



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Dupixent (dupilumab)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych z atopowym  
zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”  
u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.8.2024

Data ukończenia: 12.04.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Sanofi sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** dane osobowe.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>DUPI</b>	dupilumab
<b>IL</b>	interleukina
<b>EASI</b>	wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. Eczema Area and Severity Index)
<b>AZS</b>	atopowe zapalenie skóry
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CDLQI</b>	wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. Children's Dermatology Life Quality Index)
<b>IGA</b>	globalna ocena badacza (ang. Investigator's Global Assessment)
<b>NRS</b>	skala numerycznej oceny (ang. Numerical Rating Scale)
<b>SCORAD</b>	skala punktacji (oceny nasilenia) atopowego zapalenia skóry (ang. SCORing Atopic Dermatitis)
<b>POEM</b>	badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. Patient-Oriented Eczema Measure)
<b>BSA</b>	powierzchnia ciała (ang. body surface area)
<b>DFI</b>	kwestionariusz wpływu chorób zapalnych skóry na rodzinę (ang. Dermatitis Family Impact)
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>HSE</b>	Health Service Executive
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	44

4.3. Komentarz Agencji .....	45
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	52
5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	53
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	56
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	57
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	58
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4. Komentarz Agencji .....	59
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	60
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	64
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	66
6.4. Komentarz Agencji .....	66
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>67</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>69</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>72</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>80</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.02.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2041.2023.11.RBO  
PLR.4500.2042.2023.10.RBO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435;
    - Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg – [REDACTED]
  - Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg – [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francja

---

Wnioskodawca

Sanofi sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.02.2024 r., znak PLR.4500.2041.2023.11.RBO i PLR.4500.2042.2023.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 06.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435;
- Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.03.2024 r., znak OT.423.1.8.2024.7.ML. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.03.2024 r. pismem znak PLR.4500.2042.2023.12.MPO, PLR.4500.2041.2023.13.MPO z dnia 18.03.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ██████████, Warszawa, 2023 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ██████████, Warszawa, 2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ██████████, Warszawa, 2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ██████████, Warszawa, 2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, ██████████, Warszawa, 2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Dupixent zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.8.2024.7.ML



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435;</li> <li>Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	D11AH05
<b>Substancja czynna</b>	Dupilumab
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.
<b>Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” tj. leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku w wieku 6 miesięcy – 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wieku             <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 6 miesięcy i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii <i>dupilumabem</i>,</li> </ol> </li> <li>ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI<math>\geq</math>20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego’</li> <li>w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym;</li> <li>brak aktywnego zakażenia pasożytniczego lub infekcji, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii - dotyczy <i>dupilumabu</i>;</li> <li>wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</li> </ol> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta. Miernikiem nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie jest spełnienie łącznie wymienionych kryteriów:             <ol style="list-style-type: none"> <li>nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI), oraz</li> <li>nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI/CDLQI/IDQOL o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji,</li> </ol> </li> </ol>

	<p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>7) ciąża lub laktacja.</p>									
<b>Ponowne włączenie do programu</b>	<p>1) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej ujętej w programie lekowym i zastosowanej zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta;</p> <p>2) do programu mogą zostać włączane, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjentki te w momencie ponownego włączenia do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>									
<b>Dawkowanie</b>	<p>1) <i>dupilumab</i> maksymalna dawka to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych;</p> <p>Dopuszczalne jest wydłużenie odstępu pomiędzy podaniem kolejnych dawek zgodnie z ChPL. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z punktami monitorowania leczenia. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnie lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Pacjent otrzymuje leki w ośrodku prowadzącym terapię atopowego zapalenia skóry danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku. Dawkowanie wg. ChPL:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Kolejne dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 kg do mniej niż 15 kg</td> <td>200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg)</td> <td>200 mg co 4 tygodnie (Q4W)</td> </tr> <tr> <td>15 kg do mniej niż 30 kg</td> <td>300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg)</td> <td>300 mg co 4 tygodnie (Q4W)</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki	5 kg do mniej niż 15 kg	200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg)	200 mg co 4 tygodnie (Q4W)	15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg)	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)
Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki								
5 kg do mniej niż 15 kg	200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg)	200 mg co 4 tygodnie (Q4W)								
15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg)	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)								
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) badania biochemiczne:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenia mocznika we krwi,</p> <p>c) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB) lub oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</p> <p>3) badanie ogólne moczu;</p> <p>4) RTG klatki piersiowej z opisem, maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją (w przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>5) EKG z opisem (pacjenci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>6) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>7) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;</p> <p>8) ocena jakości życia wg DLQI u osób <math>\geq</math> 18 r.ż., u osób od 4 r.ż. do 18 r.ż. skalą CDLQI, a u osób od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL;</p> <p>9) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p>									

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Badania po 16 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania, a następnie co 3 miesiące (+/- 14 dni):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenie mocznika we krwi;</li> <li>c) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB) lub oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>f) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram) w przypadku monitorowania leczenia upadacytynibem albo baricytynibem albo abrocytynibem;</li> </ol> </li> <li>3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>4) ocena skuteczności zastosowanej terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI,</li> <li>b) ocena jakości życia wg DLQI u osób <math>\geq</math> 18 r.ż., u osób od 4 r.ż. do 18 r.ż. skalą CDLQI, a u osób od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL.</li> </ol> </li> </ol> <p>Monitorowania skuteczności leczenia dokonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,</li> <li>2) po 26 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,</li> <li>3) nie rzadziej niż co 6 miesięcy w przypadku leczenia pacjenta w programie lekowym powyżej 26 tygodni.</li> </ol> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz SMPT. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników skuteczności leczenia opisanych w pkt 2.1., z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>

Źródło: ChPL Dupixent oraz zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2017 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Atopowe zapalenie skóry</b>  <u>Dorośli i młodzież</u>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.  <u>Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat</u>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><b>Astma</b>  <u>Dorośli i młodzież</u>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.  <u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><b>Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis)</b>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p> <p><b>Świerzbączka guzkowa (PN, ang. Prurigo Nodularis)</b>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbączką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><b>Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE, ang. Eosinophilic Esophagitis)</b>          Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p> <p>Produktowi nadano oznaczenie symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.</p>

Źródło: ChPL Dupixent

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent podlegał ocenie Agencji 4-krotnie. W 2020 roku lek uzyskał pozytywną rekomendację w zakresie stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD- 10: L20)” w populacji pacjentów dorosłych (raport nr OT.4331.11.2020). W tym samym roku uzyskał również pozytywną ocenę w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (raport nr OT.422.81.2020) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry w populacji leczonej dotychczas miejscowo glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcineuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym: cyklosporyną A, metotreksatem oraz doustnymi glikokortykosteroidami (Encorton, Metypred). W 2021 roku Dupixent podlegał ocenie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10: L20)” (raport nr OT.4231.28.2021), otrzymując pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości. W 2022 r. uzyskał pozytywną

rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości dot. stosowania dupilumabu w ramach PL B.124 dla dzieci w wieku 6-11 lat.

Produkt leczniczy Dupixent do tej pory nie podlegał ocenie Agencji w analizowanej populacji pacjentów tj. dzieci w wieku 0,5-5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2022 z dnia 6 czerwca 2022 r.<sup>1</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435, Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0 i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Należy zmodyfikować opis programu lekowego dotyczący dawkowania na: „Dawkowanie dupilumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań naukowych wskazują, że oceniana technologia lekowa wykazuje skuteczność kliniczną w omawianym wskazaniu, akceptowalny profil bezpieczeństwa, a analiza ekonomiczna wskazuje na możliwą efektywność kosztową. Dodatkowo należy podkreślić brak refundowanej technologii w ciężkiej postaci AZS, zgodność z rekomendacjami klinicznymi, pozytywne oceny refundacyjne w innych krajach, a także możliwe korzystne działanie na choroby towarzyszące (np. astmę). Niepewność dotycząca analizy efektywności kosztowej</p> <p>Uwagi Rady</p> <p>Rada zwraca uwagę, że w przypadku pozytywnej opinii refundacyjnej lek, zgodnie z poprzednią pozytywną opinią Rady, powinien być dostępny we wszystkich grupach wiekowych od 11 do 18 roku życia. Przy określaniu ceny leku w mechanizmie RSS należy uwzględnić także praktykę kliniczną, w której skutecznym lekiem w tej grupie wiekowej jest np. cyklosporyna, a także aktualną cenę hurtową brutto innych populacjach.</p> <p>Rada zwraca również uwagę na inne istotne obciążenia finansowe związane z leczeniem atopowego zapalenia skóry, w tym z kosztami środków pielęgnacyjnych/emolientów/immunosupresantów, w dużo większej grupie chorych.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 56/2022 z dnia 6 czerwca 2022 r.<sup>2</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” u dzieci w wieku od 6 do 11 lat pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD PEDS oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W analizowanej populacji, tj. dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, leczenie dupilumabem wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania. Odnotowano korzyści w odniesieniu do zwiększenia odsetka pacjentów z przynajmniej 75% poprawą nasilenia choroby w skali oceny objawów EASI (Eczema Area and Severity Index) oraz zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą ogólnego nasilenia atopowego zapalenia skóry wg skali IGA (Investigator Global Assessment).</p> <p>Podkreślenia wymaga, że dostępne są leki stosowane off-label, np. cyklosporyna, które nie zostały uwzględnione w analizie jako dodatkowy komparator, co wpływa na niepewność oszacowań. Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej,</p> <p>Przedstawione oszacowanie jest obarczone niepewnością z uwagi na ograniczenia modelu ekonomicznego oraz brak uwzględnienia komparatorów zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną (CsA).</p>

<sup>1</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/029/SRP/U\\_22\\_151\\_06062022\\_s\\_54\\_Dupixent\\_dupilumabum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOP\\_TR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/029/SRP/U_22_151_06062022_s_54_Dupixent_dupilumabum_w_ref_zacz_REOP_TR.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/029/REK/2022\\_06\\_06\\_BP\\_Rekomendacja\\_nr\\_56\\_2022\\_Dupixent\\_publicacja\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/029/REK/2022_06_06_BP_Rekomendacja_nr_56_2022_Dupixent_publicacja_BIP_REOPTR.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>██████████ Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne jest wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.</p> <p>Uwzględniono ponadto, że analizowany lek był przedmiotem oceny w Agencji w zakresie leczenia atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat ██████████ oraz uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności jego finansowania. Aktualne pozostaje odniesienie do postaci choroby i ewentualnej kontynuacji leczenia po osiągnięciu określonego wieku (...).</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 r.</b><sup>3</sup></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Dupixent 300 mg (150 mg/ml) oraz Dupixent 200 mg (175 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa ██████████ za niewystarczającą.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.</p> <p>Dowody naukowe pochodzą z wysokiej jakości badania LIBERTY AD ADOL, w którym dupilumab porównano do placebo, co nie w pełni odpowiada zaproponowanemu programowi, w którym leczenie dupilumabem ██████████, w tym miejscowych glikokortykosteroidów. Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzona w populacji ITT, wykazała istotnie statystycznie większą szansę poprawy nasilenia choroby w skalach EASI-50, 75, i 90 oraz znamiennej poprawę jakości życia.</p> <p>Główne argumenty decyzji dotyczą skuteczności w niezaspokojonej potrzebie medycznej oraz rekomendacji większości wytycznych.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 r.</b><sup>4</sup></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ██████████ postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD ADOL oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W najbardziej zbliżonej do analizowanej populacji, tj. młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, po niepowodzeniu immunosupresyjnej terapii ogólnej, leczenie dupilumabem wykazuje ██████████</p> <p>Należy jednak podkreślić, że zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, ██████████</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.</b><sup>5</sup></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), (...), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa ██████████</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie w scenariuszu istniejącym jest często nieskuteczne, lecz również bardzo drogie. ██████████</p>

<sup>3</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/085/SRP/U\\_33\\_212\\_02082021\\_s\\_99\\_Dupixent\\_dupilumabum\\_AZS\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/SRP/U_33_212_02082021_s_99_Dupixent_dupilumabum_AZS_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

<sup>4</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/085/REK/2021\\_08\\_04\\_BP\\_Rekomendacja\\_nr\\_99\\_2021\\_Dupixent\\_publicacja\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/REK/2021_08_04_BP_Rekomendacja_nr_99_2021_Dupixent_publicacja_BIP_REOPTR.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

<sup>5</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/059/SRP/U\\_31\\_237\\_05082020\\_s\\_47\\_Dupixent\\_dupilumabum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/SRP/U_31_237_05082020_s_47_Dupixent_dupilumabum.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena. W opinii Rady, lek powinien być refundowany, pod warunkiem [REDACTED]</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r.<sup>6</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), (...), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek.</p> <p>Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. <i>open-label extension</i>, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet [REDACTED] płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dupilumabu. Z tego względu konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej progno efektywności kosztowej ocenianego leku.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.<sup>7</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka á 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.].</p> <p>Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach.</p> <p>Rada sugeruje jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia atopowego zapalenia skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane w przypadku RDTL.</p>
<p><b>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r.<sup>8</sup></b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje <b>pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL.</p> <p>Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów.</p> <p>Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych.</p> <p>Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

<sup>6</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/059/REK/RP\\_47\\_2020\\_Dupixent.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/REK/RP_47_2020_Dupixent.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

<sup>7</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/171/ORP/U\\_33\\_253\\_17082020\\_o\\_193\\_Dupixent\\_dupilumab.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/ORP/U_33_253_17082020_o_193_Dupixent_dupilumab.pdf) (dostęp: 09.04.2024 r.)

<sup>8</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/171/REK/21\\_08\\_2020\\_opinia\\_RDTL\\_nr\\_91\\_Dupixent.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/171/REK/21_08_2020_opinia_RDTL_nr_91_Dupixent.pdf) (dostęp: 20.03.2024 r.)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435: [REDACTED]</li> <li>Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca grupa limitowa 1230.0, Dupilumab
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Dupixent (dupilumabum) w ramach nowego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” w ramach którego miałyby być dostępny dla pacjentów w wieku 0,5-5 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (EASI $\geq$ 20), którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Jest on zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym.



Proponowana cena zbytu netto dla leku Dupixent w dawce 200 mg i 300 mg wyniesie [redacted]

W 2022 r. (OT.423.1.41.2023) produkt leczniczy Dupixent (dupilumab) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu, tj. leczeniu atopowego zapalenia skóry w grupie wiekowej 6-11 lat. Od listopada 2022 r. Dupixent został objęty refundacją ww. populacji.

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

### 3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

#### Klasyfikacja wg ICD-10

L20 Atopowe zapalenie skóry

L20.0 Świerzbiczka skazowa Besniera

L20.8 Inne postacie atopowego zapalenia skóry

L20.9 Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone

#### Definicja

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą z intensywnym świądem, rozpoznawaną zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Choroba pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. W chorobie można zaobserwować okresy zaostrzeń i remisji. Główne objawy to świąd i suchość skóry, rumień, zmiany zapalne wypryskowe, natomiast w fazie przewlekłej występuje pogrubienie i złuszczenie naskórka. Zmiany najczęściej obserwuje się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, ale mogą też obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). Podstawą leczenia i profilaktyki atopowego zapalenia skóry jest przywracanie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą indywidualnie dobranych emolientów. Możliwe jest również korzystanie z miejscowych leków (glikokortykosteroidów, inhibitorów kalcyneuryny) oraz leczenia systemowego i fototerapii.

Źródło: Nowicki 2019.

#### Rokowanie

Choroba ustępuje przed 5 rokiem życia u 40-80% dzieci, natomiast u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego. AZS ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter oraz towarzyszący intensywny świąd, wpływa niekorzystnie na jakość życia dziecka i jego rodziny. Choroba zakłóca codzienne funkcjonowanie: naukę, aktywność sportową, społeczną oraz sen. AZS jest uważana za pierwszy etap marszu alergicznego, po której mogą wystąpić: astma oskrzelowa (20-35% chorujących na AZS), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek (około 34%), a czasami alergія pokarmowa (15%).

Źródło: Nowicki 2019.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów w grupie wiekowej 0,5-5 lat wynosiła od ok. 200 tys. do 166 tys. w skali roku, natomiast liczebność pacjentów ogółem poniżej 18 lat wahała się od 354 tys. do 206 tys. Wielkość populacji w obu grupach wykazywała tendencję spadkową od 2014 r. do 2020 r. po czym obserwowano tendencję wzrostową. Do dnia zakończenia powyższego raportu dysponowano danymi NFZ jedynie za okres do pierwszego półrocza 2023 r.

