporyną zamiast ciągłego leczenia miejscowego lub standardowej opieki systemowej (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>22. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej sile oraz leczenia systemowego obejmującego wcześniej zalecane biologiczne, odradza się stosowanie metotreksatu (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>23. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej sile oraz leczenia systemowego obejmującego wcześniej zalecane biologiczne, odradza się stosowanie mykofenolanu (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>24. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, oporną na leczenie, nietolerujących lub niezdolnych do stosowania leczenia miejscowego o średniej do dużej sile oraz leczenia systemowego obejmującego wcześniej zalecane biologiczne, sugeruje się dobanie klinicznej terapii wąskopasmowym UV-B (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p> <p>25. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry odradza się stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności).</p>
--	--

Tab. 12. Podsumowanie terapii rekomendowanych wg wytycznych AAAAI/ACAAI JTF 2023.

	USA
	AAAAI/ACAAI JTF 2023
Emolienty	+
Miejscowe GKS	+
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	+
Fototerapia	+
Leki przeciwhistaminowe	-
Ogólne GKS	-
Cyklosporyna A	+
Azatiopryna	-
Metotreksat	-
Mykofenolan mofetylu	-
Dupilumab	+
Immunoterapia alergenowa	+
Inne leki biologiczne	+*
Interferon gamma	-

* tralokinumab (również silne zalecenie jak w przypadku dupilumabu, ale dla zalecenie dla dupilumabu dotyczy chorych w wieku co najmniej 6 mies., a dla tralokinumabu jedynie chorych w wieku co najmniej 12 lat) (poza tym inhibitory kinazy JAK, ale z mniejszą siłą zalecenia i u starszych chorych niż wnioskowana populacja).

Paller 2024a

Publikacja Paller 2024a dotyczy predefiniowanej analizy badania LIBERTY AD PRESCHOOL part B – chorych z postacią ciężką choroby zdefiniowaną IGA²⁷=4. Wyniki dla tej podgrupy chorych przedstawiono już w Analizie klinicznej w oparciu o nieopublikowane na tamten czas dane wewnętrzne Wnioskodawcy (charakterystyka populacji patrz tab. 25 w rozdz. 4.2.4, skuteczność - tab. 53 w rozdz. 5.2, opis w podrozdziałach, bezpieczeństwo - tab. 76 w rozdz. 6.2, opis w podrozdziałach), jednakże publikacja zawiera więcej danych niż wcześniej udostępnione materiały nieopublikowane. Poniżej przedstawiono uzupełnienie o najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

²⁷ globalna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*)

Uzupełnienie parametrów skuteczności

Tab. 13. 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**
EASI			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych*, % (SE)	-67,0 (3,5)	-39,2 (3,6)	<0,0001
NRS			
średnia procentowa zmiana w odniesieniu do najgorszego zadrapania/świądu w stosunku do wartości początkowych*, % (SE)	-48,9 (4,8)	-15,0 (4,8)	<0,0001

EASI - wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*); NRS - skala numerycznej oceny (ang. *Numerical Rating Scale*); p - poziom istotności statystycznej; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); * ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia; ** wg publikacji Paller 2024a.

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 -67,0%, natomiast w grupie otrzymującej placebo -39,2%. 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 w porównaniu z placebo (MD=-27,8% [95%CI: -37,4; -18,2], p<0,0001). Poprawę w skali EASI w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od 2 tyg. i utrzymywała się ona do tyg. 16.

Tab. 14. 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	-27,8% [-37,4; -18,2]	<0,0001

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); * wg Paller 2024a.

W subpopulacji z ciężką postacią AZS (wyjściowe IGA = 4) procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej ocenie 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 -48,9%, natomiast w grupie otrzymującej placebo

15,0%. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia najgorszego zadrapania i świądu mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (MD=-33,9% [95%CI: -46,6; -21,2], $p<0,0001$). Poprawę najgorszego zadrapania/świądu w skali NRS w ramieniu dupilumabu w porównaniu z placebo obserwowano już od 2 tyg. i utrzymywała się ona do tyg. 16.

Tab. 15. 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	-33,9% [-46,6; -21,2]	$p<0,0001$

* wg Paller 2024a.

Uzupełnienie parametrów bezpieczeństwa

Tab. 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja chorych ciężką postacią choroby (IGA = 4), TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów, n (%).

