



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 33/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu „Leczenie
chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci
w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją 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, w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą. Powinna być ona co najmniej na poziomie już obowiązujących decyzji refundacyjnych we wskazaniach dla innych populacji.

Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: doprecyzowanie zapisu:

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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.

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%).

Wyszukiwanie wytycznych 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 American Academy of Allergy Asthma & Immunology /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).

Dupilumab należy stosować jako terapię długoterminową. Należy stosować dupilumab u pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii systemowej oraz mają choroby współwystępujące: astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, świerzbiczkę guzkową lub eozynofilowe zapalenie przełyku. 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).

Dupilumab – zarejestrowany dla dzieci ≥ 6 miesięcy (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewność dowodów

na niekorzystne efekty terapii). W wieku 0,5-5 lat od 5 kg do poniżej 15 kg – 200 mg co 4 tygodnie, od 15 kg do poniżej 30 kg – 300 mg co 4 tygodnie, u części pacjentów wystąpi zapalenie spojówek (około 30% w praktyce rzeczywistej), z czego większość postaci będzie łagodna do umiarkowanej. Pacjenci ze współwystępującymi chorobami jak astma, alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz polipami w nosie lub eozynofilowym zapaleniem przetyku odniesie korzyści z terapii dupilumabem.

Dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej. Poproszono ekspertów o odpowiedź 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”. Natomiast prof. Witold Owczarek wskazał, że do leczenia ogólnego kwalifikuje się 1% lub mniej niż 1% pacjentów chorych na AZS w tym wieku.

Komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a więc, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego - emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Do BSC dupilumab jest dodawany, nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC.

Mechanizm działania: 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.

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 kalcyneuryny, 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.

Obecny 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 miałby 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.

Dowody naukowe

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że omawiany lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach są spójne z tymi wymienionymi w ChPL, co potwierdza dobrze znany i akceptowalny profil dupilumabu. W kontekście wykazanego w badaniu dobrego profilu

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

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

Problem ekonomiczny

Głównym ograniczeniem jest znacząca niepewność związana liczebnością populacji docelowej, która będzie stosować dupilumab w scenariuszu nowym.

Oszacowania

Należy przy tym zaznaczyć, że liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest

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 populację niż założona w AWB. Terapia wiąże się z wyższymi kosztami po stronie płatnika, dlatego istotne jest utrzymanie dotychczasowego RSS.

Główne argumenty decyzji:

- *istniejąca już refundacja w starszych grupach wiekowych;*
- *brak zamiennika dla tej populacji;*
- *skuteczność i bezpieczeństwo terapii.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.8.2024 »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« data ukończenia opracowania: 12.04.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. *Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*

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.