



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Ebglyss (lebrykizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z atopowym
zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.73.2024

Data ukończenia: 14.02.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Almirall 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Almirall Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AAAI	American Academy of Allergy Asthma & Immunology
ABR	Abrilumab
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
AZA	Azatiopryna
AZS	Atopowe Zapalenie Skóry
BAD	British Association of Dermatologists
BAR	barilumab
BSA	Powierzchnia ciała chorego
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CsA	Cyklosporyna A
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLQ/CDLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych/dzieci
DUP	Dupilumab
EASI	Wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku (ang. eczema area and severity index)
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GDG	Guidelines Development Group
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz ryzyka (hazard ratio)

HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGA	Globalna ocena badacza (investigator's global assessment)
IL	Interleukina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotny statystycznie
JAK	Kinazy Janusowe
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MD	Różnica średnich (mean difference)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (number needed to treat)
NRS-P	Numeryczna skala oceny świądu
NRS-SP	Numeryczna skala oceny bólu skóry
OR	Iloraz szans (odds ratio)
p	Prawdopodobieństwo testowe (p-value)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyk (risk difference)
RDI	Względna intensywność dawki
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SCORAD	Skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Leczenie standardowe
TCI	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
Technologia	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
TRA	trailumab
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UPA	upailumab
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	58
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	62
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	62

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	80
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	81
5.4.	Komentarz Agencji	81
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	84
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	85
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	92
6.4.	Komentarz Agencji	92
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	93
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	94
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	98
10.	Kluczowe informacje i wnioski	99
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
12.	Źródła.....	109
13.	Załączniki.....	111

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 03.11.2024 r.
PLR.4500.3052.2024.11.RBO
PLR.4500.3053.2024.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084,
 - Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091

▪ Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „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:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ - roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml
- ██████████ - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Almirall S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Hiszpania

Wnioskodawca

Almirall Sp. z o.o.
ul. Pileckiego 63
02-781 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.11.2024 r., znak PLR.4500.3052.2024.11.RBO i PLR4500.3053.2024.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 3.11.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084,
- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.12.2024 r., znak OT.423.1.73.2024.4.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.01.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- Uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leków Ebglyss (lebrikizumabum) – odpowiedź Wnioskodawcy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Ebglyss, lebrykizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084, Ebglyss, lebrykizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091
Kod ATC	D11AH10
Substancja czynna	Lebrykizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.
Dawkowanie	<p><i>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.</i></p> <p><i>Dawkowanie</i></p> <p><i>Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0 jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie, do tygodnia 16. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24.</i></p> <p><i>Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie.</i></p> <p><i>Lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (ang. topical corticosteroids - TCS) lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. topical calcineurin inhibitors - TCI), ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne.</i></p> <p><i>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Następnie należy wznowić podawanie produktu leczniczego zgodnie z zaplanowanym terminem.</i></p>
Droga podania	<p>Podskórne.</p> <p><i>Lebrykizumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem 5 cm wokół pępka. Jeśli wstrzyknięcie zostanie wykonane przez inną osobę, można również użyć ramienia.</i></p> <p><i>W przypadku początkowej dawki 500 mg należy kolejno podawać dwa wstrzyknięcia 250 mg w różne miejsca.</i></p> <p><i>Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym wstrzyknięciu. Lebrykizumabu nie należy wstrzykiwać w skórę, która jest tkliwa, uszkodzona lub na której znajdują się siniaki lub blizny.</i></p> <p><i>Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie lebrykizumab lub opiekun pacjenta może podawać lebrykizumab, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Przed użyciem lebrykizumabu należy przeprowadzić odpowiednie szkolenie dla pacjentów i (lub) opiekunów.</i></p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Lebrykizumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin (IgG4), które wiąże się z wysokim powinowactwem do interleukiny (IL)-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4Rα) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13Rα1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13. Oczekuje się, że hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku chorób, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby. Lebrykizumab nie zapobiega wiązaniu IL-13 z receptorem alfa 2 IL-13 (IL-13Rα2 lub receptorem wabikowym), co pozwala na internalizację IL-13 w komórce.</i></p>

Źródło: ChPL Ebglyss

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1765/001 (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) EU/1/23/1765/007 (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ebglyss jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem
Informacje dodatkowe	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta (▼)

Źródło: ChPL Ebglyss

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ebglyss nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	– roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091 – roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.
Kryteria kwalifikacji	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wieku a) (...) albo b) wiek 12 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii (...) albo <i>lebrykizumabem</i> ,

	<p>c) (...)</p> <p>2) umiarkowana albo ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI\geq16) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej, <p>b) u osób w wieku 18 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie leczenia <i>cyklosporyną</i>, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania <i>cyklosporyny</i>, które uniemożliwiają jej zastosowanie, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia <i>cyklosporyną</i>; <p>3) 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;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym;</p> <p>7) (...)</p> <p>8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <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 (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.</p> <p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta. Miernikiem nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie jest spełnienie łącznie wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) niez uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI), oraz b) niez uzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI/CDLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji, oraz c) (...); <p>2. (...)</p> <p>3. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>5. wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7. 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>