Liczba pacjentów z kodem ICD-10: L20 w bazie NFZ jest niższa niż oszacowana w krajach europejskich przedstawiona w publikacji Silverberg 2021 – prawie 1,5 do 2 razy mniejsza. Może to być spowodowane niższą sprawozdawczością AZS lub mniejszą częstotliwością występowania choroby w Polsce.

Dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej z uwagi na to, że kryteria kwalifikacji do PL wskazują m. in. na obecność czynnej ciężkiej postaci AZS oraz stwierdzenie czy pacjenci kwalifikują się do leczenia ogólnego, na podstawie danych NFZ nie można określić stopnia nasilenia choroby.

Wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie jakie świadczenia są sprawozdawane w przypadku leczenia ogólnego u pacjentów w wieku 0,5-5 lat z postacią ciężką AZS (EASI $\geq$ 20). W pytaniu wskazano przykładowe świadczenia rozliczone w ramach hospitalizacji, u pacjentów w wieku 0,5-5 lat, u których sprawozdano kod wg ICD-10: L20 (główny lub współwystępujących) wraz z podkodami:

P20 5.51.01.0014020 Choroby skóry, układu mięśniowo-kostnego lub tkanki łącznej

J38 5.51.01.0009038 Ciężkie choroby dermatologiczne

J39 5.51.01.0009039 Duże choroby dermatologiczne

W opinii prof. Macieja Kupczyka wszystkie wymienione powyżej kody mogą być sprawozdawane w ocenianym wskazaniu, natomiast w opinii prof. Witolda Owczarka najczęściej sprawozdawane są świadczenia z grupy J38 oraz J39.

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczebność pacjentów w wieku 0,5-5 lat z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry, u których sprawozdano hospitalizację w ramach JGP J38 i/lub J39 wyniosła 1 011 osób, zaś liczba pacjentów, u których sprawozdano P20 i/lub J39 i/lub J38 wyniosła 3 197. Należy zaznaczyć, że w latach 2014-2022 odnotowano stopniowy wzrost liczebność populacji z powyższymi kodami. Warto zauważyć, że nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry. Niemniej pacjenci, trafiający do szpitali klinicznych znajdują się najprawdopodobniej w stanie cięższym AZS niż osoby z populacji ogólnej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20 wraz z podkodami) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L20 wraz z podkodami	< 18 lat	354675	355028	339797	329063	310570	305570	261529	281777	297136	206274
	0,5-5 lat	<b>204059</b>	<b>199285</b>	<b>189944</b>	<b>182540</b>	<b>171447</b>	<b>170250</b>	<b>145581</b>	<b>159017</b>	<b>166181</b>	<b>112195</b>
	0-5 lat	236151	230504	219462	211476	196982	193809	164936	177502	183601	122394
	6-11 lat	80856	84262	83305	82027	79581	77963	66991	71070	77657	56436
	12-17 lat	41624	44196	41168	39620	37687	37539	33001	37235	40391	28727
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L20 wraz z podkodami <b>w wieku 0,5-5 lat</b> <b>hospitalizowani</b> w ramach JGP rozliczanych we wskazaniach obejmujących choroby skóry	<b>P20</b>	2503	2477	2528	2326	1989	1783	1499	2040	2218	1263
	<b>J39</b>	46	51	52	44	244	645	541	751	929	546
	<b>J38</b>	37	44	50	68	56	61	53	73	86	66
	<b>J39 i/lub J38</b>	83	95	102	112	300	704	593	823	1011	611
	<b>P20 i/lub J39 i/lub J38</b>	2571	2558	2612	2425	2263	2452	2080	2816	3197	1861

\* dane za rok 2023 dotyczą pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca 2023 r.

Uzyskano również dane nt. liczby pacjentów leczonych dupilumabem w ramach PL B.124. Liczebność pacjentów wyniosła 328 w 2022 r. (z czego 7 pacjentów w wieku 6-11 lat) oraz 636 (z czego 77 w wieku 6-11 lat) w I półroczu 2023 r.

Należy zaznaczyć, że w Polsce dupilumab refundowany jest w populacji dorosłych z AZS od listopada 2021 r. w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD- 10: L20)”. Natomiast, dla grupy wiekowej 6 lat i więcej dostępny jest od listopada 2022 r.

Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów w programie lekowym B.124 z AZS (ICD-10: L20) w okresie 2022 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Substancja czynna	Wiek	2022*	I poł. 2023**
Pacjenci, u których sprawozdano substancję czynną w ramach PL B.124	BARICITINIBUM - P.O. 1 MG	ogółem	2	22
	UPADACITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	ogółem	16	105
	DUPILUMABUM - S.C. 1 MG	ogółem	328	606
		6-11 lat	7	77
	Łącznie	ogółem	340	713

\* pacjenci w wieku 6-11 lat włączani są do PL B.124 od listopada 2022 r.

\*\* dane za rok 2023 dotyczą pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca 2023 r.

#### Dane epidemiologiczne

Uwzględniając dane dot. chorobowości AZS w Europie (Silverberg 2021) wynoszące średnio 15,1% dla wszystkich postaci AZS, z czego 8,8% dla postaci ciężkiej, oraz dane GUS dot. liczebności dzieci w wieku 0,5-5 lat<sup>9</sup> (stan na VI 2023 r.<sup>10</sup>) liczba pacjentów, u których możliwe jest stosowanie dupilumabu wynosi 25 987.

Wnioskodawca na podstawie [redacted] określił populację, u której możliwe będzie zastosowanie dupilumabu, na [redacted] Wnioskodawca założył, że [redacted]

#### Opinie ekspertów

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Liczba pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym ciężkim AZS w ocenianej populacji wynosi ok. 30 000 pacjentów rocznie według prof. dr hab. n. med. Witolda Owczarka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz 15-20 000 według prof. dr hab. n. med. Macieja Kupczyka, Prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Prof. Witold Owczarek oszacował liczbę pacjentów, u których stosowany będzie dupilumab na 100 w I i 250 w II roku, natomiast prof. Maciej Kupczyk na 50 w I i 100 w II roku refundacji.

Dodatkowo, prof. Maciej Kupczyk wskazał, że obecnie terapie systemowe stosuje 1-2% pacjentów w ocenianej grupie pacjentów. Natomiast prof. Witold Owczarek wskazał, że do leczenia ogólnego kwalifikuje się 1% lub mniej niż 1% pacjentów chorych na AZS w tym wieku. Oszacowania ekspertów były zatem spójne.

**Tabela 7. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów we wskazaniu „leczenie dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, które stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego”**

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
Obecna liczba chorych w Polsce	„300 tys. dzieci z AZS w tym wieku. Około 10% ma postać ciężką.”	„AZS należy do najczęstszych dermatoz przewlekłych w populacji dzieci, jednak ciężkie postacie choroby są stosunkowo rzadkie. Dane epidemiologiczne szacują chorobowość na ok. 10-15% populacji, czyli ok 300 000 chorych, ciężka postać to ok 5-8% czyli ok 15-20 000 dzieci”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 100 II rok – 250”	„I rok – 50 II rok – 100”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-

<sup>9</sup> W celu oszacowania liczebności populacji 0,5-5 lat, arbitralnie przyjęto połowę liczby dzieci w wieku 0 lat.

<sup>10</sup> <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (dostęp: 09.04.2024 r.)

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Badanie EPI-CARE”	„Szacunki własne, dane GUS Publikacje dotyczące epidemiologii AZS w Europie np. Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Apr;126(4):417-428.e2”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) – <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) – <http://www.ptderm.com.pl/>;
- European Dermatology Forum (EDF) – <https://www.edf.one/en/>
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) – <https://www.eadv.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) – <http://www.bad.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – <https://www.sign.ac.uk/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) – <https://www.aad.org/>;
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) – <https://www.aaaai.org/>;
- University of Zurich w poszukiwaniu wytycznych niemieckich – <https://www.zora.uzh.ch/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.03.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji dupilumabu w ocenianym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 21.03.2023 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty: wytyczne europejskie EuroGuiDerm 2023, amerykańskie AAAAI/ACAAI JTF 2023 oraz niemieckie AWMF 2024. Nie odnaleziono wytycznych polskich, które dotyczyłyby dot. leczenia pacjentów z AZS w wieku poniżej 6 lat.

Wszystkie dokumenty wskazywały na zasadność stosowania dupilumabu w grupie wiekowej 0,5-5 lat u pacjentów chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać AZS. Wytyczne wskazywały, że w tej chwili jest to jedyny biologiczny lek o działaniu systemowym, który może być stosowany u tak młodych pacjentów, jednakże wskazano że niektóre leki systemowe mogą być stosowane u dzieci off-label (m. in. cyklosporyna). Zaleca się stosowanie dupilumabu wraz z terapią podstawową (emolientami, miejscowymi GKS).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAAAI/ACAAI JTF 2023 <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiło potencjalny</i>	<b>Terapie stosowane w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u dzieci</b> U pacjentów z AZS zaleca się stosowanie środka nawilżającego zamiast nawilżającego urządzenia medycznego (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów). W przypadku braku odpowiedzi na środki nawilżające, zaleca się stosowanie miejscowych kortykosteroidów (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów). W przypadku pacjentów powyżej 3 miesiąca życia, w przypadku braku odpowiedzi na terapię z użyciem środków nawilżających, zaleca się podawanie miejscowego inhibitora kalcyneuryny (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p><i>konflikt interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters</p>	<p>U pacjentów ze zlokalizowanym AZS, nie reagującym na leczenie miejscowe o średniej sile działania, sugeruje się dodanie terapii czasowo i powierzchniowo (np. 4-7 dni; raz dziennie od minimum 1 godziny do maksymalnie przez noc) próby okluzyjnego stosowania miejscowego kortykosteroidu o małej lub średniej mocy (zalecenie warunkowe, dowody o bardzo niskiej pewności)</p> <p>U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AZS opornym na samo nawilżanie sugeruje się dodanie miejscowej maści z 2% kryzaborolu zamiast leczenia podstawowego (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>Nie zaleca się podawania miejscowych antybiotyków u pacjentów z niekontrolowanym AZS i u których nie występuje poważna infekcja bakteryjna (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z nawracającym AZS, zaleca się stosowanie terapii proaktywnej przy pomocy inhibitorów kalcyneuryny lub średniej siły miejscowych kortykosteroidów w miejsca częstych zaostrzeń, zamiast podawania leków jedynie w czasie zaostrzeń (zalecenie silne, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS sugeruje się, oprócz terapii miejscowej, rozcieńczane kąpiele z wybielaczem (ang. <i>dilute bleach baths</i>) zamiast zwykłych kąpeli (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>Sugeruje się niestosowanie diet eliminacyjnych u pacjentów z AZS (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>W przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy nie mogą stosować środków o miejscowym działaniu o średniej sile, sugeruje się włączenie immunoterapii alergenowej (zalecenie warunkowe, średnia pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów w wieku 6 miesięcy i więcej z umiarkowanym lub ciężkim AZS, zaleca się stosowanie <b>dupilumabu</b> (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów).</p> <p>U części pacjentów stosujących <b>dupilumab</b> pojawia się zapalenie spojówek.</p> <p>Mimo, że <b>dupilumab</b> jest skuteczny w monoterapii, zaleca się stosowanie wraz z leczeniem środkami miejscowymi.</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, u których nie można stosować leczenia miejscowego o średniej i dużej sile oraz leczenia systemowego, w tym biologicznego, sugeruje się niestosowanie azatiopryny, mykofenolanu i metotreksatu (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>W przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężkim AZS, u których nie można stosować leczenia miejscowego leczenia o średniej lub dużej sile oraz biologicznego leczenia systemowego, sugeruje się stosowanie cyklosporyny systemowo i terapii wąskopasmowym UV-B (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z AZS nie zaleca się stosowanie kortykosteroidów systemowych (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p><u>Siła zaleceń</u> <i>silne zalecenie – lekarze – większość osób powinna stosować się do rekomendowanych działań; pacjenci – większość osób preferowałaby rekomendowane działania, a jedynie mały odsetek byłby przeciw</i></p> <p><i>warunkowa rekomendacja – lekarze – dla poszczególnych pacjentów korzystne mogą być różne działania, lekarze powinni pomóc pacjentom podjąć decyzję na podstawie ich preferencji i wartości; pacjenci – większość osób preferowałaby rekomendowane działania, ale wiele osób byłoby przeciw</i></p>									
<p><b>AMWF 2024</b> <u>Konflikt interesów:</u> u części autorów wystąpił potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Projekt DEAL</p>	<p><b><u>Leki systemowe w terapii AZS u dzieci</u></b></p> <p>Glikokortykosteroidy (GKS) systemowe powinny być stosowane u pacjentów AZS wyłącznie krótkoterminowo w przypadku zaostrzeń przez maksymalnie 3 tygodnie (średnie zalecenie).</p> <p>W badaniach, długoterminowa terapia systemowymi GKS nie prowadziła do uzyskania długoterminowej remisji.</p> <p>Możliwa dawka GKS systemowych u dzieci to 2 mg/kg/dzień.</p> <p>Skuteczność GKS jest znacząco niższa niż cyklosporyny.</p> <p>Cyklosporyna może być stosowana off-label u dzieci w dawce 2,5-5 mg/kg/dzień w dwóch dawkach.</p> <p>U dzieci i młodzieży &lt;16 lat, cyklosporyna może być używana jedynie w przypadku braku przeciwwskazań lub braku skuteczności terapii systemowych.</p> <p><b>Dupilumab</b> jest zarejestrowany do stosowania przez dzieci w wieku 0,5-6 lat.</p> <table border="1" data-bbox="336 1536 1439 1659"> <thead> <tr> <th>Pacjenci 0,5-5 lat</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Kolejne dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 kg do mniej niż 15 kg</td> <td>200 mg</td> <td>200 mg co 4 tygodnie (Q4W)</td> </tr> <tr> <td>15 kg do mniej niż 30 kg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg co 4 tygodnie (Q4W)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Należy stosować <b>dupilumab</b> u dzieci z umiarkowaną i ciężką AZS, którzy kwalifikują się do terapii systemowej (silne zalecenie).</p> <p><b>Dupilumab</b> należy stosować jako terapię długoterminową (silne zalecenie).</p> <p>Należy stosować <b>dupilumab</b> u pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii systemowej oraz mają choroby współwystępujące: astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, świeżbiączkę guzkową lub eozynofilowe zapalenie przełyku (silne zalecenie).</p> <p>W badaniach klinicznych, u 20% pacjentów stosujących <b>dupilumab</b> wystąpiło umiarkowane do ciężkiego zapalenie spojówek.</p> <p>Tralokinumab może być stosowany u dzieci od 12 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Zalecana początkowa dawka to 600 mg, a następnie 300 mg co 2 tygodnie (silne zalecenie).</p> <p>Pacjenci przyjmujący tralokinumab rzadziej doświadczali zapalenia spojówek niż po <b>dupilumabie</b>.</p> <p>U dzieci w wieku 12 lat i więcej z umiarkowanym do ciężkiego AZS, możliwe jest stosowanie upadacytynibu (silne zalecenie).</p>	Pacjenci 0,5-5 lat	Dawka początkowa	Kolejne dawki	5 kg do mniej niż 15 kg	200 mg	200 mg co 4 tygodnie (Q4W)	15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)
Pacjenci 0,5-5 lat	Dawka początkowa	Kolejne dawki								
5 kg do mniej niż 15 kg	200 mg	200 mg co 4 tygodnie (Q4W)								
15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EuroGuiDerm 2023</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>część autorów wskazała konflikt interesów</i>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>EuroGuiDerm Centre for Guideline Development</i></p>	<p><b><u>Terapie stosowane w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży</u></b>  Postępowanie w leczeniu w zależności od nasilenia AZS:  <u>Terapia podstawowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• emolienty (codziennie, ilość i częstotliwość dostosować do stanu skóry) (zalecenie silne)</li> <li>• unikanie alergenów (w jak największym stopniu) (zalecenie silne)</li> <li>• programy edukacyjne (zalecenie silne)</li> </ul> <p><u>Łagodna postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy – leczenie zaostrzeń (zalecenie silne)</li> <li>• miejscowe inhibitory kalcyneuryny – leczenie reaktywne (w odpowiedzi na zmianę w ciężkości choroby, w szczególności w odpowiedzi na zaostrzenie) (zalecenie silne)</li> <li>• wilgotne okłady – leczenie zaostrzeń (zalecenie słabe)</li> </ul> <p><u>Umiarkowana postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy – leczenie proaktywne (prześciowa aplikacja – zazwyczaj 2 razy w tygodniu – leków przeciwzapalnych skóry dotkniętej zmianami) (zalecenie silne)</li> <li>• miejscowe inhibitory kalcyneuryny – leczenie reaktywne (zalecenie silne)</li> <li>• fototerapia NB-UVB (UVB w wąskim zakresie, ang. <i>narrow-band UVB</i>) i średnie dawki UVA1 (zalecenie słabe)</li> <li>• terapia psychosomatyczna (zalecenie silne)</li> </ul> <p><u>Ciężka postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abrocycylinb – off-label dla dzieci &lt; 18 lat w UE, zarejestrowany u dzieci ≥ 12 lat w Wielkiej Brytanii (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, niska do bardzo niskiej pewność dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ najczęściej stosowana dawka 100 mg/dzień</li> </ul> </li> <li>• cyklosporyna A (CyA) – zarejestrowana dla dzieci ≥ 16 lat (zalecenie silne: średnia do niskiej pewność dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ najczęściej stosowana dawka 2,5-5 mg/kg/dzień w dwóch dawkach</li> </ul> </li> <li>• <b>dupilumab</b> – zarejestrowany dla dzieci ≥ 6 miesięcy (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewność dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0,5-5 lat <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5 do poniżej 15 kg – 200 mg co 4 tygodnie</li> <li>▪ 15 kg do poniżej 30 kg – 300 mg co 4 tygodnie</li> </ul> </li> <li>○ 6-11 lat <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 15 do poniżej 60 kg – początkowo 300 mg w dniu 1 i 15, następnie 300 mg co 4 tygodnie</li> <li>▪ powyżej 60 kg – początkowo 600 mg w dniu 1, następnie 300 mg co 2 tygodnie</li> </ul> </li> <li>○ 12-17 lat <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poniżej 60 kg – początkowo 400 mg w dniu 1, następnie 200 mg co 2 tygodnie</li> <li>▪ powyżej 60 kg – początkowo 600 mg w dniu 1, następnie 300 mg co 2 tygodnie</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• tralokinumab – zarejestrowany dla dzieci ≥ 12 lat (zalecenie: wysoka pewność dowodów na skuteczność, niska pewność dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ początkowo 600 mg w dniu 1, następnie 300 mg co 2 tygodnie, możliwa modyfikacja podawania co 4 tygodnie w tygodniu 16</li> </ul> </li> <li>• upadacytynib – zarejestrowany dla dzieci ≥ 12 lat (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewność dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 15 mg/dzień</li> </ul> </li> <li>• azatiopryna – off-label (zalecenie słabe: średnia do niskiej pewność dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ najczęściej stosowana dawka 1-3 mg/kg/dzień</li> </ul> </li> <li>• metotreksat – off-label (zalecenie słabe: niska pewność dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ najczęściej stosowana dawka 0,3-0,4 mg/kg/dzień</li> </ul> </li> </ul> <p>Podczas terapii <b>dupilumabem</b>, u znacznej części pacjentów wystąpi zapalenie spojówek (około 30% w praktyce rzeczywistej), z czego większość postaci będzie łagodna do umiarkowanej.</p> <p>Pacjenci ze współwystępującymi chorobami jak astma, alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz polipami w nosie lub eozynofilowym zapaleniem przełyku odnieś korzyści z terapii <b>dupilumabem</b>.</p> <p><u>Siła zaleceń</u>  <i>silna – uważamy, że wszyscy lub większość osób świadomie wybrałaby tę opcję</i>  <i>słaba – uważamy, że większość osób świadomie wybrałaby tę opcję, lecz znacząca część nie wybrałaby tej opcji</i></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych prof. Witolda Owczarka, KK w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz prof. Macieja Kupczyka, Prezydenta Towarzystwa Alergologicznego oraz jedno stanowisko organizacji pacjenckiej przekazane przez Pana Huberta Gądziotkowskiego, Prezesa Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
Stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	Aktualnie	„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo - 100% Emolienty - 100% Miejscowe inhibitory kalcyneuryny - 50% (stosowane okresowo)”	„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo - 100% Emolienty - 100% Inhibitory kalcyneuryny (tacrolimus, pimercorlimus) stosowane miejscowo - 40% Glikokortykosteroidy systemowe – 20%”
	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo - 100% Emolienty - 100% Miejscowe inhibitory kalcyneuryny - 50% (stosowane okresowo)”	„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo - 100% Emolienty - 100% Inhibitory kalcyneuryny (tacrolimus, pimercorlimus) stosowane miejscowo - 40% Glikokortykosteroidy systemowe – 10%”
Technologia najtańsza		„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo”	-
Technologia najskuteczniejsza		„Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo”	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„Dostępne aktualnie leczenie ma ograniczenie czasowe ze względu na profil bezpieczeństwa lub brak skuteczności.”	„Warto podkreślić, że w omawianej grupie wiekowej brak jest praktycznie jakichkolwiek skutecznych i bezpiecznych metod farmakoterapii modyfikujących przebieg ciężkich postaci AZS. Glikokortykosteroidy systemowe, cyklosporyna, fototerapia, inne leki biologiczne, inhibitory kinaz Janusowych albo charakteryzują się wysokim ryzykiem powikłań lub brak jest rejestracji u tak małych dzieci. Dostęp do opisywanej technologii medycznej stanowi ratunek dla proporcjonalnie mało liczebnej grupy chorych, ale z bardzo ciężką postacią choroby, dla których nie ma innej istotnej klinicznie alternatywy.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		„Refundacja dupilumabu od 6 miesiąca życia”	„Dostępu do dupilumabu w tej grupie chorych, w ramach programu lekowego, zgodnie z wynikami badań klinicznych i wskazaniami rejestracyjnymi leku.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		„Brak”	„Brak”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Brak”	„Ze względu na małą grupę pacjentów w tym wieku z ciężką postacią choroby – nadużycia nie są prawdopodobne.”