Punkt końcowy	Dupilumab + mGKS (n=63)	Placebo + mGKS (n=61)
TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:		
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (10)	2 (3)
- mięczak zakaźny	4 (6)	2 (3)
- infekcja górnych dróg oddechowych*	5 (8)	5 (8)
- zapalenie spojówek	3 (5)	0
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3 (5)	0
- liszajec*	5 (8)	2 (3)
- stwierdzone nieherpetyczne zakażenia skóry*	9 (14)	16 (26)
- zakażenia struktury skóry i tkanek miękkich z wyłączeniem infekcji opryszczkowych*	5 (8)	8 (13)
- zakażenia wirusem opryszczki*	3 (5)	4 (7)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
- atopowe zapalenie skóry	10 (16)	16 (26)

Punkt końcowy	Dupilumab + mGKS (n=63)	Placebo + mGKS (n=61)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
- astma*	3 (5)	5 (8)
- kaszel*	0	4 (7)
Zaburzenia żołądka i jelit		
- próchnica zębów*	4 (6)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
- limfadenopatia*	3 (5)	6 (8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
- gorączka*	1 (2)	7 (11)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	1 (2)	2 (3)

Wszystkie przypadki zapalenia spojówek były łagodne i żaden nie prowadził do przerwania leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była niska w obu grupach. TEAE - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*). Źródło: Paller 2024a (gwiazdką zaznaczono zdarzenia niepożądane, których nie było w Analizie klinicznej).

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. Wyjątek stanowiła gorączka, którą raportowano rzadziej w ramieniu dupilumabu niż placebo – wynik osiągnął istotność statystyczną w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR (OR=0,12 [95%CI: 0,01; 1,04], p=0,055 RD=-0,10 [[95%CI: -0,18; -0,01], p=0,02, NNH=na²⁸).

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.

²⁸ NNH - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*), p - poziom istotności statystycznej, RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Tab. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów).

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
- infekcja górnych dróg oddechowych*	63/61	2 [0,35; 11,34]	ns	0,03 [-0,04; 0,11]	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
- liszajec*	63/61	2,54 [0,47; 13,64]	ns	0,05 [-0,03; 0,13]	ns	na
- stwierdzone nieherpetyczne zakażenia skóry*	63/61	0,47 [0,19; 1,16]	0,10	-0,12 [-0,26; 0,02]	0,09	na
- zakażenia struktury skóry i tkanek miękkich z wyłączeniem infekcji opryszczkowych*	63/61	0,57 [0,18; 1,85]	ns	-0,05 [-0,16; 0,06]	ns	na
- zakażenia wirusem opryszczki*	63/61	0,71 [0,15; 3,32]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
- astma*	63/61	0,56 [0,13; 2,45]	ns	-0,03 [-0,12; 0,05]	ns	na
- kaszel*	63/61	0,10 [0,01; 1,91]	ns	-0,07 [-0,13; 0]	0,06	na
Zaburzenia żołądka i jelit						
- próchnica zębów*	63/61	9,30 [0,49; 176,57]	ns	0,06 [-0,003; 0,13]	0,06	na
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
- limfadenopatia*	63/61	0,46 [0,11; 1,92]	ns	-0,05 [-0,14; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
- gorączka*	63/61	0,12 [0,01; 1,04]	0,055	-0,10 [-0,18; -0,01]	0,02	na
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	63/61	0,48 [0,04; 5,39]	ns	-0,02 [-0,07; 0,04]	ns	na

gwiazdką zaznaczono zdarzenia niepożądane, których nie było w Analizie klinicznej; obliczenia przeprowadzono w programie Microsoft Excel 365.

Paller 2024b

Publikacja Paller 2024b dotyczy porównania pomiędzy ramionami badania LIBERTY AD PRESCHOOL part B odsetków infekcji skorygowanych o ekspozycję. W Analizie klinicznej oceniono już bezpieczeństwo dupilumabu w oparciu o badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B – w analizie wzięto pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 3% pacjentów w dowolnym ramieniu badania i analiza dodatkowych punktów końcowych dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych nie jest konieczna, jednakże poniżej przedstawiono główne wyniki z publikacji.

Do analizy włączono 162 pacjentów, z czego 83 otrzymywało dupilumab, a 79 otrzymywało placebo. Odsetek wszystkich infekcji nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi dupilumab i placebo ($RR^{29}=0,75$ [95%CI: 0,48; 1,19], $p = 0,223$). Nieopryszczkowe potwierdzone zakażenia skóry i zakażenia bakteryjne występowały istotnie rzadziej w przypadku dupilumabu w porównaniu z placebo (nie-herpetyczne zakażenia skóry: $RR=0,46$, [95%CI: 0,21; 0,99], $p=0,047$; zakażenia bakteryjne: $RR=0,09$ [95%CI: 0,01; 0,67], $p=0,019$), a liczba chorych stosujących ogólnoustrojowe leki przeciwinfekcyjne była istotnie mniejsza w grupie dupilumabu ($RR=0,52$ [95%CI: 0,30; 0,89], $p=0,019$). Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie zakażeń opryszczką pomiędzy grupą otrzymującą dupilumab i placebo ($RR=1,17$ [95%CI: 0,31; 4,35], $p=0,817$). Liczba pacjentów, u których wystąpiły dwa zakażenia lub więcej była istotnie większa w grupie placebo ($RR=0,29$ [95%CI: 0,12; 0,68], $p= 0,004$), a wśród pacjentów otrzymujących dupilumab nie obserwowano żadnych ciężkich ani poważnych infekcji (w tym wyprysku opryszczkowego) (Paller 2024b).