	8. ciąża lub laktacja.
Dawkowanie leku w programie	<p>1. Dawkowanie</p> <p>(...)</p> <p>6) <i>lebrykizumab</i> maksymalna dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg zarówno w tygodniu 0. jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie, do tygodnia 16.</p> <p>Stan niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>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 – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>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.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki w ośrodku prowadzącym terapię atopowego zapalenia skóry danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>
Ponowne włączenie do programu	<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 włączania do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) badania biochemiczne:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenie 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>f) (...);</p> <p>3) (...);</p> <p>4) badanie ogólne moczu;</p> <p>5) RTG klatki piersiowej z opisem, maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>6) EKG z opisem (pacjenci w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>7) (...);</p> <p>8) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>9) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;</p> <p>10) ocena jakości życia wg DLQI u osób ≥ 18 r.ż., a u osób od 6 do 18 r.ż. skalą CDLQI;</p> <p>11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania po 16 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania, a następnie co 3 miesiące (+/- 14 dni):</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) badania biochemiczne:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p>

	<p>b) oznaczenie stężenie 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>f) (...)</p> <p>3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>4) ocena skuteczności zastosowanej terapii:</p> <p>a) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI,</p> <p>b) ocena jakości życia wg DLQI u osób ≥ 18 r.ż., a u osób od 6 do 18 r.ż. skalą CDLQI.</p> <p>2.2. Monitorowania skuteczności leczenia dokonuje się:</p> <p>1) po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,</p> <p>2) po 26 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,</p> <p>3) nie rzadziej niż co 6 miesięcy w przypadku leczenia pacjenta w programie lekowym powyżej 26 tygodni.</p> <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.</p> <p>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>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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;</p> <p>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.</p>

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane produktu leczniczego Ebglyss obejmuje leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, poza brakiem uwzględnienia w zapisach PL ograniczenia wskazanego w ChPL obejmującego pacjentów o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg. Wskazanie wnioskowane zostało natomiast dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ebglyss będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Ebglyss ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA Dupixent (OT.4231.19.2022)

Klasyfikacja wg ICD-10:

- L20.0 - Świerzbiczka skazowa Besniera;
- L20.8 - Inne atopowe zapalenia skóry;
- L20.9 - Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone;

Obraz kliniczny

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).

Źródło: AWA Dupixent (OT.423.1.8.2024)

Epidemiologia

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

Atopowe zapalenie skóry może towarzyszyć innym zależnym od IgE chorobom atopowym, takim jak: astma oskrzelowa (20-35%), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych (34%) i nieżyt spojówek czy alergia pokarmowa (15%). Zauważalna jest określona sekwencja występowania schorzeń atopowych, co zostało zdefiniowane jako marsz alergiczny.

Źródło: AWA Dupixent (OT.4231.19.2022)

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 alergia pokarmowa (15%).

Źródło: AWA Dupixent (OT.423.1.8.2024)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: L20 w wieku poniżej 18 lat w latach 2019-2023 wahała się od 262 tys. do 306 tys., natomiast w wieku powyżej 18 lat liczba pacjentów wahała się od 158 tys. do 191 tys.

Zgodnie z danym NFZ w ramach PL B.124 w 2024 r. (pierwsza połowa) leczonych było ogółem (co najmniej jedną z subst. czynnych) 1 573 pacjentów, w tym 560 pacjentów <18 r.ż. i 1 020 pacjentów >18 r.ż.

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 też określić stopnia nasilenia choroby.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20) w okresie 2019 r. – I poł. 2024 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne identyfikatory)		2019	2020	2021	2022	2023	I poł 2024*	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L20 wraz z podkodami	< 18 lat	305 570	261 529	281 779	297 136	303 659	211 752	
	≥ 18 lat	190 617	157 841	162 519	159 332	167 055	104 983	
	Ogółem	495 540	418 855	443 664	455 761	469 885	316 477	
U których sprawozdano zastosowanie substancji czynnej w ramach PL B.124	Dupilumabum - sc - podskórnie - 1 mg	< 18 lat	-	-	-	18	326	469
		≥ 18 lat	-	-	-	310	633	706
		Ogółem	-	-	-	328	942	1 170
	Upadacitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	-	-	-	4	72	84
		≥ 18 lat	-	-	-	12	165	221
		Ogółem	-	-	-	16	228	304
	Tralokinumabum - sc - podskórnie - 1 mg	< 18 lat	-	-	-	-	-	16
		≥ 18 lat	-	-	-	-	2	62
		Ogółem	-	-	-	-	2	77
	Baricitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	-	-	-	-	-	-
		≥ 18 lat	-	-	-	2	43	43
		Ogółem	-	-	-	2	43	43
	Abrocitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	-	-	-	-	-	-
		≥ 18 lat	-	-	-	-	3	26
		Ogółem	-	-	-	-	3	28
	Co najmniej jednej z ww. wymienionych	< 18 lat	-	-	-	22	385	560
		≥ 18 lat	-	-	-	318	791	1 020
		Ogółem	-	-	-	340	1 150	1 573

* pierwsze półrocze 2024 r. tj.: od 01.01 do 30.06.2024 r.