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Ciężka postać choroby EASI $\geq$ 20	„Z definicji AZS w tej grupie wiekowej łączy się z obrazem alergii i zapalenia T2 zależnego, co tym bardziej przemawia za zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego przebadanego w tym patomechanizmie i z tymi współchorobowościami. Brak potrzeby pogłębienia fenotypowania/endotypowania.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Brak”	„Nie we wskazanej grupie wiekowej.”

W toku prac nad raportem poproszono ekspertów o odpowiedź na dodatkowe pytania. Zapytany jaki odsetek pacjentów w wieku 0,5-5 lat z postacią ciężką AZS (EASI $\geq$ 20) kwalifikuje się do leczenia ogólnego, prof. Maciej Kupczyk odpowiedział, że „leczenie ogólne jest sporadycznie stosowane w tej grupie wiekowej. Myślę, że z populacji ok. 20-25 tys. dzieci z tak ciężkim AZS około 1-2% stosuje terapie ogólne. Opiekunowie nie są chętni do stosowania tego rodzaju terapii, szczególnie preparatów niezarejestrowanych w tych grupach wiekowych”. Natomiast prof. Witold Owczarek wskazał, że do leczenia ogólnego kwalifikuje się 1% lub mniej niż 1% pacjentów chorych na AZS w tym wieku.

Tabela 10. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Ekspert	Mgr Hubert Godziątkowski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, które stosują miejscowe emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego z punktu widzenia chorego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „dokuczliwy świąd</li> <li>• rozległe stany zapalne skóry</li> <li>• zakażenia skóry (głównie bakteryjne, gronkowcem złocistym)</li> <li>• zaburzenia snu</li> <li>• znacznie obniżona jakość życia zarówno pacjenta jak i opiekunów (choruje cała rodzina)”</li> </ul>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Aktualnie dostępne opcje leczenia w określonej wnioskiem grupie wiekowej pacjenta, są niewystarczające dla prawidłowej ścieżki leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry. W zasadzie dla tej grupy wiekowej nie mamy na ten moment dostępnych żadnych celowanych terapii AZS. Stosowane u pacjentów starszych terapie ogólnoustrojowe immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna, po pierwsze są zarejestrowane dla osób powyżej 16 roku życia, a po drugie stosowanie ich na zasadzie off-label, budzi wiele kontrowersji nawet wśród ekspertów medycznych, szczególnie w zakresie niskiego współczynnika potencjalnych korzyści zdrowotnych yersus ryzyka oraz potencjalnie dotkliwych skutków ubocznych stosowanej terapii.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Dla omawianego wskazania, mamy uruchomiony w 2021 roku Program Lekowy B.124, dla pacjentów z ciężką postacią AZS (na dziś dla osób od 6 r.ż). Z perspektywy organizacji pacjenckiej, to co mogłoby ulec poprawie/zmianie, to przejście z systemu „Programów lekowych”, na działanie, które by pozwoliło „obsługiwać” pacjentów w ramach świadczenia ambulatoryjnego. Wg nas skomplikowany proces uruchamiania programu lekowego, proces konkursowy dla placówek jak i dostępność informacji dla pacjentów, stanowią istotny problem logistyczny i utrudniają realny dostęp pacjentów do leczenia.”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują wprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „dostęp do opcji nowoczesnych form terapii biologicznych – w ogóle;</li> <li>• skrócenie okresów zaostrzeń, a wydłużenie okresów remisji;</li> <li>• poprawa jakości życia całej rodziny;</li> <li>• redukcja uczucia świądu, drapania, a co za tym idzie ich negatywnych skutków.”</li> </ul>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Na ten moment nie dostrzegamy potencjalnych problemów ze stosowaniem ocenianej technologii”

<b>Ekspert</b>	<b>Mgr Hubert Godziątkowski</b> Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
<b>Inne uwagi</b>	„W imieniu naszej organizacji, jak i również pacjentów i ich rodzin dotkniętych atopowym zapaleniem skóry, bardzo dziękujemy za możliwość wypowiedzenia się w procesie oceny tej konkretnej technologii medycznej. Nasza organizacja rozpoczęła aktywne działania na rzecz dostępu pacjentów do nowoczesnych form leczenia już dawno temu. Rozpoczynaliśmy od Kampanii Społecznych i licznych działaniach edukacyjnych i informacyjnych. W procesie HTA uczestniczyliśmy (opiniowanie oraz udział w posiedzeniach Rady Przejrzystości) dla wszystkich wniosków w sprawie dupilumabu (dla wszystkich wcześniejszych grup wiekowych). Na dziś mamy też wiedzę płynącą z faktycznych doświadczeń pacjentów, którzy zostali włączeni do tej pory do Programu Lekowego 8,124. Pragnę zwrócić uwagę, że te doświadczenia w znakomitej większości przypadków są bardzo pozytywne. Wiele rodzin otwarcie lub w korespondencji z naszą organizacją, potwierdza, że refundowany dostęp do nowoczesnego leczenia dosłownie zmienił ich całe życie. Tym bardziej mamy ogromną nadzieję, że opisywana technologia, niedługo będzie dostępna również dla grupy pediatrycznej pacjentów. Tym bardziej, że dla tej grupy, na dziś, żadnej innej skutecznej alternatywy nie ma.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2024 poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania – poziom odpłatności 50%<sup>11</sup>
- 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania – poziom odpłatności – 50%<sup>12</sup>
- 81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego – poziom odpłatności – 50%
- 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – poziom odpłatności ryczałt.
- 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu – poziom odpłatności – 50%
- 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison – poziom odpłatności – ryczałt
- 82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – triamcynolon – poziom odpłatności – 30%

<sup>11</sup> ChPL Hydrocortisonum Aflofarm – nie stosować u dzieci poniżej 12 lat bez zalecenia lekarza

<sup>12</sup> ChPL Elitasone – nie stosować u dzieci poniżej 2 lat

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Dupixent (dupilumab) wskazał placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*). Zaznaczył, że dupilumab będzie terapią typu add-on do BSC. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
PLC+BSC	<p>„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 (...) wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nier refundowane 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.</p> <p>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 zasłepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie formalnego komparatora tj. placebo i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy zauważyć, że nie uwzględniono terapii ogólnych możliwych do zastosowania w tej grupie wiekowej np. kinazy Janusowe, cyklosporyna GKS systemowe, jednakże stosowane ich u tak młodych pacjentów jest sporadyczne. Ponadto są one podawane jedynie krótkookresowo jako część terapii ratunkowej, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa.</p>

Zapytany przez Agencję ekspert. prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek w swojej opinii wskazał, iż w ramach BSC stosowane są:

- glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo,
- emolienty
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny (stosowane okresowo)

Natomiast prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk wskazał dodatkowo GKS stosowane systemowo (około 20% pacjentów).

Należy wspomnieć, że emolienty, miejscowe GKS i inhibitory kalcyneuryny są częścią BSC, natomiast GKS stosowane systemowo są używane jako terapia ratunkowa ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Prof. Maciej Kupczyk wymienia też inne terapie ratunkowe: cyklosporyna, fototerapia, inne leki biologiczne, inhibitory kinaz Janusowych, jednak nie są one zarejestrowane w tej grupie wiekowej lub mają wysokie ryzyko powikłań. Ekspert zaznacza, że są stosowane u proporcjonalnie małej grupy chorych, u których nie ma innej istotnej klinicznie alternatywy.

W wytycznych wskazano, że jedyną zarejestrowaną terapią systemową dla dzieci poniżej 6 lat do stosowania długoterminowego jest dupilumab, jednakże wskazują również na możliwość stosowania niektórych leków u pacjentów pediatrycznych off-label (m. in. cyklosporyna i inne leki biologiczne).

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat

Kryteria selekcji badań dla dupilumabu (DUPI) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Populacja azjatycka lub krajów Afryki.	Brak uwag.
Interwencja	Dupilumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym zgodnie z ChPL + kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego (tj. w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) – emolientami lub miejscowymi sterydami).	-	Brak uwag.
Komparatory	Obserwacja (placebo) / leczenie wspomagające (np. miejscowe kortykosteroidy, emolienty analogicznie jak w przypadku DUPI).	-	W rzeczywistości w analizach wnioskodawcy komparator stanowi PLC – wybór zasadny.
Punkty końcowe	W ramach oceny skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skal, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EASI;</li> <li>○ SCORAD;</li> <li>○ IGA;</li> <li>○ POEM;</li> <li>○ NRS;</li> <li>○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;</li> </ul> </li> <li>• jakość życia;</li> </ul> W ramach oceny bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> </ul>	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> </ul>		
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• z grupą kontrolną.</li> </ul> <p>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).</p> <p>Do przeglądu badań/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.</p>	<p>Wykluczono ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>• liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych,</li> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem.</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.</p> <p>Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.</p>	<p>Badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych.</p> <p>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.</p>	Brak uwag.