Dane te sugerują, że leczenie dupilumabem u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat chorych na AZS nie zwiększa całkowitego ryzyka infekcji i wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem bakteryjnych i nieopryszczkowych infekcji skóry w porównaniu z placebo, co skutkuje zmniejszonym zapotrzebowaniem na leki przeciwzakaźne (Paller 2024b).

²⁹ ang. *rate ratio*

Komentarz 2

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł), aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania, a także względem aktualnych Komunikatów DGL.

ODPOWIEDŹ:

Koszt dupilumabu nie uległ zmianie. Uwzględnienie aktualnego Obwieszczenia MZ i aktualnych Komunikatów DGL mogłoby mieć wpływ jedynie na koszt BSC, choć należy zauważyć, że większość leków w ramach terapii BSC nie jest refundowana (refundowane tylko pojedyncze substancje - patrz rozdz. 7.6.1.4 w Analizie ekonomicznej).

Leki refundowane we wskazaniu atopowe zapalenie skóry u dzieci stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany.

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze założenia przyjęte w modelu oraz koszt terapii biologicznej jako koszt determinujący wynik analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, wszystkie oszacowania przeprowadzone w momencie złożenia wniosku pozostają aktualne.

[REDAKTOWANE]

W ramach aktualizacji analiz doliczono natomiast ceny progowe przy nowym progu opłacalności (190 380 PLN) – zmiana progu nie wpływa na prezentowane wyniki ICUR w analizie podstawowej czy wnioski z analiz³¹ (patrz tabele poniżej).

³⁰ W perspektywie łącznej NFZ i pacjenta są to większe zmiany, należy jednak pamiętać, że wynika to z pominięcia całego kosztu BSC w ramieniu DUPI i jednoczesnym pozostawieniu tego kosztu w ramieniu komparatora.

³¹ [REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości

[Redacted patient information]

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

[Redacted patient information]

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

Analiza progowa

[Redacted text block]

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

Komentarz 3

Dodatkowo zwracam się również z prośbą o doprecyzowanie analiz w zakresie wyboru komparatora. Mianowicie w ramach celu poszczególnych analiz wskazywano, iż dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej BSC, następnie wskazywano, iż BSC nie będzie zastępowane przed dupilumab.

ODPOWIEDŹ:

Leczenie dupilumabem stanowi technologię dodaną do istniejącego schematu leczenia (dupilumab jest lekiem typu **add-on**) i leczenie dupilumabem nie będzie zastępować dotychczasowego leczenia. Dupilumab dla tej grupy chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną. Tym samym, formalnym komparatorem dla leku Dupixent jest brak aktywnej terapii i kontynuacja dotychczasowego leczenia wspomagającego, w uproszczeniu nazwane w analizach BSC.

Tym samym we wszystkich częściach analiz komparator pozostaje spójny. Jest nim placebo+BSC (w analizie klinicznej) lub BSC (w pozostałych częściach analiz), a dupilumab nie ma technologii opcjonalnej, tj. technologii, którą będzie zastępował.

Tak samo komparator zdefiniowano w poprzednich Zleceniach dla dupilumabu w leczeniu AZS:

- Zlecenie nr 29/2022 - leczenie ciężkiego AZS u dzieci w wieku 6-11 lat;
- Zlecenie nr 85/2021 - leczenie AZS od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat;
- Zlecenie nr 59/2020 - leczenie ciężkiego AZS u dorosłych.

Spis tabel

[REDACTED]	5
[REDACTED]	7
[REDACTED]	8
[REDACTED]	10
[REDACTED]	10
[REDACTED]	11
[REDACTED]	12
[REDACTED]	13
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
Tab. 11. Przegląd interwencji w leczeniu atopowego zapalenia skóry wg wytycznych AAAAI/ACAAI JTF 2023.	23
Tab. 12. Podsumowanie terapii rekomendowanych wg wytycznych AAAAI/ACAAI JTF 2023.	25
Tab. 13. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja z ciężką postacią AZS.	26
Tab. 14. 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.*	26
Tab. 15. 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. ...	27
Tab. 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (part B): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS - subpopulacja chorych ciężką postacią choroby (IGA = 4), TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów, n (%).	27
Tab. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów).	29
[REDACTED]	32
[REDACTED]	32

[REDACTED]	. 33
[REDACTED]	. 34
[REDACTED]	. 34
[REDACTED]	. 35