Zgodnie z danymi NFZ łączne koszty PL B.124 wyniosły 30,57 mln PLN w 2023 r. i 23,73 mln PLN w pierwszej połowie 2024 r. Szczegóły dotyczące kwot refundacji poszczególnych substancji w ramach PL B.124 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6 Kwota refundacji (wartość rozliczona) substancji czynnych dostępnych w PL B.124 w okresie 2022 r. – I poł. 2024 r. (źródło: baza SWIAD)

Kwota refundacji [mln PLN] (wartość rozliczona)		2022	2023	I poł 2024*
Dupilumabum - sc - podskórnie - 1 mg	< 18 lat	0,08	5,94	6,17
	≥ 18 lat	6,49	20,67	12,81
	Ogółem	6,57	26,61	18,99
Upadacitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	0,01	0,87	0,89
	≥ 18 lat	0,04	2,61	2,61
	Ogółem	0,05	3,47	3,50

Kwota refundacji [mln PLN] (wartość rozliczona)		2022	2023	I poł 2024*
Tralokinumabum - sc - podskórnie - 1 mg	< 18 lat	-	-	0,15
	≥ 18 lat	-	0,01	0,47
	Ogółem	-	0,01	0,62
Baricitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	-	-	-
	≥ 18 lat	0,01	0,47	0,39
	Ogółem	0,01	0,47	0,39
Abrocitinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	< 18 lat	-	-	-
	≥ 18 lat	-	0,01	0,23
	Ogółem	-	0,01	0,23
Łącznie	< 18 lat	0,09	6,81	7,22
	≥ 18 lat	6,54	23,76	16,51
	Ogółem	6,63	30,57	23,73

* pierwsze półrocze 2024 r. tj.: od 01.01 do 30.06.2024 r.

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano jedną opinię ekspercką od: prof. dr hab. n. med. Witolda Damiana Owczarka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Przedstawiono także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazane przez pana Huberta Godziątkowskiego – Prezesa Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA).

Według oszacowań eksperta obecna liczba chorych w Polsce obejmuje ok. 750 dzieci i ok. 2 500 dorosłych, z czego ok. **488** chorych stosowałoby lek Ebglyss w ramach programu „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Szczegóły przedstawione w opinii eksperckiej znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii eksperckiej

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek				
Dzieci				
Dzieci z AZS w wieku pomiędzy 12. a 18. r.ż. z wynikiem EASI ≥ 16 i <20	ok. 350	ok. 150	30%	Szacunki własne AWA Rinvoq 2022.
Dzieci z AZS w wieku pomiędzy 12. a 18. r.ż. z wynikiem EASI ≥ 20	ok. 400	200	15%	Szacunki własne na podstawie danych z programu lekowego B.124.
Dzieci z AZS w wieku pomiędzy 12. a 18. r.ż. kwalifikujące się do leczenia lebrikizumabem spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	ok. 750	ok. 350	15%	Szacunki własne na podstawie danych z programu lekowego B.124.
Dorośli				
Dorośli ≥ 18. r.ż. z AZS z wynikiem EASI ≥16 i <20	ok. 1000	ok. 400	20%	Szacunki własne AWA Rinvoq 2022.
Dorośli ≥ 18. r.ż. z AZS z wynikiem EASI ≥ 20	ok. 1500	ok. 600	15%	Szacunki własne na podstawie danych z programu lekowego B.124.

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli z AZS kwalifikujący się do leczenia lebrikizumabem spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	ok. 2500	ok. 700	15%	Szacunki własne na podstawie danych z programu lekowego B.124.

Zgodnie z otrzymaną opinią organizacji pacjenckiej, pana Huberta Godziątkowskiego – Prezesa Zarządu Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA), liczba chorych z AZS kwalifikujących się do leczenia lebrikizumabem w ramach programu lekowego wynosi max. 1 500 pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii organizacji pacjenckiej

Populacja	Hubert Godziątkowski – Prezes PTCA	
	Liczebność populacji w Polsce	Źródło
Dzieci z AZS między 12. a 18. r.ż. kwalifikujące się do leczenia lebrikizumabem spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	max. 500 pacjentów	Szacunki własne organizacji
Dorośli ≥ 18 z AZS kwalifikujący się do leczenia lebrikizumabem spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	max. 1000 pacjentów	Szacunki własne organizacji

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.02.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Przeszukano następujące strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

- 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/>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Lek Ebglyss został dopuszczony do obrotu w Europie pod koniec listopada 2023 r. (w Stanach Zjednoczonych we wrześniu 2024 r.), z tego względu wyszukiwanie wytycznych ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2023-2025. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry: wytyczne europejskie EuroGuiDerm 2023, amerykańskie AAAAI/ACAAI JTF 2023 oraz AAD 2023.

Wytyczne amerykańskie AAAAI/ACAAI JTF 2023 wskazują, że dowody dotyczące stosowania dupilumabu są silniejsze niż dowody dotyczące leków ukierunkowanych wyłącznie na IL-13, takich jak tralokinumab lub lebrykizumab. Dupilimumab i tralokinumab są zalecane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, w przypadku występowania oporności na leczenie, nietolerancji lub gdy pacjenci nie mogą stosować terapii miejscowej (o średniej sile działania w przypadku tralokinumabu, średniej do wysokiej sile działania w przypadku

dupilimumabu). Dupilimumab jest zalecany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, tralokinumab u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Nie sformułowano zaleceń dla lebrykizumabu.

Ponadto wytyczne AAAAI/ACAAI JTF 2023 przywołują lebrykizumab w kontekście możliwego wystąpienia zapalenia spojówek, jako powikłania związanego ze stosowaniem tej terapii (a także ze stosowaniem dupilimumabu lub tralokinumabu). W wytycznych wskazano potrzebę ich aktualizacji w miarę ukazywania się nowych dowodów, w tym potrzebę przyszłej formalnej oceny zastosowania lebrykizumabu w leczeniu AZS.