W tabeli poniżej przedstawiono skale oceny skuteczności i jakości życia wykorzystane w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL włączonym do AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Skale wykorzystane do oceny punktów końcowych**

Skala	Definicja
DLQI	<p>CDLQI (<i>Childrens' Dermatology Life Quality Index</i>) jest zwalidowanym kwestionariuszem przeznaczonym do pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QOL) u dzieci w wieku <math>\geq 4</math> lat (Lewis-Jones 1995). Celem kwestionariusza jest zmierzenie, jak bardzo problem skórny pacjenta wpłynął na pacjenta w okresie ostatniego tygodnia.</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bardzo = 3</li> <li>• Całkiem sporo = 2</li> </ul>

Skala	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tylko trochę = 1</li> <li>• Wcale = 0</li> <li>• Pytanie bez odpowiedzi = 0</li> </ul> <p>Pytanie 7 ma dodatkową możliwą odpowiedź (uniemożliwione pójście do szkoły), której przypisuje się 3 punkty.</p> <p>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.</p> <p>Wynik można interpretować w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 pkt. - brak wpływu na jakość życia;</li> <li>• 2-6 pkt. - mały wpływ na jakość życia;</li> <li>• 7-12 pkt. - umiarkowany wpływ na jakość życia;</li> <li>• 13-18 pkt. - duży wpływ na jakość życia;</li> <li>• 19-30 pkt. - wyjątkowo duży wpływ na jakość życia (Olsen 2016).</li> </ul> <p>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).</p>
IDQOL	<p>IDQOL (<i>Infants' Dermatology Quality of Life Index</i>) jest zwalidowanym kwestionariuszem opracowanym w celu pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym &lt;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, poziomemu komfortu podczas ubierania lub rozbierania dziecka i problemów podczas kąpiel. Każde pytanie dotyczy wpływu w poprzednim tygodniu i jest oceniane w skali od 0 (minimalny wpływ) do 3 (maksymalny wpływ).</p> <p>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.</p>
DFI	<p>Wpływ na życie rodzinne został udokumentowany w rodzinach dzieci z bardzo ciężkim AZS. DFI (<i>Dermatitis Family Index</i>) 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.</p>
POEM	<p>POEM (<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>)</p> <p>Wersja POEM z wynikami zgłaszanymi w wyniku obserwacji (ang. <i>observation reported outcome</i>, ObsRO) została opracowana jednocześnie z wersją wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcome</i>, 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”.</p> <p>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, łuszczenie się, pęknięcie, 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.</p> <p>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).</p>
IGA	<p>IGA (<i>Investigator Global Assessment</i>) 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).</p>
EASI	<p>EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i>) 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”</p>

Skala	Definicja
	<p>(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%).</p> <p>W 2015 roku zaproponowano po raz pierwszy następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 - bez zmian,</li> <li>• 0,1–1,0 - prawie bez zmian,</li> <li>• 1,1–7,0 - łagodne nasilenie,</li> <li>• 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie,</li> <li>• 21,1–50,0 - duże nasilenie,</li> </ul> <p>50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie (Bożek 2016, Leshem 2015, Rullo 2008).</p>
BSA	<p>Powierzchnia ciała dotknięta AZS (<i>Body Surface Area Involvement of Atopic Dermatitis</i>) 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.</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), The Cochrane Library z datą odcięcia 13.09.2023 r. oraz Centre for Reviews and Dissemination. W przypadku wszystkich ww. baz wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 13.09.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposobie ich łączenia, wykorzystanych baz i czułości wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących AZS, dupilumabu z ograniczeniem do populacji pediatrycznej Uwzględniono jedynie badania z najwyższego poziomu (RCT, przeglądy systematyczne). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.02.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Wyniki odnalezionego badania LIBERTY AD PED-OLE spodziewane są 19 sierpnia 2026 r.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją LIBERTY AD PRESCHOOL part B, porównujące DUPI + BSC vs PLC + BSC u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry w wieku od 6 mies. do 6 r.ż. (Paller 2022).

Dodatkowo uwzględniono również raport EMA 66726/2023, w ramach którego przedstawiono dane fazy przedłużonej, dla której nie ukazały się dotąd publikacje pełnotekstowe.

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

Tabela 14. Skrókowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY AD PRESCHOOL part B</p> <p><i>Paller 2022</i></p> <p><i>Paller 2024a</i></p> <p><i>Paller 2024b</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Regeneron Pharmaceuticals</p> <p>Sanofi</p>	<p>W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie część B badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie wieloośrodkowe (31 ośrodków w tym Polska);</li> <li>prospektywne badanie III fazy,</li> <li>randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych,</li> <li>typ hipotezy: superiority,</li> <li>okres obserwacji: 16 tyg.,</li> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>DUPI: dupilumab w dawce 200/300 mg co 4 tyg. + miejscowe kortykosteroidy</li> <li>PLC: placebo + miejscowe kortykosteroidy</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent w wieku od <math>\geq 6</math> mies. do <math>&lt; 6</math> lat w czasie wizyty skringingowej;</li> <li>Diagnoza atopowego zapalenia skóry zgodnie z kryteriami konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii podczas wizyty skringingowej;</li> <li>Wynik IGA <math>\geq 3</math> podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej (ang. baseline visit);</li> <li>Wynik EASI <math>\geq 16</math> podczas badań przesiewowych i podczas wizyty początkowej;</li> <li>Wyjściowe najgorsze zadrapanie/świąd wg NRS (tygodniowy średni wynik) dla maksymalnej intensywności zadrapania/świądu 4 lub więcej</li> <li><math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała zajęta chorobowo podczas wizyt przesiewowych i podczas wizyty początkowej;</li> <li>Pacjenci z udokumentowaną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skringingową) niewłaściwej odpowiedzi na miejscowe leki przeciw AZS;</li> <li>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);</li> <li>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);</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze leczenie dupilumabem,</li> <li>Wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mGKS o małej sile działania,</li> <li>Leczenie miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 2 przed wizytą początkową;</li> <li>Zastosowanie leków immunosupresyjnych/immunomodulujących w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub jakiegokolwiek stan, który zdaniem badacza może wymagać takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia badanego.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math> 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)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia procentowa zmiana w skali EASI w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>procentowa zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (swędzenie zostało ocenione przez rodzica/opiekuna).</li> <li>odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50) w tyg. 16.;</li> <li>odsetek pacjentów z <math>\geq 90\%</math> poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90) w tyg. 16.;</li> <li>zmiana odsetka powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w tyg. 16. w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>procentowa zmiana w skali SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) w tyg. 16 w stosunku do wartości początkowych (subiektywna ocena świądu i bezsenności została odnotowana dla każdego objawu przez rodzica/opiekuna lub krewnego);</li> <li>średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• fototerapia w ramach leczenia AZS;</li> <li>• Leczenie crisaborolem w ciągu 2 przed wizytą początkową;</li> <li>• 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;</li> <li>• aktywna przewlekła lub ostra infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciwprzotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową;</li> <li>• Rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności lub wtórnego niedoboru odporności.;</li> <li>• Wyprysk jako część zespołu genodermatozy, takiego jak zespół Nethertona, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha itp.;</li> <li>• Obecność chorób towarzyszących skóry, które mogą zakłócać ocenę badania;</li> <li>• Historia nowotworów złośliwych przed wizytą początkową;</li> <li>• Zdiagnozowano aktywne infekcje pasożytnicze; podejrzenie lub wysokie ryzyko zakażenia pasożytami, chyba że ocena kliniczna i (w razie potrzeby) laboratoryjna wykluczyła aktywne zakażenie przed randomizacją;</li> <li>• Ciężkie choroby towarzyszące, które zdaniem badacza negatywnie wpłynęłyby na udział pacjenta w badaniu;</li> <li>• Masa ciała &lt;5 kg lub ≥30 kg.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (w tym postać ciężka): 162 (125)</u>            DUPI: 83 (63)            PLC : 79 (62)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świądu (świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna);</li> <li>• odsetek pacjentów z ≥ 4- punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna);</li> <li>• odsetek pacjentów z ≥ 3- punktową poprawą (redukcją) w skali NRS (tygodniowej średniej dziennego wyniku NRS najgorszego zadrapania/świędzenia; świąd został oceniony przez rodzica/opiekuna);</li> <li>• zmiana od punktu początkowego do tygodnia 16 w zakresie bólu skóry w skali NRS (ból skóry był oceniany przez rodzica/opiekuna);</li> <li>• 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);</li> <li>• 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 &lt;4 lat; wypełnia rodzic lub opiekun dziecka);</li> <li>• zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16. w kwestionariuszu DFI (wypełnia dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego AZS);</li> <li>• zmiana od wartości początkowej do tygodnia 16 w POEM (wg rodziców/opiekunów);</li> <li>• leczenie miejscowe AZS: odsetek dni bez miejscowych kortykosteroidów do tyg. 16 (od początku badania);</li> <li>• średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o niskiej sile działania w ciągu 16 tyg.;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba dni roboczych opuszczonych przez opiekuna do tygodnia 16 (od początku badania);</li> <li>• średnie dawka tygodniowa miejscowych kortykosteroidów o średniej i wysokiej sile działania w ciągu 16 tyg.</li> <li>• Trzeciorzędowe/dodatkové punkty końcowe:</li> <li>• zmiennymi farmakokinetycznymi były funkcjonalne stężenia dupilumabu zebrane w punktach czasowych pobierania próbek, jak określono w protokole;</li> <li>• biomarkery: grasica i chemokina regulowana aktywacją, całkowite IgE w surowicy.</li> <li>• Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa:</li> <li>• częstość występowania ciężkich (ang. serious) zdarzeń niepożądanych (ZN) w ciągu 16 tyg.;</li> <li>• częstość występowania infekcji skóry (z wyłączeniem zakażeń opryszczkowych) w ciągu 16 tyg.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 8 oraz 9 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badanie randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 4.2.2 AKL wnioskodawcy). Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LIBERTY AD PRESCHOOL part B	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko błędu systematycznego jako niskie we wszystkich domenach, zdaniem analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„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)”.

„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”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Należy mieć na uwadze, iż badanie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzono na populacji nie w pełni odpowiadającej warunkom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Różnice dotyczyły definicji kwalifikacji tj. w badaniu stopień ciężkości AZS określano w oparciu o skalę IGA, natomiast w ramach programu lekowego włączani będą pacjenci na podstawie skali EASI. Należy mieć jednak na uwadze, iż większość pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL, w ramach subpopulacji z ciężką postacią choroby (na podstawie IGA 4), charakteryzowała się oceną w skali EASI powyżej wartości 25 pkt:

- w grupie PLC EASI: 35,4 (SD: 12,0; zakres 12-72),
- w grupie DUPI EASI: 38,8 (SD: 13,7; zakres 18-72).

Poważnym ograniczeniem długoterminowej analizy bezpieczeństwa jest brak wskazania czasu obserwacji pacjentów, co uniemożliwia wiarygodną ocenę wyników.

Brak oceny skuteczności stosowania terapii ratunkowej, ze względu na wyłączenie z badania pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

„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)”.

Nie odnaleziono dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

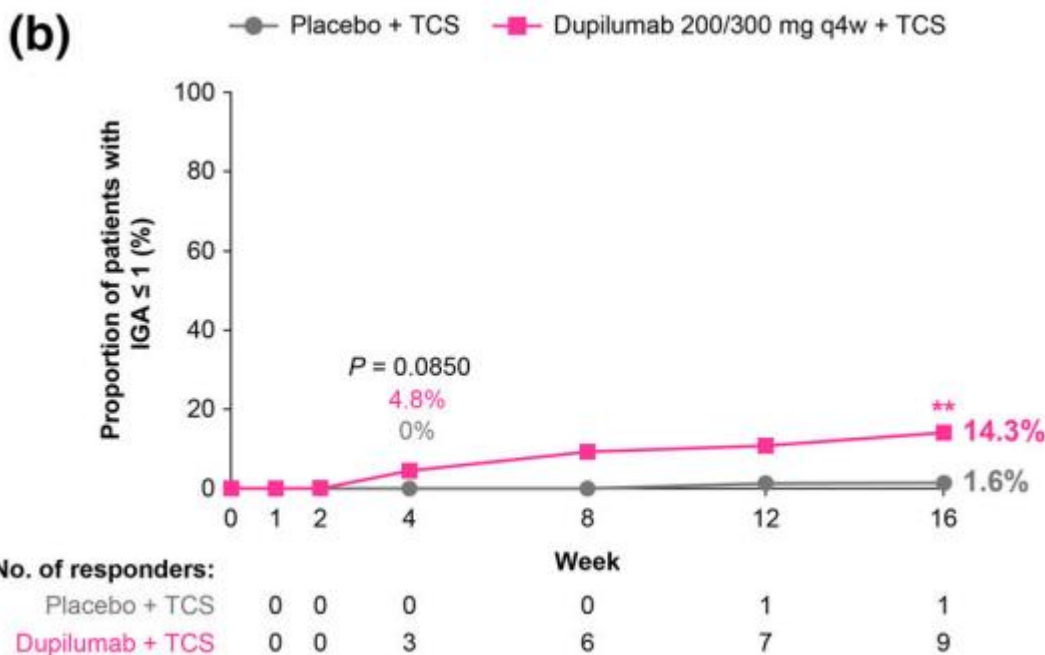
W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na umiarkowaną i ciężką oraz wyłącznie ciężką postać AZS. Mając na uwadze zapisy proponowanego programu lekowego, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie dla postaci ciężkiej (na podstawie publikacji Paller 2024a oraz Paller 2024b), które zostały także uwzględnione w uzupełnieniu analiz wnioskodawcy.

IGA

Odsetek pacjentów osiągających wynik 0-1 w skali IGA stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, w ramach którego odnotowano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC ( $p < 0,01$ ) w 16. tyg. obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz rycinie poniżej.

**Tabela 16. Analiza skuteczności – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik w skali IGA  $\leq 1$ , w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

Punkt końcowy	DUPI		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
	n/N	%	n/N	%			
IGA=0/1	9/63	14,3	1/62	1,6	10,17 (1,25; 82,87)	0,13 (0,03; 0,22)	8 (5; 29)



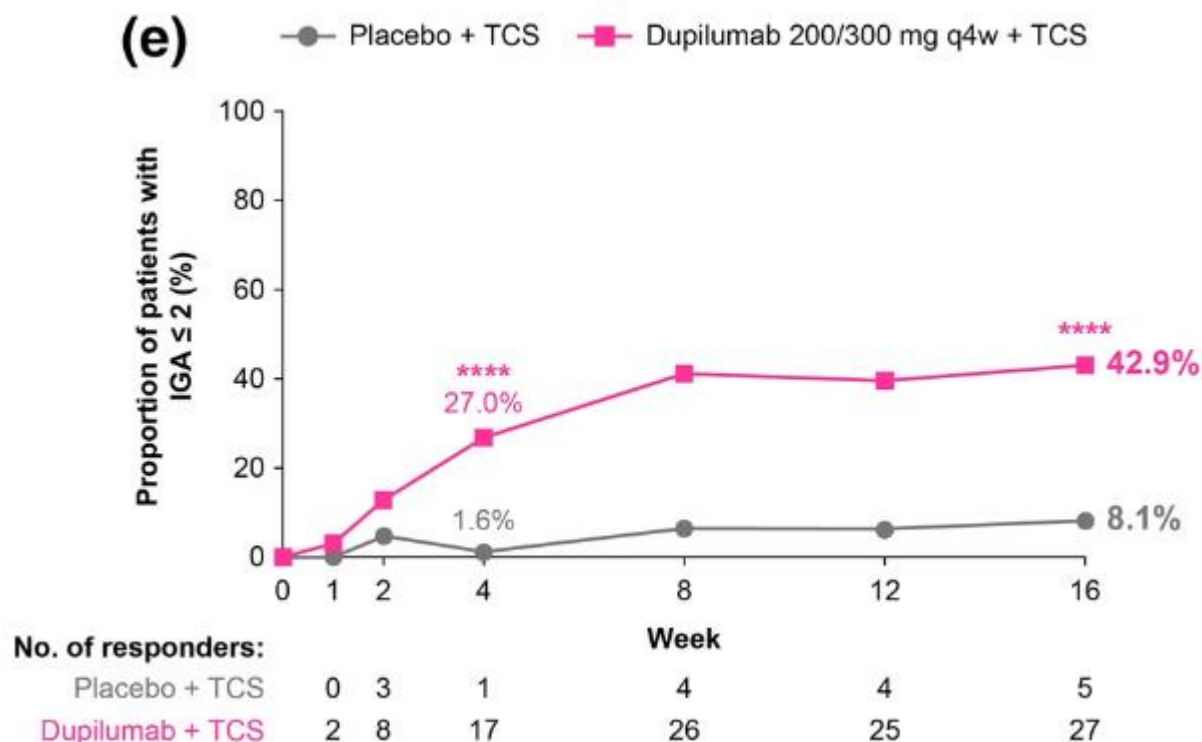
**Ryc. 1. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w skali IGA wynik  $\leq 1$  w 16 tygodniowym horyzoncie w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

\*\* $p < 0,01$ ;

Dodatkowo w badaniu oceniono także odsetek pacjentów, którzy osiągnęli IGA  $\leq 2$  (który odpowiada umiarkowanej postaci AZS), gdzie także obserwowano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC – odpowiednio 42,9% vs 81,% pacjentów OR= **8,55 (95%CI: 3,02; 24,23)**<sup>13</sup>.

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

<sup>13</sup> Oszacowanie analityków Agencji



Ryc. 2. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w skali IGA wynik  $\leq 2$  w 16 tygodniowym okresie obserwacji w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

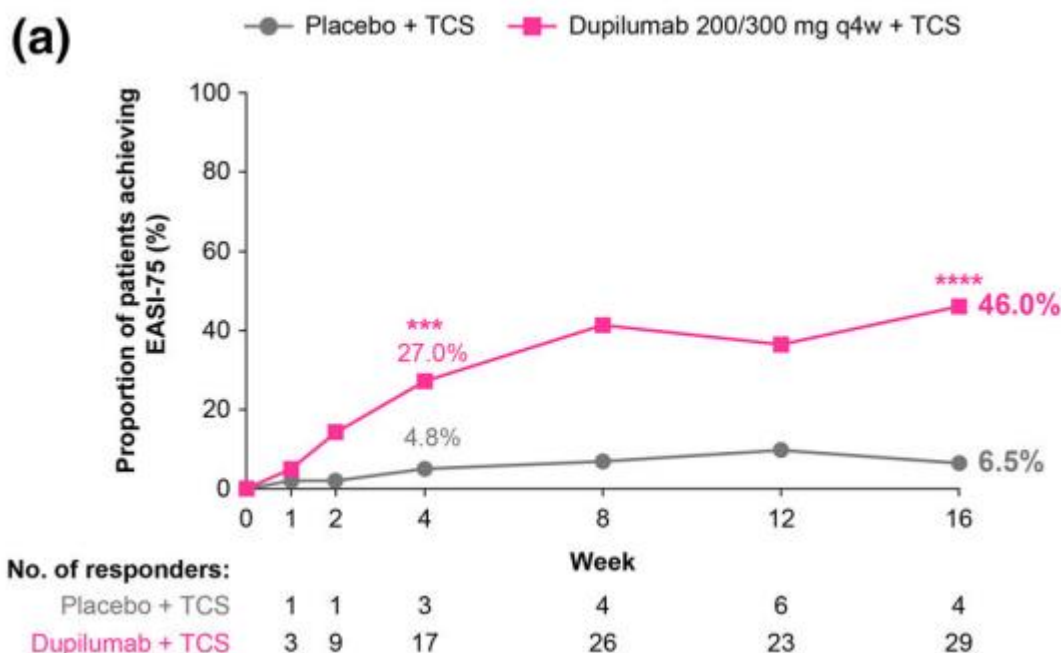
\*\*\*\* $p < 0,0001$

### EASI

Odsetek pacjentów osiągających 75% poprawę w skali EASI względem wartości początkowej stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, w ramach którego odnotowano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC ( $p < 0,0001$ ) w 16. tyg. obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz rycinie poniżej.

Tabela 17. Analiza skuteczności – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 75% poprawę w skali EASI, w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Punkt końcowy	DUPI		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
	n/N	%	n/N	%			
EASI-75	29/63	46,0	4/62	6,5	12,37 (4,00; 38,20)	0,40 (0,26; 0,53)	3 (2; 4)



Ryc. 3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 75% poprawę w skali EASI w 16 tygodniowym okresie obserwacji w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

\*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001

W ramach pozostałych ocenianych punktów końcowych w skali EASI również wykazano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC zarówno w zakresie osiągnięcia EASI-50, EASI-90, [redacted] jak i średniej zmiany procentowej wyniku w skali EASI względem początku badania (gdzie średnia zmiana przekroczyła 55%).

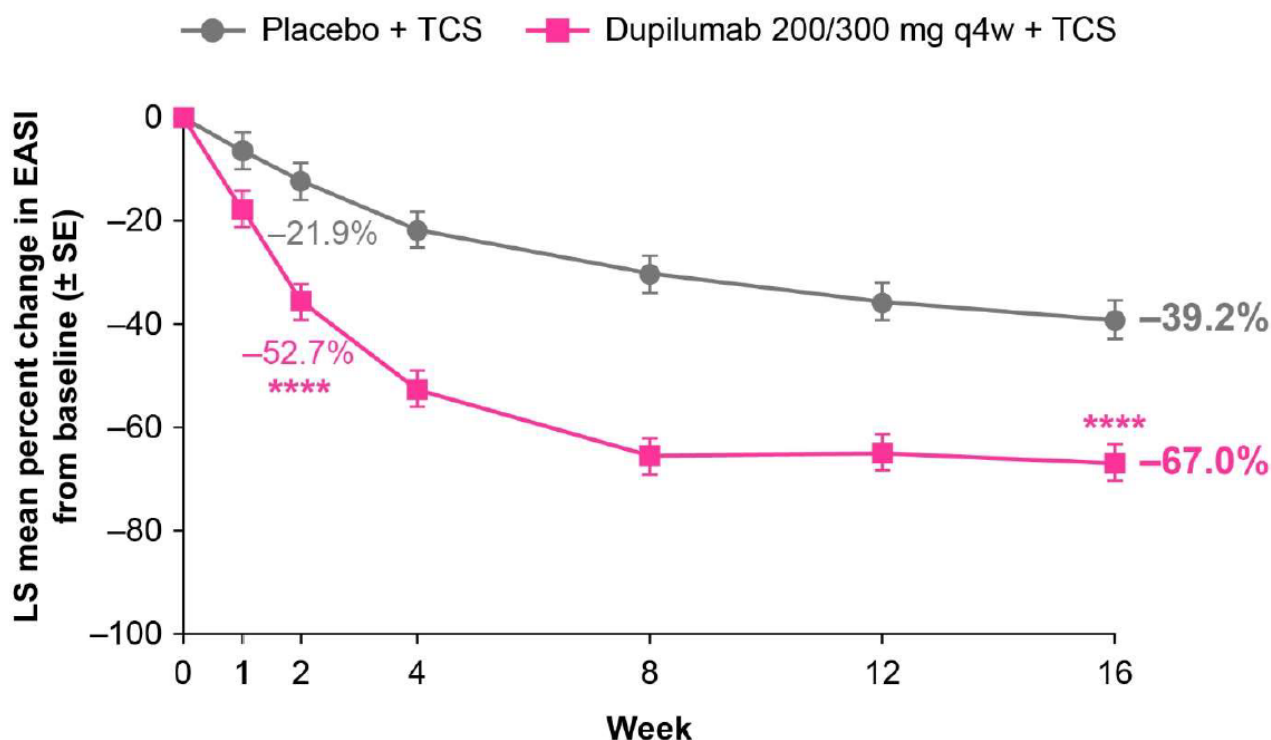
Tabela 18. Analiza skuteczności – pozostałe wyniki w skali EASI, w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Punkt końcowy	DUPI		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
	n/N	%	n/N	%			
EASI-50	38/63	60,3	12/62	19,2	6,33 (2,83; 14,20)	0,41 (0,25; 0,57)	3 (2; 4)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EASI-90	10/63	15,9	0/62	0,0	24,53 (1,40; 428,56)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 16)

Tabela 19. Analiza skuteczności – średnia zmiana procentowa w skali EASI względem wartości początkowej, w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Punkt końcowy	DUPI; N=63		PLC; N=62		MD (95%CI)	p
	%	SE	%	SE		
Średnia zmiana procentowa w skali EASI względem początku badania*	-67,0	3,5	-39,2	3,6	-27,8 (-37,4; -18,2)	<0,0001

\* przedstawiono na podstawie publikacji Paller 2024a – w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki na podstawie danych niepublikowanych (w AKL wnioskodawcy przedstawiono inne wartości, por. tab. 59 w rozdz. 5.2.2.5 AKL wnioskodawcy)



Ryc. 4. Średnia zmiana procentowa w skali EASI względem wartości początkowej, w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Powyższa rycina pochodzi z „Supplementary Material” do publikacji Paller 2024a, wyniki przedstawione na rycinie odpowiadają wynikom uwzględnionym w publikacji Paller 2024a, tj. uwzględniające wszystkich pacjentów z ciężką postacią AZS włączonych do badania LIBERTY AD PRESCHOOL.

\*\*\*\*p<0,0001

#### NRS

W ramach oceny świądu w skali NRS wykazano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC zarówno w zakresie poprawy wartości wyniku w skali, jak i w odniesieniu do jakości snu, bólu skóry, a także zmiany w odniesieniu do najgorszego zadrapania/świądu, w 16. tyg. obserwacji względem początku badania. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

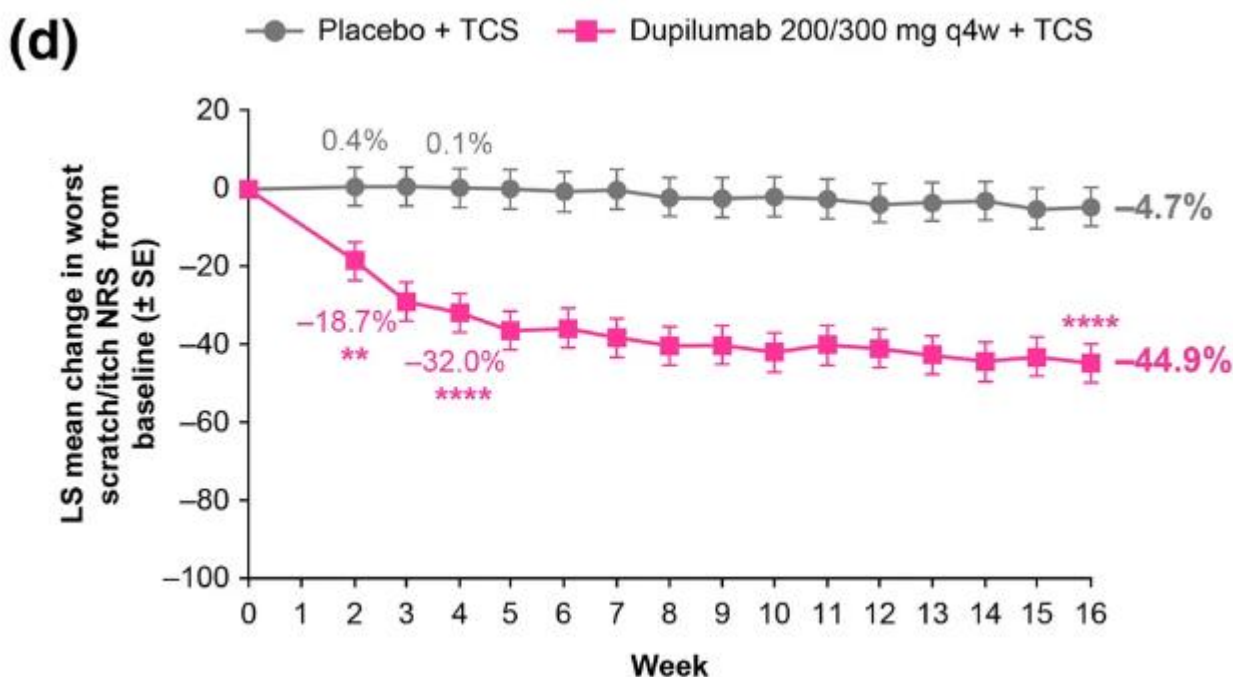
Tabela 20. Analiza skuteczności – poprawa w skali NRS w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Punkt końcowy	DUPI		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
	n/N	%	n/N	%			
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N (%)	27/63	42,9	5/62	6,5	8,55 (3,02; 24,23)	0,35 (0,21; 0,49)	3 (3; 5)
3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N (%)	29/63	46,0	6/62	9,7	7,96 (3,00; 21,15)	0,36 (0,22; 0,51)	3 (2; 5)

**Tabela 21. Analiza skuteczności – ocena w skali NRS w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

Punkt końcowy	DUPI; N=63		PLC; N=62		MD (95%CI)	p
	%	SE	%	SE		
średnia zmiana jakości snu pacjenta w stosunku do wartości początkowych	1,7	0,3	0,2	0,3	1,5 (0,8; 2,2)	p<0,0001
średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych	-3,4	0,3	-0,3	0,3	-3,1 (-3,9; -2,3)	p<0,0001
średnia zmiana w odniesieniu do bólu skóry pacjenta w stosunku do wartości początkowych	-41,8%	5,3	-0,5%	5,4	-42,3% (-57,2; -27,4)	p<0,0001

Również w zakresie średniej zmiany wartości w skali NRS wykazano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC, obserwowaną od 2 tygodnia badania (DUPI: -18,7% vs PLC: 0,04%; p<0,01), która utrzymywała się przez cały okres obserwacji – w 16 tyg. DUPI: -44,9% vs PLC: -4,7%; p<0,0001.



**Ryc. 5. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w skali IGA wynik  $\leq 2$  w 16 tygodniowym horyzoncie w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

\*\*p<0,01; \*\*\*\*p<0,0001

#### SCORAD, POEM, BSA

W ramach oceny zmiany w skalach SCORAD i POEM, a także w ramach odniesienia do średniej zmiany odsetka powierzchni ciała objętej zmianami, względem początku badania odnotowano istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę DUPI nad PLC.

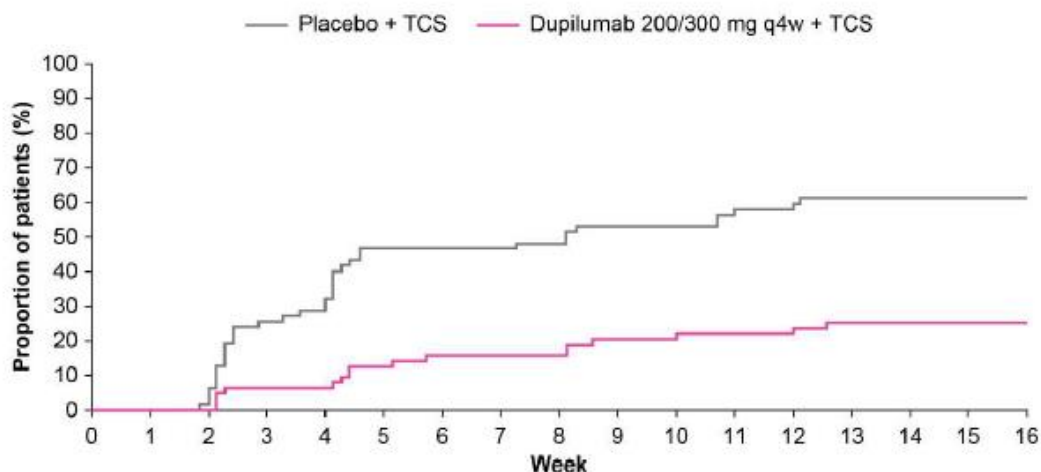
**Tabela 22. Analiza skuteczności – ocena w skalach SCORAD, POEM oraz zmiana BSA w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

Punkt końcowy	DUPI; N=63		PLC; N=62		MD (95%CI)	p
	%	SE	%	SE		
Średnia zmiana procentowa w skali SCORAD względem początku badania	-44,6	3,4	-11,1	3,5	-33,4% (-43,0; -23,9)za	<0,0001



Punkt końcowy	DUPI; N=63		PLC; N=62		MD (95%CI)	p
	%	SE	%	SE		
Średnia zmiana procentowa w skali POEM względem początku badania	-10,6	0,9	-2,5	1,0	-8,1 (-10,7; -5,5)	<0,0001
średnia zmiana odsetka BSA względem początku badania	-29,4	2,9	-7,6	3,0	<b>-21,8 (-30,0; -13,6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Dodatkowo autorzy publikacji Paller 2024 wskazali, iż wykorzystanie terapii ratunkowej (miejscowej i systemowej) w grupie DUPI było istotnie niższe niż w grupie PLC. W ramach terapii ratunkowej zastosowano głównie leczenie miejscowe, 1 pacjent z ramienia DUPI i 1 pacjent z ramienia PLC otrzymali systemowe kortykosteroidy.



Number of patients at risk:

Placebo + TCS	62	61	60	45	43	32	32	32	30	27	27	25	24	22	22	22	22
Dupilumab + TCS	63	63	63	59	59	55	53	53	53	50	50	49	49	47	47	47	47

Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego użycia terapii ratunkowej, od początku badania do 16 tygodnia obserwacji w badaniu Liberty AD PRESCHOOL w subpopulacji z ciężką postacią AZS: dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników, wskazano jedynie na występowanie istotnej statystycznie różnicy, na korzyść DUPI.

### Jakość życia

W ramach oceny jakości życia wykorzystano skale CDLQI i IDQOL, w celu oceny jakości życia pacjenta, oraz skalę DFI w celu oceny jakości życia opiekunów.

W przypadku oceny jakości życia pacjentów, odnotowano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC,

Tabela 23. Ocena jakości życia – [redacted] w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.