Według wytycznych amerykańskich AAD 2023 w przypadku większości dorosłych pacjentów z AZS emolienty i środki stosowane miejscowo są wystarczające do zapewnienia kontroli choroby. Natomiast u osób z cięższą lub bardziej rozległą postacią AZS, ze znacznie upośledzoną jakością życia, a także tych z AZS opornym na leczenie miejscowe, można rozważyć stosowanie fototerapii lub leczenia systemowego w celu zwiększenia kontroli choroby i poprawy jakości życia. W przypadku zastosowania fototerapii (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości) większość aktualnych doniesień wskazuje na wąskopasmowe UVB, jeśli to możliwe, należy używać źródła światła minimalizującego ryzyko szkód.

Terapie systemowe obejmują leki stosowane doustnie (leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, antymetabolity, inhibitory JAK) i leki biologiczne podawane w formie wstrzyknięć podskórnych. W wytycznych spośród leków biologicznych zaleca się dupilumab i tralokinumab (silna rekomendacja), nie odniesiono się do lebrykizumabu (w momencie powstawania wytycznych nie był on zarejestrowany przez FDA).

W wytycznych EuroGuiDerm 2023 zawarto informację, że odstąpiono od wydania zaleceń dotyczących lebrykizumabu, gdyż w momencie opracowywania wytycznych nie był on lekiem zarejestrowanym.

Wytyczne EuroGuiDerm 2023 zalecają w ramach terapii podstawowej stosowanie emolientów, unikanie alergenów i programy edukacyjne. W razie potrzeby w umiarkowanej postaci AZS należy dołączyć miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, fototerapię, terapię psychosomatyczną. W ciężkiej postaci AZS w razie potrzeby może być dołączony: silne zalecenia: abrocycytnib, cyklosporyna A, dupilumab, tralokinumab, upadacycynib, baricycynib (tylko pacjenci dorośli); słabe zalecenia: azatiopryna, metotretksat. Systemowe glikokortykosteroidy mogą być stosowane tylko jako leczenie ratunkowe (zalecenie słabe) u dorosłych pacjentów z ciężkim AZS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AAD 2023</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Dermatology</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych z zastosowaniem fototerapii i terapii systemowych</u></p> <p>W przypadku większości dorosłych pacjentów z AZS emolienty i środki stosowane miejscowo są wystarczające do zapewnienia kontroli choroby. Natomiast u osób z cięższą lub bardziej rozległą postacią AZS, ze znacznie upośledzoną jakością życia, a także tych z AZS opornym na leczenie miejscowe, można rozważyć stosowanie fototerapii lub leczenia systemowego w celu zwiększenia kontroli choroby i poprawy jakości życia.</p> <p>W przypadku zastosowania fototerapii (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości) większość aktualnych doniesień wskazuje na wąskopasmowe UVB, jeśli to możliwe, należy używać źródła światła minimalizującego ryzyko szkód.</p> <p>Terapie systemowe obejmują leki stosowane doustnie (leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, antymetabolity, inhibitory JAK) i leki biologiczne podawane w formie wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Spośród leków biologicznych zaleca się dupilumab i tralokinumab. Eksperti równie wyraźnie rekomendują oba leki, chociaż – mimo licznych wysokiej jakości danych literaturowych – ogólną pewność dowodów obniżono do umiarkowanej ze względu na niespójność statystyczną w analizach działań niepożądanych. Podano także, że nie jest wymagane monitorowanie laboratoryjne przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia.</p> <p>Podobne zalecenia dotyczą inhibitorów JAK: abrocycytnibu, baricycynibu i upadacycynibu (silne rekomendacje, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Według ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów preferowanym lekiem systemowym pierwszego rzutu do stosowania w szczególnych grupach pacjentów, w tym osób starszych i pacjentów z chorobą nerek, chorobami wątroby, wirusowym zapaleniem wątroby, HIV lub historią nowotworową, jest dupilumab. Z tym że ankieta została przeprowadzona przed zatwierdzeniem do stosowania w AZS tralokinumabu i inhibitorów JAK.</p> <p>Upadacycynib i abrocycytnib są zatwierdzone przez FDA do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, u których zawiodły inne terapie systemowe (immunosupresanty, kortykosteroidy, antymetabolity i leki biologiczne w formie wstrzyknięć podskórnych) lub gdy są one niewskazane. W związku z tym w większości przypadków leki te nie są uważane za terapię systemową pierwszego rzutu. Baricycynib jest stosowany pozarejestrowanie.</p> <p>Warunkowo można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklosporynę (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości), - metotretksat (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości), - azatioprynę (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- mykofenolan mofetylu (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości)</p> <p>Jednakże leków tych nie należy uznawać za leczenie pierwszej linii ze względu na niską pewność dowodów w porównaniu do nowszych terapii, ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym infekcji i zaburzeń funkcji organów, konieczności nasilonego monitorowania parametrów laboratoryjnych, a także brak rejestracji FDA do stosowania w AZS.