Punkt końcowy	DUPI		PLC		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
	n/N	%	n/N	%			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zarówno w skali CDLQI jak i IDQOL, odnotowano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości początkowych. Również w przypadku jakości życia opiekunów, odnotowano większą zmianę średniego wyniku w skali DFI w grupie DUPI w porównaniu do PLC (różnica istotna statystycznie). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Ocena jakości życia – zmiana w kwestionariuszach CDLQI oraz IDLQI w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS.**

Punkt końcowy	DUPI		PLC		MD [95%CI]	p
	wartość	SE	wartość	SE		
średnia zmiana w skali CDLQI w stosunku do wartości początkowych	-9,1	1,1	-2,6	1,2	<b>-6,6 [-9,7; -3,4]</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
średnia zmiana w skali IDQOL w stosunku do wartości początkowych	-9,1	1,3	-0,6	1,1	<b>-8,5 [-11,8; -5,1]</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
średnia zmiana jakości życia opiekuna w skali DFI DUPI: N=63; PLC: N=62	-9,1	0,8	-2,1	0,8	<b>-7,1 [-9,4; -4,8]</b>	<b>p&lt;0,0001</b>

**Długoterminowa ocena skuteczności**

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił długoterminową ocenę skuteczności na podstawie 2 badań:

- 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.

W przypadku badania LIBERTY AD PED-OLE, w którym populację badaną stanowili pacjenci pediatryczni, dostępne były wyniki dla subpopulacji w wieku od 6 miesięcy do 5 r.ż. Skuteczność dupilumabu w odniesieniu do odpowiedzi IGA i EASI oraz zmniejszenia zajętej chorobowo powierzchni ciała (BSA) potwierdzono w 2-letnim horyzoncie czasowym u dzieci w wieku od  $\geq 6$  miesięcy do  $< 6$  lat w podgrupie z ciężkim AZS.

Zgodnie z protokołem przerwano 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  $\geq 2$ , ponowne leczenie dupilumabem rozpoczynano w tym samym schemacie dawkowania, jaki chorzy otrzymywali poprzednio.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla 52 tyg. oraz 104 tyg. obserwacji, szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.

**Tabela 25. Długoterminowa ocena skuteczności u pacjentów z ciężkim AZS w badaniu R668-AD-1434 (N=180) – dzieci w wieku od  $\geq 6$  miesięcy do  $< 6$  lat**

Punkt końcowy	Początek OLE	Tydzień 52	Tydzień 104
IGA 0/1, n/N1 (%)	0/50	4/15 (26,7)	6/14 (42,9)
EASI-75 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	0/50	13/15 (86,7)	14/14 (100)
EASI-50 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	2/50 (4,0)	13/15 (86,7)	14/14 (100)
EASI-90 w odniesieniu do początku badania macierzystego, n/N1 (%)	0/50	7/15 (46,7)	10/14 (71,4)
Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w odniesieniu do początku badania macierzystego (SD)	-8,9 (21,85)	-84,7 (18,53)	-92,5 (5,80)

Punkt końcowy	Początek OLE	Tydzień 52	Tydzień 104
Mediana procentowej zmiany wyniku EASI w odniesieniu do początku badania macierzystego (Q1-Q3)	-6,0 (18,47)	-51,7 (21,51)	-56,8 (15,56)
Średnia procentowa zmiana zajętej BSA w odniesieniu do początku badania macierzystego (SD)	0/50	4/15 (26,7)	6/14 (42,9)

Zgodnie z protokołem przerwano 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  $\geq 2$ , ponowne leczenie dupilumabem rozpoczynano w tym samym schemacie dawkowania, jaki chorzy otrzymywali poprzednio.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dupilumabu na podst. badania LIBERTY AD PRESCHOOL (ciężka postać AZS): dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS w 16 tygodniowym okresie obserwacji.**

Punkt końcowy	DUPI, N=63		PLC; N=61		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
	n	%	n	%			
TEAE	42	66,7	45	73,8	0,71 (0,33; 1,54)	-0,07 (-0,23; 0,09)	nd
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	1	1,6	1	1,6	0,97 (0,06; 15,83)	-0,001 (-0,04; 0,04)	nd
ciężkie TEAE (ang. <i>serious</i> )	0	0,0	3	4,9	0,13 (0,01; 2,60)	-0,05 (-0,11; 0,01)	nd
poważne TEAE (ang. <i>severe</i> )	2	3,2	7	11,5	0,25 (0,05; 1,27)	-0,08 (-0,17; 0,01)	nd
TEAE związane z lekiem	8	12,7	5	8,2	1,63 (0,50; 5,29)	0,05 (-0,06; 0,15)	nd
TEAE zgłaszane u $\geq 3\%$ pacjentów występujące częściej w ramieniu DUPI							
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6	9,5	2	3,3	3,11 (0,60; 16,03)	0,06 (-0,02; 0,15)	nd
mięczak zakaźny	4	6,4	2	3,3	2,00 (0,35; 11,34)	0,03 (-0,04; 0,11)	nd
zapalenie spojówek	3	4,8	0	0,0	7,12 (0,36; 140,71)	0,05 (-0,01; 0,11)	nd
wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3	4,8	0	0,0	7,12 (0,36; 140,71)	0,05 (-0,01; 0,11)	nd

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między pacjentami stosującymi DUPI oraz PLC. Dodatkowo należy wskazać, iż w badaniu nie odnotowano zgonów.

#### Długoterminowa ocena bezpieczeństwa

W publikacji nie wskazano czasu trwania obserwacji w podgrupie chorych z ciężką postacią AZS w wieku od  $\geq 6$  miesięcy do  $< 6$  lat. Jedyną podaną informacją, była data odcięcia danych wyznaczona na 31 lipca 2021 r., która nie umożliwia jednak określenia czasu obserwacji pacjentów, w szczególności mając na uwadze różny czas włączania pacjentów do badania.

W podgrupie chorych z ciężkim AZS 33/50 (66,0%) miało w badaniu co najmniej 1 TEAE, 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%).

**Tabela 27. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa: TEAE w podgrupie chorych z ciężką postacią AZS w badaniu OLE – dzieci w wieku od  $\geq 6$  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	10 (20,0)
	umiarkowanymi	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	
Liczba pacjentów z ciężkimi TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania przyjmowania badanego leku, n (%)	0	

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

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

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.

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

Analizy Agencji w dniu 2 kwietnia 2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania dupilumabu.

##### **Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Dupixent** (ostatnia aktualizacja: 10.10.2023 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Dupixent, nie odnotowano bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) po leczeniu dupilumabem. Do często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenia spojówek, opryszczka jamy ustnej;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie).

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa DUPI względem PLC wykorzystał badanie RCT Liberty AD PRESCHOOL porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo DUPI+BSC vs PLC+BSC u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (w niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie dla postaci ciężkiej zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego).

Wyniki dotyczące skuteczności wskazały na istotną przewagę DUPI nad PLC w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym także w zakresie jakości życia, gdzie wykazano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC zarówno w zakresie jakości życia pacjentów, jak i ich opiekunów.

Ocena bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic między DUPI a PLC w 16 tygodniowym okresie obserwacji.

Oceny długoterminowe zawierające dane zawarte w raporcie EMA 66726/2023 z trwającego badania LIBERTY AD PED-OLE wskazują na utrzymywanie odpowiedzi na leczenie (w zakresie m.in. EASI-75, EASI-50, średniej procentowej zmiany wyniku EASI względem początku badania) w 2-letnim horyzoncie obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przedstawione dane są niedojrzałe – znaczna większość (ponad 90%) pacjentów badania wciąż jest uczestnikami badania, żaden z uczestników nie ukończył planowanego okresu obserwacji. Przedstawione w raporcie dane dla pacjentów, którzy ukończyli 52. oraz 104 tyg. obserwacji obejmują jedynie odpowiednio 15 i 14 pacjentów (tj. 30,0% oraz 28,0% włączonych do badania).

Do głównych ograniczeń analizy należy przede wszystkim krótki czas obserwacji (16 tyg.) w przypadku porównania z PLC. Brak jest wyników długoterminowych umożliwiających porównanie skuteczności z komparatorem, w tym oceny utrzymywania osiągniętej odpowiedzi na leczenie BSC w dłuższym horyzoncie obserwacji.

Poważnym ograniczeniem długoterminowej analizy bezpieczeństwa jest brak wskazania czasu obserwacji pacjentów, co uniemożliwia wiarygodną ocenę wyników.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat, stosujących miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

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

##### Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów). Ponadto wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań w ramach analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto

##### Dyskontowanie

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

##### Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich modelem Markowa, opracowanym w programie MS Excel.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną DUPI w porównaniu z BSC w populacji pacjentów

Dane wykorzystane w analizie podstawowej oraz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Analiza	Populacja	Punkt czasowy		
			Dupilumab	BSC
Podstawowa				
Wrażliwości**				

Tabela 29.

	Dupilumab	Leczenie standardowe



Tabela 30.

	Dupilumab	Terapia standardowa

**Uwzględnione koszty**

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Dupixent będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, . Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31. Koszty produktu leczniczego Dupixent

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
	300 mg/ampułko-strzykawka (2 ampułko-strzykawki)						
	200 mg/ampułko-strzykawka (2 ampułko-strzykawki)						
	300 mg/ampułko-strzykawka (2 ampułko-strzykawki)						
	200 mg/ampułko-strzykawka (2 ampułko-strzykawki)						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

**Tabela 32. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu (na podstawie rozdz. 7.6.1.10 AE wnioskodawcy)**

Koszt [PLN]	Perspektywa				Źródło/Komentarz
	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna		
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## Użyteczności stanów zdrowia



Tabela 33. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy (źródło: [redacted])

Analiza	Parametr	Dupilumab	BSC	Źródło
Podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Wariant [redacted]		Wariant [redacted]	
	DUPI + BSC	PLC+BSC	DUPI + BSC	PLC+BSC
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dupilumabu w skojarzeniu z BSC w miejsce BSC jest



### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>14</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa jest o [REDAKTOWANE]

**Tabela 35. Ceny progowe oszacowane w AE wnioskodawcy (szczegóły: Uzupelnienie analiz wnioskodawcy, s. 33-35)**

Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
200 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
300 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W związku z brakiem refundowanego komparatora, który zostanie zastąpiony przez terapię dupilumabem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Terapia produktem leczniczym Dupixent będzie stanowiła terapię dodaną do aktualnie refundowanego najlepszego leczenia wspomagającego (w tym do miejscowych glikokortykosteroidów). Ponadto, w randomizowanym badaniu klinicznym Liberty AD PRESCHOOL part B wykazano wyższość dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami względem placebo w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w populacji dzieci z ciężkim AZS w wieku 0,5-5 lat.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienia parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajdują się w rozdz. 7.9.2 oraz 7.9.3 AE wnioskodawcy.

#### 5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie [REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [REDAKTOWANE]

<sup>14</sup> 190 380 PLN

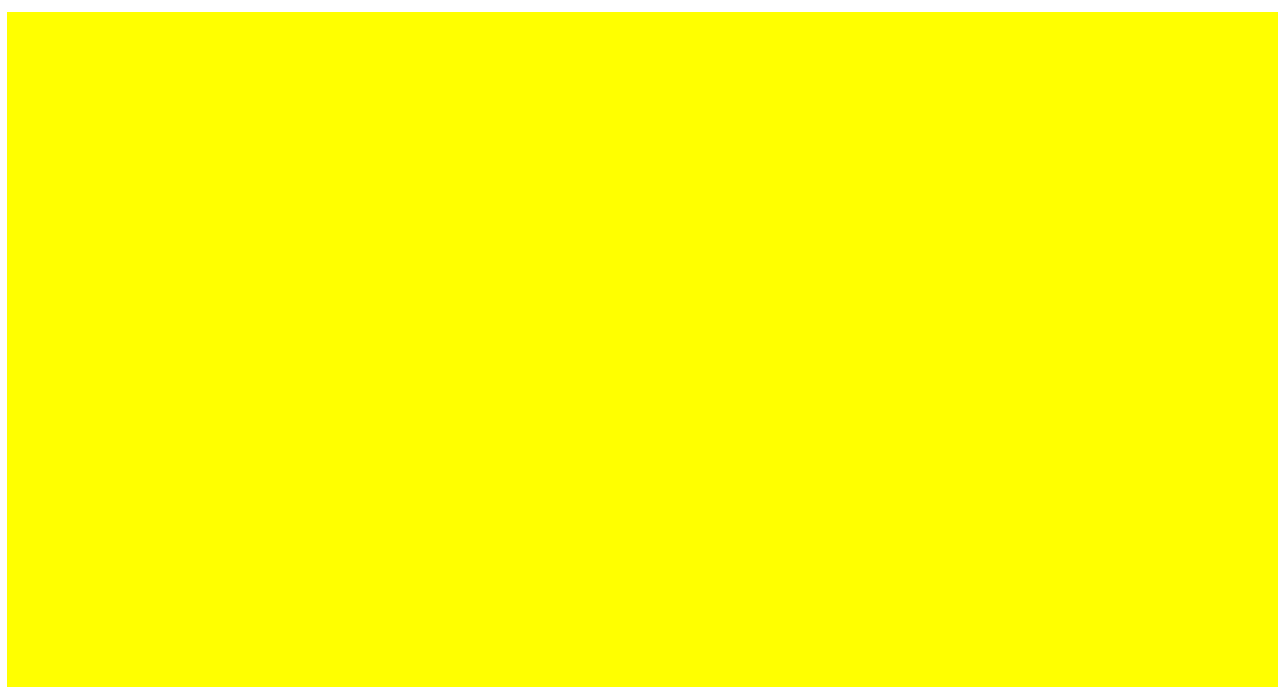
### 5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [redacted]

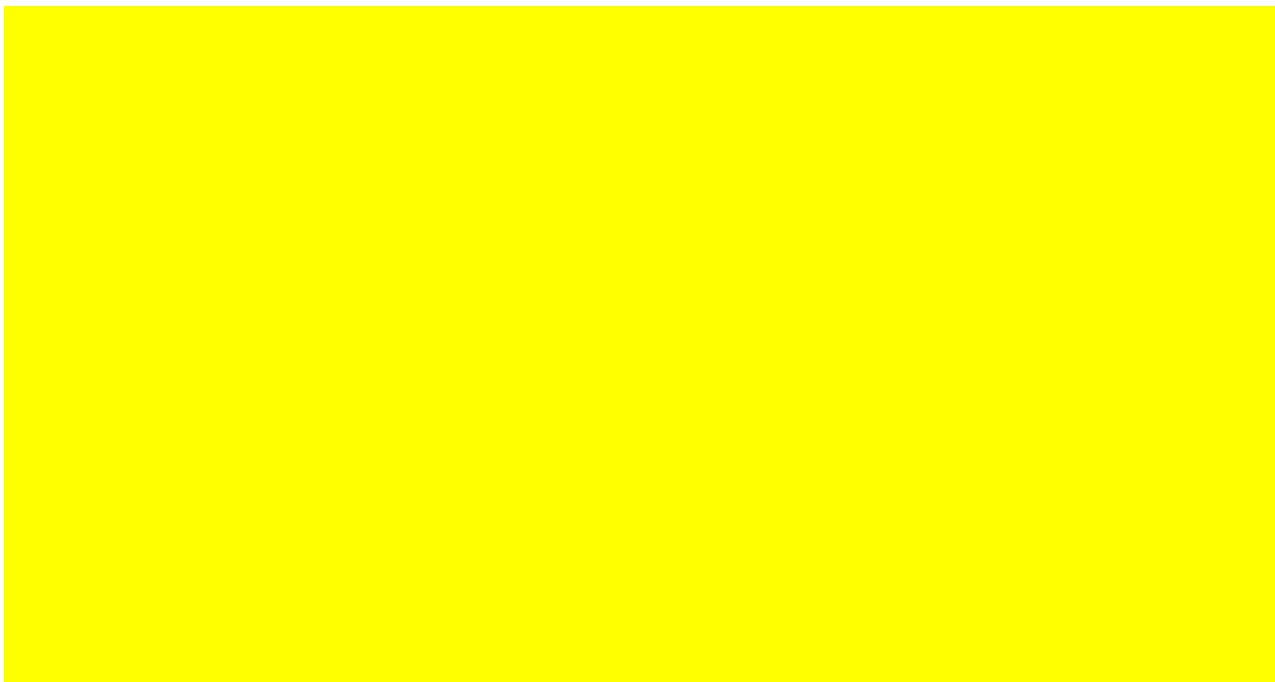
[redacted] Wyniki PSA zostały przedstawione na wykresach poniżej.



**Rycina 1.** Wyniki PSA: [redacted], perspektywa płatnika publicznego



**Rycina 2.** Krzywa akceptowalności: [redacted], perspektywa płatnika publicznego



**Rycina 3.** Wyniki PSA: [redacted], perspektywa płatnika publicznego



**Rycina 4.** Krzywa akceptowalności: [redacted], perspektywa płatnika publicznego

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W proponowanym programie lekowym ciężka postać AZS jest definiowana wg EASI $\geq$ 20, [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię stosowaną w skojarzeniu z BSC porównano z BSC. [redacted]
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT – przedstawiono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przedstawiono perspektywę społeczną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie przyjęto [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W ramach badania Liberty AD PRESCHOOL nie oceniono jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. [Redacted]
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną [Redacted] oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Komentarz Analityków Agencji

[Redacted]



[REDACTED]

Prof. Maciej Kupczyk wskazał, że: [REDACTED]

Prof. Witold Owczarek wskazał na [REDACTED]

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia dot. uwzględnionych kosztów (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

#### Komentarz Analityków Agencji

W perspektywie NFZ [REDACTED]

#### Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

<sup>15</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U\\_27\\_177\\_11072022\\_o\\_102\\_levocetirizini%20dihydrochloridum\\_off-label\\_cykl\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_27_177_11072022_o_102_levocetirizini%20dihydrochloridum_off-label_cykl_zacz_REOPTR.pdf) (data dostępu: 08.04.2024 r.)

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

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

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Do przeglądu ostatecznie włączono 13 publikacji (11 badań) dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria włączenia. Dane w odnalezionych badaniach klinicznych dotyczą jedynie populacji dorosłych chorych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie oraz nie uwzględniają specyficznie populacji wnioskowanej – nie były dedykowane chorym po leczeniu systemowym immunosupresją/ cyklosporyną oraz z nietolerancją/przeciwwskazaniami do tej terapii.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu w skojarzeniu z terapią miejscową (emolientami i/lub miejscowymi kortykosteroidami; w przypadku braku takich badań rozszerzono możliwość stosowania dupilumabu bez skojarzenia z terapią miejscową) w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (stosowania jedynie emolientów i/lub miejscowych kortykosteroidów). Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

#### Komentarz Agencji

W toku przeprowadzania weryfikacji odnaleziono rekomendację CADTH, dla szerszej niż oceniana populacji tj. leczenie pacjentów w wieku 6 miesięcy i do 12 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii stosowanych miejscowo lub gdy terapie te nie są wskazane. Ponadto, odpowiedź zdefiniowano jako EASI-75. Pomimo różnic należy zaznaczyć, że analiza ekonomiczna została przeprowadzona

. Z uwagi na wykorzystanie w znacznym stopniu danych dla populacji dorosłych w modelu oraz brak danych dla porównania DUPI + BSC vs BSC poza okres 16 tygodni CADTH wskazał, że wyniki ICUR są wysoce niepewne.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia związane z wykorzystaniem danych [REDACTED]. Nie odnaleziono alternatywnych źródeł informacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie dodatkowych oszacowań.

#### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Dupixent w skojarzeniu z BSC vs BSC w horyzoncie [REDACTED].

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla dupilumabu w skojarzeniu z BSC w miejsce BSC jest [REDACTED].

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, [REDACTED].

W celu odniesienia się do ww. niepewności wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie [REDACTED].

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na [REDACTED].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Dupixent® (dupilumabu, DUPI) 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.”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy społecznej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dzieci od 6 miesięcy do 5 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry.

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Dupixent. Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Dupixent w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0, Dupilumab w ocenianym wskazaniu. Przyjęto, że dupilumab będzie stosowany razem z BSC.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.3).**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	
A.	Populacja docelowa wskazana we wniosku tj. zgodna z kryteriami włączenia do PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B.	Udział w rynku produktu leczniczego DUPI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C.	Populacja nowych chorych, rozpoczynających leczenie DUPI	[redacted]	[redacted]	A.*B.
D.	Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obecnie, zgodnie z Uchwałą Rady NFZ Nr 24/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. liczba osób leczonych dupilumabem w trakcie pierwszego półrocza 2023 r. w ramach programu leczenia AZS wyniosła 606.

#### Dawkowanie

[redacted]

#### Koszty

W analizie w celu porównania kosztów dupilumabu dodanego do BSC vs BSC uwzględniono następujące koszty:

[redacted]

[redacted]

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdziale 7.6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Udziały w rynku

W analizie użyto [redacted]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na

o

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy wspólnej NFZ oraz pacjenta. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej wskazują na wydatków

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca liczebność populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany lek Dupixent oszacował na  Brak jest adekwatnych danych epidemiologicznych oraz NFZ pozwalających na wiarygodną ocenę liczebności populacji docelowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że DUPI [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii. Obecnie biologiczne leki systemowe nie są refundowane w ocenianej grupie wiekowej. Produkt leczniczy Dupixent (dupilumab) od listopada 2022 r. jest refundowany w populacji w wieku 6-12 lat z ciężką postacią AZS w ramach PL B.124, w 2022 r. odnotowano 7 pacjentów stosujących DUPI, natomiast w I poł. 2023 r. 77 pacjentów. Aktualne dane są niedojrzałe – nie nastąpiła stabilizacja udziałów rynku, zatem nie jest możliwe wnioskowanie co do wielkości populacji w nadchodzącym okresie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Oceniono wpływ: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Największym ograniczeniem jest niepewność populacji, w której stosowany będzie lek oraz określenie rzeczywistych udziałów leku.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AWB Wnioskodawcy, rozdz. 9)

#### **Komentarz Analityka Agencji**

Oszacowana liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wiąże się z istotną niepewnością – została oparta na [REDACTED] Mianowicie, aby określić liczebność wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]  
W analizie podstawowej przyjęto arbitralne założenie, [REDACTED]

W celu weryfikacji oszacowań Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję wskazali, że populacja objęta refundacją wyniesie od 100 pacjentów [REDACTED] do 250 pacjentów [REDACTED]

(szczegóły, rozdz. 3.3).

Dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej z uwagi na to, że kryteria kwalifikacji do PL wskazują m.in. na obecność czynnej ciężkiej postaci AZS oraz stwierdzenie czy pacjenci kwalifikują się do leczenia ogólnego, na podstawie danych NFZ nie jest możliwe określenie stopnia nasilenia choroby. W toku analizy uzyskano dane NFZ dot. liczebności hospitalizowanych pacjentów w ocenianej grupie wiekowej z uwagi na choroby skóry. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczebność pacjentów w wieku 0,5-5 lat z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry, u których sprawozdano hospitalizację w ramach JGP J38 i/lub J39 wyniosła 1 011 osób, zaś liczba pacjentów, u których sprawozdano P20 i/lub J39 i/lub J38 wyniosła 3 197. W latach 2014-2022 odnotowano stopniowy wzrost liczebności populacji z powyższymi kodami. Należy zaznaczyć, że nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry. Niemniej pacjenci, trafiający do szpitali klinicznych znajdują się najprawdopodobniej w stanie cięższym AZS niż osoby z populacji ogólnej. Zgodnie z opinią prof. Macieja Kupczyka wszystkie wymienione powyżej grupy JGP tj. P20, J39 oraz J39 mogą być sprawozdawane w przypadku leczenia ogólnego u pacjentów w wieku 0,5-5 lat z postacią ciężką AZS ( $EASI \geq 20$ ), natomiast w opinii prof. Witolda Owczarka najczęściej sprawozdawane są świadczenia z grupy J38 oraz J39. Powyższe dane wskazują na [REDACTED] niż założona w AWB.

#### **Komentarz Analityka Agencji**

Ograniczenia AE zostały wskazane w rozdz. 5.3.1 niniejszego opracowania.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przeprowadzona analiza wrażliwości obejmowała [REDAKTORZ] Uwzględniono następujące parametry:

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

[REDAKTORZ]

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – warianty skrajne względem liczebności populacji z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w [REDAKTORZ]

Parametr	[REDAKTORZ]				[REDAKTORZ]			
	I rok refundacji [mln PLN]	% zmiany	II rok refundacji [mln PLN]	% zmiany	I rok refundacji [mln PLN]	% zmiany	II rok refundacji [mln PLN]	% zmiany
<b>Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ</b>								
<b>Wariant minimalny i maksymalny – populacja całkowita</b>								
Analiza podstawowa	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]
Scenariusz minimalny	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]
Scenariusz maksymalny	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]
<b>Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej</b>								
<b>Wariant minimalny i maksymalny – populacja całkowita</b>								
Analiza podstawowa	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]
Scenariusz minimalny	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]
Scenariusz maksymalny	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]	[REDAKTORZ]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych wyniósł od [REDAKTORZ].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością. Obliczenia przedstawione u wnioskodawcy oparto o [REDACTED]

Jednak z uwagi na brak adekwatnych alternatywnych wiarygodnych danych i [REDACTED] analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent spowoduje [REDACTED].

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych wyniósł od [REDACTED].

Z perspektywy płatnika publicznego – [REDACTED]

względem scenariusza podstawowego.

Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie [REDACTED], gdzie koszty inkrementalne wyniosły:

[REDACTED] w I i II roku analizy,

[REDACTED] w I i II roku analizy.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność związana liczebnością populacji docelowej, która będzie stosować dupilumab. Oszacowania oparto [REDACTED]. Należy przy tym zaznaczyć, że liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest [REDACTED]

Dane epidemiologiczne oraz dane NFZ nie pozwalają zweryfikować oszacowań ekspertów. Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczebność pacjentów w wieku 0,5-5 lat z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry, u których sprawozdano hospitalizację w ramach JGP J38 i/lub J39 wyniosła 1 011 osób, zaś liczba pacjentów, u których sprawozdano P20 i/lub J39 i/lub J38 wyniosła 3 197. Nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry, niemniej pacjenci, trafiający do szpitali klinicznych znajdują się najprawdopodobniej w stanie cięższym AZS niż osoby z populacji ogólnej. Powyższe dane wskazują na potencjalnie [REDACTED] populację niż założona w AWB.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające, że



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperti nie zgłosili uwag do poszczególnych proponowanych zapisów programu lekowego PL B.124.

Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek zauważył w podpunkcie Inne uwagi, że “wymagane jest doprecyzowanie kryteriów włączenia (lekowych) w poszczególnych grupach wiekowych w programie. Aktualnie są mało precyzyjne i mogą być błędnie interpretowane.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) we wskazaniu ciężkie atopowe zapalenie skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.03.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych dupixent/dupilumab/atopic dermatitis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (NCPE 2023). NICE nie przeprowadził oceny dupilumabu w populacji dzieci z ciężkim AZS, ze względu na pozytywną ocenę leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS.

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2023 r., w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść dupilumabu względem komparatorów w przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, kwalifikujących się do leczenia systemowego i których obraz kliniczny jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego dorosłych. Natomiast, w przypadku populacji dzieci, u których obraz kliniczny nie jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego u dorosłych, dodatkowa korzyść nie została udowodniona. W opinii G-BA badanie LIBERTY AD PRESCHOOL nie pozwala na ocenę dodatkowej korzyści względem komparatorów z uwagi na krótki czas obserwacji, zatem posiłkowano się wynikami badania CHRONOS dla populacji dorosłych.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną, skuteczność kliniczną oraz wielkość efektu dupilumabu w zakresie zarówno pierwszorzędowych jak i drugorzędowych końcowych, wątpliwości budzi jednak krótki 16. tygodniowy okres badania LIBERTY AD PRESCHOOL. W rekomendacji CADTH jako warunki refundacji wskazano m.in. obniżenie ceny dupilumabu, w celu osiągnięcia efektywności-kosztowej oraz konieczność odniesienia się do niepewności dot. wielkości wpływu na budżet. Należy przy tym zaznaczyć, że oceniono wskazanie szersze niż obecnie rozpatrywane tj. leczenie pacjentów w wieku 6 miesięcy i do 12 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii stosowanych miejscowo lub gdy terapie te nie są wskazane. W rekomendacji negatywnej NCPE zalecono, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy zaproponowanej cenie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej Dupixent obejmujące wskazanie oceniane

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie pacjentów w wieku 6 miesięcy i do 12 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy terapie te nie są wskazane	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p><u>Warunki refundacji (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjent musi znajdować się pod opieką dermatologa, alergologa, immunologa klinicznego lub pediatry, który posiada wiedzę z zakresu leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</li> <li>- Nie należy stosować dupilumabu w połączeniu z fototerapią, lekami immunomodulującymi (m.in. leki biologiczne) lub inhibitorem JAK podczas leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS.</li> <li>- Obniżenie ceny dupilumabu. ICER dla porównania dupilumab + BSC vs BSC wynosi 130 945 \$. Wymagane byłoby obniżenie ceny dupilumabu o 54%, aby osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY.</li> <li>- Należy odnieść się do możliwości (ang. feasibility) refundacji dupilumabu. Dla zaproponowanej ceny dupilumabu oczekiwany wpływ na budżet wyniesie więcej niż 40 mln \$ rocznie w 1, 2 oraz 3 roku. Należy odnieść się do niepewności dotyczącej wysokości wydatków, biorąc pod uwagę rozbieżność pomiędzy oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego a oszacowaniami własnymi CADTH.</li> </ul>
G-BA 2023 (Niemcy)	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego	<p><u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów.</u></p> <p>a) Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, kwalifikujące się do leczenia systemowego i których obraz kliniczny jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego u dorosłych.</p> <p>Dowody wskazują na <b>niewymierną dodatkową korzyść</b> dupilumabu.</p> <p>Uzasadnienie – ocena ogólna (fragment)</p> <p>Badanie PRESCHOOL nie pozwala na ocenę dodatkowej korzyści, czas leczenia wynoszący 16 tygodni jest niewystarczający do oceny długoterminowego wpływu dupilumabu na przebieg przewlekłego stanu zapalnego AZS.</p> <p>Do oceny korzyści ze stosowania dupilumabu ww. populacji, w zakresie śmiertelności, zachorowalności, jakości życia i działań niepożądanych, wykorzystano wyniki badania CHRONOS dla grupy wiekowej od <math>\geq 18</math> do <math>&lt; 40</math> lat w porównaniu z placebo + GKS. Przeniesienie dowodów z populacji dorosłych na populację dzieci jest możliwe, ponieważ w badaniu CHRONOS nie zaobserwowano istotnej zmiany wielkości efektu ze względu na wiek, a w badaniu PRESCHOOL w 16. tygodniu wykazano spójne i duże efekty dla różnych punktów końcowych. Ze względu na ograniczenia dostępnych dowodów dodatkowa korzyść dupilumabu jest niewymierna.</p> <p>b) Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, kwalifikujące się do leczenia systemowego i których obraz kliniczny nie jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego u dorosłych.</p> <p><b>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</b></p> <p>Uzasadnienie (fragment)</p> <p>Dla ww. populacji przeniesienie wyników z badania CHRONOS nie jest możliwe.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2023 (Francja)</b>	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Korzyść kliniczna produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), jest znaczna w zarejestrowanym wskazaniu.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Umiarkowana (III)</p> <p>Uwzględniając :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wykazaną wyższość dupilumabu w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami, w badaniu III fazy o dobrej jakości metodologicznej, u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, ze znaczną i klinicznie istotną dodatkową wielkością efektu w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dwóch głównych punktów końcowych po 16 tygodniach leczenia: odsetek osób odpowiadających na leczenie z IGA = 0 lub 1 (27,7% vs 3,9%, <math>p &lt; 0,0001</math>) i odsetek osób odpowiadających na leczenie z EASI-75 (53,0% vs 10,7%, <math>p &lt; 0,0001</math>),</li> <li>• drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności odsetek odpowiedzi z EASI-90 (25,3% vs 2,8%; <math>p &lt; 0,0001</math>), odsetek pacjentów z <math>\geq 4</math> redukcją w skali NRS (48,1% vs 8,9%, <math>p &lt; 0,0001</math>), średnia zmiana w zakresie bólu skóry (VAS od 0 do 10: -3,9 vs -0,6, <math>p &lt; 0,0001</math>),</li> </ul> </li> <li>– wykazanie statystycznie istotnej i klinicznie istotnej poprawy jakości snu oraz jakości życia pacjentów i ich rodzin (ocenianej jako drugorzędowe punkty końcowe) w 16. tygodniu oraz podobne wyniki (eksploracyjne) zaobserwowane w podgrupie dzieci z ciężkim AZS (77% badanych) dla wszystkich punktów końcowych,</li> <li>– Skuteczność i bezpieczeństwo podobne do obserwowanych u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych,</li> <li>– Istotną potrzebę medyczną ze względu na brak zatwierdzonych alternatyw u dzieci wymagających leczenia systemowego,</li> </ul> <p>pomimo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– niepewności co do utrzymania skuteczności powyżej 16 tygodni i długoterminowego utrzymania profilu bezpieczeństwa,</li> <li>– niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 1 roku, z uwagi na niewielką reprezentację w badaniu (6 leczonych pacjentów),</li> </ul> <p>Komitet uważa, że Dupixent (dupilumab), 200 mg oraz 300 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w obecnej ścieżce leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do terapii systemowej.</p>
<b>NCPE 2023 (Irlandia)</b>	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego	<p><u>Ocena typu „Rapid Review”</u></p> <p>Nie zaleca się przeprowadzania pełnej analizy HTA. NCPE zaleca, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy proponowanej cenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji odnośnie decyzji HSE.</p>
<b>NICE 2024* (Anglia)</b>	Dzieci z ciężkim atopowym zapaleniem skóry	<p><u>Dupilumab nie kwalifikuje się do przeprowadzenia oceny HTA</u></p> <p>W związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS (TA534) NICE nie przeprowadzi oceny w populacji dzieci. NHS England and Improvement zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat, w przypadku spełnienia określonych warunków.</p>

\* Rok dostępu. Na stronie NICE nie przedstawiono daty podjętej decyzji.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Dupixent

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA\***

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Chorwacja				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				



Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Włochy				

\*Źródło: Dokumenty

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”, w którym miałyby być dostępny w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy – 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Wnioskowane są 2 prezentacje:

- Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435;
- Dupixent, Dupilumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp. -strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Objęcie leku obowiązywałoby w ramach istniejącej grupy limitowej 1230,0.