</p> <p>Wobec dostępności powyższych metod leczenia eksperci nie rekomendują stosowania systemowych glikokortykosteroidów, np. prednizonu (silna rekomendacja) ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Lekarze mogą rozważyć krótkie cykle kortykosteroidów systemowych wyłącznie w ściśle określonych okolicznościach, w przypadku ostrych, ciężkich zaostrzeń oraz jako krótkotrwałą terapię pomostową w stosunku do innej terapii ogólnoustrojowej (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości),</p> <p>Decyzja o wprowadzeniu bardziej zaawansowanych terapii powinna być podjęta wspólnie przez lekarza i pacjenta, przy wzięciu pod uwagę ciężkości AZS i jego wpływu na funkcjonowanie pacjenta, skuteczności, bezpieczeństwa i dostępności opcji terapeutycznych. Część badań klinicznych dotyczących fototerapii i terapii systemowych dopuszcza lub zachęca do jednoczesnego stosowania miejscowych leków przeciwzapalnych, podczas gdy inne badania kliniczne tego nie zalecają. W praktyce klinicznej większość pacjentów terapię stosowane miejscowo, w tym emolienty i leczenie miejscowe preparatami przeciwzapalnymi, będzie stosować równocześnie z fototerapią i leczeniem systemowym. W przypadku AZS opornego na standardowe leczenie, włączając leczenie miejscowe i systemowe, należy rozważyć alternatywne rozpoznania takie jak alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, czy chłoniak skóry.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do lebrykizumabu.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Silna rekomendacja – Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia; zalecenia dotyczą większości pacjentów w większości przypadków;</p> <p>Warunkowa rekomendacja – korzyści są ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami; zalecenia dotyczą większości pacjentów, ale najbardziej odpowiednie działania mogą się różnić w zależności od wartości dla pacjenta lub innych interesariuszy.</p>
<p>AAAAI/ACAAI JTF 2023</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p> <p><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>Wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry</u></p> <p><u>Leczenie miejscowe - zalecenia dla każdego stopnia ciężkości:</u></p> <p>U pacjentów z AZS sugeruje się stosowanie ogólnodostępnych środków nawilżających zamiast środków na receptę (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na środki nawilżające, zaleca się dołączenie kortykosteroidów stosowanych miejscowo – u pacjentów wieku od 3 m-cy (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię z użyciem środków nawilżających, zaleca się dołączenie stosowanego miejscowego inhibitora kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) - u pacjentów wieku od 3 m-cy (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów).</p> <p><u>Leczenie miejscowe - zalecenia dla łagodnej do umiarkowanej postaci:</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na środki nawilżające, sugeruje się dołączenie stosowanego miejscowo inhibitora fosfodiesterazy 4 (PDE4) crisaborolu – u pacjentów wieku od 3 m-cy (zalecenie warunkowe, średnia pewność dowodów).</p> <p>Sugeruje się niestosowanie ruksolitynibu (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p><u>Leczenie systemowe - zalecenia dotyczące umiarkowanej i ciężkiej AZS</u></p> <p>Leczenie systemowe należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS w przypadku oporności na środki stosowane miejscowo o średniej lub dużej sile, nietolerancji lub gdy nie mogą one być zastosowane.</p> <p>Zaleca się dołączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dupilumabu - u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów). - tralokinumabu - u pacjentów w wieku od 12 lat (zalecenie silne, wysoka pewność dowodów). <p>W przypadku oporności na środki stosowane miejscowo o średniej lub dużej sile oraz na leczenie systemowe wymienionymi wyżej lekami biologicznymi, nietolerancji lub gdy nie mogą one być zastosowane, sugeruje się dołączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fototerapii terapii - UVB w wąskim zakresie (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów); - jednego z inhibitorów JAK: abrocycytnibu, baricycynibu, upadacycynibu (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów); - cyklosporyny (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów). <p>Sugeruje się niestosowanie azatiopryny, mykofenolanu i metotreksatu (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>W przypadku wszystkich stopni ciężkości AZS sugeruje się niestosowanie systemowych glikokortykosteroidów (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><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 byłby przeciw</i></p>
EuroGuiDerm 2023	Terapie stosowane w leczeniu AZS u dzieci, młodzieży i dorosłych