Lek Dupixent 4 krotnie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu AZS w różnych grupach wiekowych: w 2020 r. (dorośli), 2021 r. (młodzież 12-17 lat) oraz 2 razy w 2022 r. (RDTL oraz dzieci 6-11 lat), za każdym razem otrzymując pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

### Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą z intensywnym świądem, rozpoznawaną u dzieci i osób dorosłych. AZS pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie, wykazując okresy remisji i zaostrzeń. Główne objawy to świąd i suchość skóry, rumień, zmiany zapalne wypryskowe, a w fazie przewlekłej pogrubienie i złuszczenie naskórka. Zmiany najczęściej obserwuje się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych na skórze twarzy i szyi, ale też i całe ciało (erytrodermia). Podstawą leczenia i profilaktyki AZS jest przywracanie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą indywidualnie dobranych emolientów. Możliwe jest stosowanie miejscowo glikokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny oraz leczenia systemowego i fototerapii. U 40-80% dzieci choroba ustępuje przed 5 r.ż., natomiast u 20% utrzymuje się w wieku dorosłym. AZS wpływa na jakość życia dziecka i rodziny oraz codzienne funkcjonowanie w sferach: nauki, sport, aktywność społeczną i sen. AZS jest uważana za pierwszy etap marszu alergicznego, po której mogą wystąpić: astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek, a czasami alergia pokarmowa.

Chorobowość AZS w Europie szacuje się średnio na 15,1% dzieci w wieku 0,5-5 lat, natomiast odsetek pacjentów z ciężką postacią AZS wynosi 8,8%. Na podstawie tych danych można określić liczbę pacjentów w Polsce na prawie 26 tys. Z kolei z danych NFZ wynika, że w 2022 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem L20 wraz z podkodami (bez podziału na ciężkość choroby) wyniosła ponad 166 tys.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z BSC (m. in. emolienty, miejscowe GKS i inhibitory kalcyneuryny) w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci 0,5-5 lat wnioskodawca wybrał placebo w skojarzeniu z BSC. Dupilumab jest terapią typu add-on.

Według eksperta prof. Macieja Kupczyka, stosowane leki systemowe (takie jak GKS systemowe, cyklosporyna, kinazy Janusowe, czy też inne leki biologiczne) cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa lub nie są zarejestrowane w tej grupie wiekowej i stanowią ratunek dla proporcjonalnie małej liczby pacjentów.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania niektórych leków systemowych (np. cyklosporyna) u dzieci off-label.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki porównania dupilumab + mGKS vs placebo + mGKS, jedynie dla postaci ciężkiej u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 6 lat.

W 16 tyg. badania oceniano zmiany w zakresie skuteczności leczenia. w skalach: IGA, EASI, SCORAD, POEM, NRS oraz ocenę powierzchni ciała pokrytą zmianami chorobowymi (BSA). W ramach oceny jakości życia wykorzystano scale CDLQI oraz IDQOL w celu oceny jakości życia pacjentów oraz skalę DFI w celu oceny jakości życia opiekunów.

Wyniki skuteczności wskazały na istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych:

- odsetek pacjentów osiągających wynik 0-1 w skali IGA (co jest równoznaczne z brakiem zmian skórnych, bądź ledwo zauważalnymi zmianami związanych z AZS): OR=10,17 (95%CI: 1,25; 82,87),
- odsetek pacjentów osiągających 75% poprawę w skali EASI względem wartości początkowej: OR=12,37 (95%CI: 4,00; 38,20),

a także we wszystkich pozostałych ocenianych punktach końcowych dotyczących skuteczności, w tym m.in.:

- EASI-50 OR=6,33 (95%CI: 2,83; 14,20),
- EASI-90 OR=24,53 (95%CI: 1,40; 428,56),
- ≥4-pkt poprawa w skali NRS OR=8,55 (95%CI: 3,02; 24,23)

w tym także w zakresie jakości życia, gdzie wykazano istotną statystycznie przewagę DUPI nad PLC zarówno w zakresie jakości życia pacjentów (średnia zmiana w skali CDLQI w grupie DUPI: -9,1; PLC: -2,6; MD=-6,6 [95%CI: -9,7; -3,4]) jak i ich opiekunów (średnia zmiana jakości życia opiekuna w skali DFI w grupie DUPI: -9,1; PLC: -2,1; MD=-7,1 [95%CI: -9,4; -4,8]).

Oceny długoterminowe zawierające dane zawarte w raporcie EMA 66726/2023 z trwającego badania LIBERTY AD PED-OLE wskazują na utrzymywanie odpowiedzi na leczenie (w zakresie m.in. EASI-75, EASI-50, średniej procentowej zmiany wyniku EASI względem początku badania) w 2-letnim horyzoncie obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przedstawione dane są niedojrzałe – znaczna większość (ponad 90%) pacjentów badania wciąż jest uczestnikami badania, żaden z uczestników nie ukończył planowanego okresu obserwacji. Przedstawione w raporcie dane dla pacjentów, którzy ukończyli 52. oraz 104 tyg. obserwacji obejmują jedynie odpowiednio 15 i 14 pacjentów (tj. 30,0% oraz 28,0% włączonych do badania).

Do głównych ograniczeń analizy należy przede wszystkim krótki czas obserwacji (16 tyg.) w przypadku porównania z PLC. Brak jest wyników długoterminowych umożliwiających porównanie skuteczności z komparatorem, w tym oceny utrzymywania osiągniętej odpowiedzi na leczenie BSC w dłuższym horyzoncie obserwacji.

Należy mieć na uwadze, iż badanie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzono na populacji nie w pełni odpowiadającej warunkom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Różnice dotyczyły definicji kwalifikacji tj. w badaniu stopień ciężkości AZS określano w oparciu o skalę IGA, natomiast w ramach programu lekowego włączani będą pacjenci na podstawie skali EASI. Należy mieć jednak na uwadze, iż większość pacjentów w badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL, w ramach subpopulacji z ciężką postacią choroby (na podstawie IGA 4), charakteryzowała się oceną w skali EASI powyżej wartości 25 pkt:

- w grupie PLC EASI: 35,4 (SD: 12,0; zakres 12-72),
- w grupie DUPI EASI: 38,8 (SD: 13,7; zakres 18-72).

## Analiza bezpieczeństwa

W badaniu LIBERTY AD PRESCHOOL nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między pacjentami stosującymi DUPI oraz PLC (oceniało występowanie m.in. TEAE: OR=0,71 (95%CI: 0,33; 1,54), TEAE prowadzące do przerwania leczenia – OR=0,97 (95%CI: 0,06; 15,83), ciężkie TEAE (ang. serious) – OR=0,13 (95%CI: 0,01; 2,60), poważne TEAE (ang. severe) OR=0,25 (95%CI: 0,05; 1,27), TEAE związane z lekiem OR=1,63 (95%CI: 0,50; 5,29)). Dodatkowo należy wskazać, iż w badaniu nie odnotowano zgonów.

W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa w podgrupie chorych z ciężkim AZS 33/50 (66,0%) miało w badaniu co najmniej 1 TEAE, 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%).

Poważnym ograniczeniem długoterminowej analizy bezpieczeństwa jest brak wskazania czasu obserwacji pacjentów, co uniemożliwia wiarygodną ocenę wyników.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Dupixent w skojarzeniu z BSC vs BSC w horyzoncie

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla dupilumabu w skojarzeniu z BSC w miejsce BSC jest

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt,

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na

W związku z brakiem refundowanego komparatora, który zostanie zastąpiony przez terapię dupilumabem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Terapia produktem leczniczym Dupixent będzie stanowiła terapię dodaną do aktualnie refundowanego najlepszego leczenia wspomagającego (w tym do miejscowych glikokortykosteroidów). Ponadto, w randomizowanym badaniu klinicznym Liberty AD PRESCHOOL part B wykazano wyższość dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami względem placebo w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w populacji dzieci z ciężkim AZS w wieku 0,5-5 lat.

W perspektywie płatnika publicznego wartość progowa jest o

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] z perspektywy NFZ. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy w wariantcie podstawowym przewidywana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w I roku wyniesie [redacted], natomiast w II roku [redacted] natomiast [redacted]. Przedstawiono również wyliczenia z perspektywy wspólnej, które wskazują na [redacted] natomiast [redacted] w wariantcie bez RSS [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla dodatkowych wariantów. Zakres zmienności kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego wyniósł od [redacted].

Największy [redacted] wiąże się z przyjęciem [redacted]

[redacted] w I i II roku analizy oraz

[redacted] w I i II roku analizy.

Głównym ograniczeniem jest znacząca niepewność związana liczebnością populacji docelowej, która będzie stosować dupilumab w scenariuszu nowym. Oszacowania oparto [redacted]

[redacted] Należy przy tym zaznaczyć,

że liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest [REDACTED]

Dane epidemiologiczne oraz dane NFZ nie pozwalają zweryfikować oszacowań ekspertów, jednak dane dot. liczby pacjentów w wieku 0,5-5 lat z AZS, u których sprawozdano hospitalizacje w ramach JGP P20, J38 oraz J38 wskazują na potencjalnie [REDACTED] populację niż założona w AWB.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperti nie zgłosili uwag do poszczególnych proponowanych zmian zapisów programu lekowego B.124.

Jedynie prof. Witold Owczarek zaznaczył w formularzu, że "wymagane jest doprecyzowanie kryteriów włączenia (lekowych) w poszczególnych grupach wiekowych w programie. Aktualnie są mało precyzyjne i mogą być błędnie interpretowane."

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2023) oraz jedną rekomendację negatywną (NCPE 2023). NICE nie przeprowadził oceny dupilumabu w populacji dzieci z ciężkim AZS, ze względu na pozytywną ocenę leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS.

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2023 r., w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść dupilumabu względem komparatorów w przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, kwalifikujących się do leczenia systemowego i których obraz kliniczny jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego dorosłych. Natomiast, w przypadku populacji dzieci, u których obraz kliniczny nie jest wystarczająco podobny do obrazu klinicznego u dorosłych, dodatkowa korzyść nie została udowodniona. W opinii G-BA badanie LIBERTY AD PRESCHOOL nie pozwala na ocenę dodatkowej korzyści względem komparatorów z uwagi na krótki czas obserwacji, zatem posiłkowano się wynikami badania CHRONOS dla populacji dorosłych.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną, skuteczność kliniczną oraz wielkość efektu dupilumabu w zakresie zarówno pierwszorzędowych jak i drugorzędowych końcowych, wątpliwości budzi jednak krótki 16. tygodniowy okres badania LIBERTY AD PRESCHOOL. W rekomendacji CADTH jako warunki refundacji wskazano m.in. obniżenie ceny dupilumabu, w celu osiągnięcia efektywności-kosztowej oraz konieczność odniesienia się do niepewności dot. wielkości wpływu na budżet. Należy przy tym zaznaczyć, że oceniono wskazanie szersze niż obecnie rozpatrywane tj. leczenie pacjentów w wieku 6 miesięcy i do 12 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii stosowanych miejscowo lub gdy terapie te nie są wskazane. W rekomendacji negatywnej NCPE zalecono, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy zaproponowanej cenie.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Paller 2022 LIBERTY PRESCHOOL	AD	Paller, Amy S et al. "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</i> (London, England) vol. 400,10356 (2022): 908-919. doi:10.1016/S0140-6736(22)01539-2
Paller 2024a		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." <i>Advances in Therapy</i> (2024): 1-16. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-023-02753-1">https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-023-02753-1</a> (dostęp: 01.03.2024 r.).
Paller 2024b		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." <i>Pediatric Drugs</i> (2024): 1-11. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-023-00611-9">https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-023-00611-9</a> (dostęp: 01.03.2024 r.).

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAAI/ACAAI 2023	JTF	AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel 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." <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</i> vol. 132,3 (2024): 274-312. doi:10.1016/j.anai.2023.11.009, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108679/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108679/</a> (data dostępu 03.04.2024)
AWMF 2024		Werfel, Thomas et al. "S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment." <i>Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG</i> vol. 22,2 (2024): 307-320. doi:10.1111/ddg.15229, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161245/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161245/</a> (data dostępu 03.04.2024)
CADTH 2023		CADTH Reimbursement Recommendation Dupilumab (Dupixent). <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> October 2023 Volume 3 Issue 10 <a href="https://www.cadth.ca/dupilumab-5">https://www.cadth.ca/dupilumab-5</a> (data dostępu: 29.03.2024 r.)
EuroGuiDerm 2023		Wollenberg et al., EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA, Version 2.2, October 2023, <a href="https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-eczema">https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-eczema</a> (data dostępu 04.04.2024)
G-BA 2023		Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/932/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/932/</a> (data dostępu: 29.03.2024 r.)
HAS 2023		Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433401/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-de-l-enfant-age-de-6-mois-a-5-ans">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433401/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-de-l-enfant-age-de-6-mois-a-5-ans</a> (data dostępu: 29.03.2024 r.)
NCPE 2023		Dupilumab (Dupixent®) for severe atopic dermatitis in children aged 6 months to 6 years old. HTA ID: 23042 <a href="https://www.ncpe.ie/dupilumab-dupixent-hta-id-23042/">https://www.ncpe.ie/dupilumab-dupixent-hta-id-23042/</a> (data dostępu: 29.03.2024 r.)
NICE 2024		Dupilumab for children with severe atopic dermatitis [TS ID 10434] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta1103">https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta1103</a> (data dostępu: 29.03.2024 r.)
Nowicki 2019		Nowicki, Roman J et al. "Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods." <i>Postepy dermatologii i alergologii</i> vol. 37,2 (2020): 129-134. doi:10.5114/ada.2020.94829, <a href="https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/bitstream/handle/item/256533/spiewak_et_al_atopic_dermatitis_interdisciplinary_diagnostic_part_2_2019.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/bitstream/handle/item/256533/spiewak_et_al_atopic_dermatitis_interdisciplinary_diagnostic_part_2_2019.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a> (data dostępu 04.04.2024)

### Pozostałe publikacje

ChPL Dupixent	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu 04.04.2024)
ChPL Hydrocortisonum Aflofarm	<a href="http://chpl.com.pl/#detail=8609506!6086">http://chpl.com.pl/#detail=8609506!6086</a> (data dostępu 04.04.2024)
ChPL Elitason	<a href="http://chpl.com.pl/#detail=22126553!73428272">http://chpl.com.pl/#detail=22126553!73428272</a> (data dostępu 04.04.2024)
ChPL Equoral	<a href="http://chpl.com.pl/#detail=153946!73428297">http://chpl.com.pl/#detail=153946!73428297</a> (data dostępu 04.04.2024)
Raport EMA 66726/2023	European Medicinal Agency; Dupixent, Assessment report. EMA/66726/2023. 26 January 2023. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> (data dostępu 04.04.2024)

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, [REDACTED], Warszawa, 2023 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, [REDACTED], Warszawa, 2023 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, [REDACTED], Warszawa, 2023 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, [REDACTED], Warszawa, 2023 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Dupixent stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, [REDACTED] Warszawa, 2023 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Dupixent zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.8.2024.7.ML