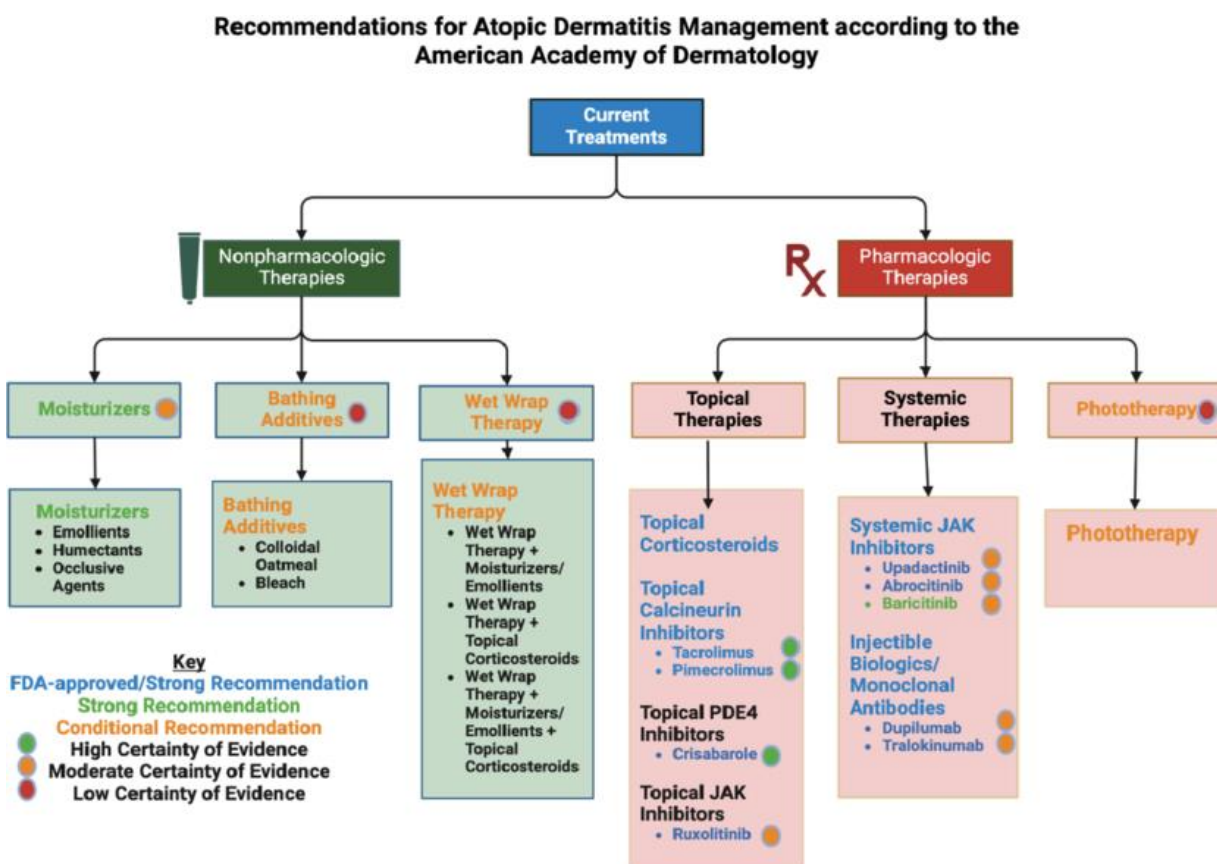
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów wskazała konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EuroGuiDerm Centre for Guideline Development</p>	<p>Postępowanie w leczeniu w zależności od nasilenia AZS:</p> <p><u>Terapia podstawowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • emolienty (codziennie, ilość i częstotliwość dostosować do stanu skóry) (zalecenie silne) • unikanie alergenów (w jak największym stopniu) (zalecenie silne) • programy edukacyjne (zalecenie silne) <p><u>Łagodna postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy – leczenie zaostrzeń (zalecenie silne) • miejscowe inhibitory kalcyneuryny – leczenie reaktywne (w odpowiedzi na zmianę w ciężkości choroby, w szczególności w odpowiedzi na zaostrzenie) (zalecenie silne) • wilgotne okłady – leczenie zaostrzeń (zalecenie słabe) <p><u>Umiarkowana postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy – leczenie proaktywne (przejsiowa aplikacja – zazwyczaj 2 razy w tygodniu – leków przeciwzapalnych skóry dotkniętej zmianami (zalecenie silne) • miejscowe inhibitory kalcyneuryny – leczenie reaktywne (zalecenie silne) • fototerapia NB-UVB (UVB w wąskim zakresie, ang. <i>narrow-band UVB</i>) i średnie dawki UVA1 (zalecenie słabe dla dzieci i młodzieży, silne dla dorosłych) • terapia psychosomatyczna (zalecenie silne) <p><u>Ciężka postać – należy kontynuować zalecenia wcześniejsze oraz stosować w razie potrzeby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • abrocytynib – off-label dla dzieci < 18 lat w UE, zarejestrowany u dzieci ≥ 12 lat w Wielkiej Brytanii (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, niska do bardzo niskiej pewności dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej stosowana dawka 100 mg/dzień • cyklosporyna A (CyA) – zarejestrowana dla młodzieży ≥ 16 lat (zalecenie silne: średnia do niskiej pewności dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej stosowana dawka 2,5-5 mg/kg/dzień w dwóch dawkach • dupilumab – zarejestrowany dla dzieci ≥ 6 miesięcy (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewności dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> ○ 12-17 lat <ul style="list-style-type: none"> ▪ poniżej 60 kg – początkowo 400 mg w dniu 1, następnie 200 mg co 2 tygodnie ▪ powyżej 60 kg – początkowo 600 mg w dniu 1, następnie 300 mg co 2 tygodnie • 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"> ○ początkowo 600 mg w dniu 1, następnie 300 mg co 2 tygodnie, możliwa modyfikacja podawania co 4 tygodnie w tygodniu 16 • upadacytynib – zarejestrowany dla dzieci ≥ 12 lat (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewności dowodów na niekorzystne efekty terapii) <ul style="list-style-type: none"> ○ 15 mg/dzień • azatiopryna – off-label (zalecenie słabe: średnia do niskiej pewności dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej stosowana dawka 1-3 mg/kg/dzień • metotreksat – off-label (zalecenie słabe: niska pewność dowodów na skuteczność) <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej stosowana dawka 0,3-0,4 mg/kg/dzień <p>W przypadku pacjentów dorosłych w ciężkiej postaci AZS zaleca się także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baricytynib (zalecenie silne) • systemowe glikokortykosteroidy – tylko jako leczenie ratunkowe (zalecenie słabe). <p>Podczas terapii dupilumabem, 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 odniesie korzyści z terapii dupilumabem.</p> <p><u>Lebrykizumab</u></p> <p>W momencie opracowywania wytycznych lebrykizumab nie był lekiem zarejestrowanym, w związku z tym w wytycznych odstępiono od wydania zaleceń. Natomiast w wytycznych przedstawiono mechanizm działania lebrykizumabu i przywołano badania KGAF (Guttman-Yassky 2020) i TEMBLE (Simpson 2018).</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>silna – uważamy, że wszyscy lub większość osób świadomie wybrałaby tę opcję</i></p> <p><i>słaba – uważamy, że większość osób świadomie wybrałaby tę opcję, lecz znacząca część nie wybrałaby tej opcji</i></p>

Skróty: AAAAI/ACAAI JTF - American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)/American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) Joint Task; AAD - American Academy of Dermatology; EuroGuiDerm – European Dermatology Forum Guideline

Krok	Dorośli	Dzieci i nastolatki
terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • emolienty* ↑↑ • unikanie kontaktu z alergenem** ↑↑ • edukacja ↑↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • emolienty* ↑↑ • unikanie kontaktu z alergenem** ↑↑ • edukacja ↑↑
łagodne AZS ¹	<ul style="list-style-type: none"> • mGKS (w zaostrzeniach) ↑↑ • mIK (terapia reaktywna) ↑↑ • mokre opatrunki (w zaostrzeniach) ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • mGKS (w zaostrzeniach) ↑↑ • mIK (terapia reaktywna) ↑↑ • mokre opatrunki (w zaostrzeniach) ↑
umiarkowane AZS ¹	<ul style="list-style-type: none"> • mGKS (terapia proaktywna) ↑↑ • mKI (terapia proaktywna) ↑↑ • NB-UVB ↑↑ • UVA1 (średnia dawka) ↑↑ • poradnictwo psychosomatyczne ↑↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • mGKS (terapia proaktywna) ↑↑ • mKI (terapia proaktywna) ↑↑ • NB-UVB ↑ • UVA1 (średnia dawka) ↑ • poradnictwo psychosomatyczne ↑↑
ciężkie AZS ¹	<ul style="list-style-type: none"> • baricytynib ↑↑ • cyklosporyna A ↑↑ • dupilumab ↑↑ • tralokinumab ↑↑ • upadacytynib ↑↑ • azatiopryna ↑ • metotreksat ↑ • ogólnoustrojowe GKS (tylko jako terapia ratunkowa) ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A (zarejestrowana dla ≥ 16 lat) ↑↑ • dupilumab (zarejestrowany dla ≥ 6 m-cy) ↑↑ • upadacytynib (zarejestrowany dla ≥ 12 lat) ↑↑ • azatiopryna ↑ • metotreksat ↑

*Stosowanie codziennie, w wystarczającej ilości, częstość dopasowana do stopnia suchości skóry. **W miarę możliwości u uczulonych pacjentów. ¹Kontynuuj działania zalecane powyżej i wybierz spośród wymienionych (jeśli dotyczy): ↑↑ silna rekomendacja, ↑ słaba rekomendacja. mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy, mIK – miejscowe inhibitory kalcyneuryny, UVA1 – ultrafiolet A1, NB-UVB – ultrafiolet B o wąskim zakresie.

Rysunek 1. Kroki w postępowaniu terapeutycznym atopowego zapalenia skóry wg wytycznych EuroGuiDerm (źródło: Marko 2024)



Rysunek 2. Zalecenia postępowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry wg AAD (źródło: Chaudhary 2024)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac wykorzystano jedną opinię ekspercką od: prof. dr hab. n. med. Witolda Damiana Owczarka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Przedstawiono także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazane przez pana Huberta Godziątkowskiego – 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.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10 Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Terapie/leki obecnie stosowane w populacji dzieci/dorosłych z wynikiem EASI ≥ 16 i <20 oraz które z nich mogłyby być zastąpione przez lebrykizumab	<i>Pacjenci z wynikiem EASI ≥ 16 i <20 nie mogą być aktualnie kwalifikowani do programu lekowego B.124. Z tego powodu powszechną technologią są miejscowe GKS z terapią emolientową lub dodatkowo miejscowo takrolimus. Dodatkowo, w części przypadków terapie ogólne w tym GKS, cyklosporyna i inne leki immunosupresyjne często poza wskazaniami rejestracyjnymi.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Aktualne kryteria kwalifikacji do programu B.124 są restrykcyjne zarówno pod względem wymaganego nasilenia choroby jak również stosowanych wcześniej nieskutecznych terapii (3 linia leczenia ogólnego).</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Proponowane w przedstawionej wersji programu B.124 zmiana kryterium kwalifikacji pkt.1 Kryteria kwalifikacji pkt. 2 Zmiana w programie na EASI ≥ 16 poprawi sytuację pacjentów w tym wskazaniu. Dostęp do nowych terapii daje możliwość personalizacji leczenia u chorych.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Brak potencjalnych problemów.</i>
Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Brak możliwości nadużyć.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Pacjenci w wieku 12 lat i powyżej wymagający leczenia ogólnego zgodnie i nasileniu choroby EASI ≥ 16. * Pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami o innych mechanizmach działania.</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Brak subpopulacji, u których po uwzględnieniu wskazań z ChPL z założenia nie można zastosować terapii.</i>
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>EASI 50 Poprawa DLQI/CDLQI o minimum 4-punkty Poprawa świądu (NRS) 50%</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Zmniejszenie świądu (w skali NRS) Zmniejszenie aktywności zmian skórnych.</i>

mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy; EASI – wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku (ang. eczema area and severity index); DLQ/CDLQI – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych/dzieci; skala NRS – numeryczna skala oceny bólu (ang. numerical rating scale); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

* po korekcie analityka Agencji

Poniżej zaprezentowano informacje o technologiach aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii			

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Dupilumab	45%	40%	Aktualne technologie są stosowane u chorych o nasileniu choroby EASI ≥ 20 . Opracowanie na podstawie danych z programu lekowego B.124. Szacunki własne.
Upadacitinib	20%	15%	
Tralokinumab	20%	15%	
Baricitinib	5%	5%	
Abrocitinib	10%	10%	

EASI – wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku (ang. eczema area and severity index)

W tabeli poniżej przedstawiono opinię przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Tabela 12. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Hubert Godziątkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego	<p>- dokuczliwy świąd: Dokuczliwy i trudny do opanowania świąd to jeden z głównych objawów AZS (kryterium większe). U pacjentów dochodzi do mechanizmu „zamkniętego koła „drapanie-śwędzenie”. Z powodu świądu, pacjenci drapią się do krwi, prowadząc tym samym do potencjalnych zakażeń bakteryjnych i powstawania przeczosów. Infekcje bakteryjne nasilają świąd i prowokują drapanie. Świąd i czasami ból z kolei prowadzą wprost do zaburzenia funkcji snu (bram możliwości zaśnięcia lub wielokrotne wybudzanie się w nocy). Zaburzenia snu prowadzą wprost do rozwoju schorzeń o podłożu neurologicznym, utraty koncentracji, drażliwości. U pacjentów w wieku 12-18 lat zaburzają się funkcje społeczne, dochodzi do stygmatyzacji, wykluczenia i niekiedy depresji. U pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS, dominuje depresja (30%-wg badań przeprowadzonych przez PTCA). Wg tego samego badania, 86% respondentów ze względu na chorobę własną (dorośli) lub chorobę nastoletniego dziecka, musiała się przebranżowić lub zrezygnować z pracy w ogóle.</p> <p>- rozległe stany zapalne skóry: W okresie zaostrzenia przebiegu AZS (pacjenci z ciężką postacią doświadczają zaostrzenia w zasadzie przez cały czas-bez okresów remisji), u pacjentów występują miejscowe stany zapalne skóry, w charakterystycznych dla AZS miejscach (policzki, prostowniki łokci, kolana i stopy). Leczenie miejscowe preparatami przeciwzapalnymi stanowi nie lada wyzwanie dla opiekunów i pacjentów. Opiekunowie i pacjenci oczekują natychmiastowej poprawy co jest nie do osiągnięcia przy miejscowych terapiach glikokortykosteroidami oraz inhibitorami kalcyneuryny. Stany zapalne skóry poza istotnym wyzwaniem natury medycznej, stanowią też problem „estetyczny”. Młodszy pacjenci wyglądają na dzieci zaniedbane, „zakażone” chorobami zakaźnymi-a przynajmniej tak są postrzegane przez znaczną część społeczeństwa. Tymczasem pacjenci dorośli wstydzą się i stopniowo wychodzą ze swoich podstawowych ról społecznych.</p> <p>- zakażenia skóry (głównie bakteryjne, gronkowcem złocistym): Pacjenci z AZS co do zasady bardziej niż pacjenci zdrowi, narażeni są na zakażenia zarówno bakteryjne jak i wirusowe oraz grzybicze. Poprzez nadmiarową liczbę bakterii gronkowca złocistego na skórze atopowej (co jest charakterystyczne dla tego schorzenia) oraz dodatkowo poprzez akt drapania-w bardzo łatwy sposób dochodzi do zakażeń bakteryjnych. Walka z zakażeniami i konieczność stosowania antybiotykoterapii miejscowej lub czasami ogólnej, również stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne i dramatycznie wpływa na liczbę koniecznych wizyt lekarskich, czasami zmian ścieżek postępowania w przypadku błędnego doboru preparatu, czy włączenie kolejnych procedur medycznych (np. antybiogram). Z kolei zakażenia wirusem opryszczki u pacjentów z AZS-w zasadzie zawsze wymagają długotrwałej hospitalizacji, co przekłada się (u pacjentów dorosłych) na wzrost liczby dni na zwolnieniu lekarskim.</p> <p>- zaburzenia snu: Zaburzenia snu są niebezpieczną konsekwencją objawów opisywanych powyżej. Zaburzona funkcja snu w grupie pacjentów w okresie „rozwojowym” ma istotny wpływ na bardzo wiele parametrów zdrowotnych i może prowadzić do rozwoju kolejnych schorzeń, głównie o podłożu neurologicznym. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na fakt, że trudności z zasypianiem, wielokrotne wybudzanie się w nocy-bezpośrednio wpływają na stan psychiczny, zdrowie także opiekunów. Niewyspanie, rozdrażnienie opiekunów, często prowadzi do problemów na polu zawodowym. Wg przeprowadzonych przez PTCA badań, w rodzinach dotkniętych AZS (gdzie choruje dziecko), mamy do czynienia ze wzrostem wskaźnika rozwodów, w rodzinach dochodzi częściej do kłótni, a problemy zawodowe opiekunów prowadzą do obniżenia statusu ekonomicznego rodziny.</p> <p>- znacznie obniżona jakość życia zarówno pacjenta jak i opiekunów (choruje cała rodzina): Głównie poprzez objawy opisywane powyżej oraz przez ich skutki, pacjenci z AZS doświadczają znacznie obniżonej jakości życia. Z kolei charakterystyka pacjenta z AZS, powoduje, że negatywne skutki objawów-</p>

Pytanie	Hubert Godziątkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
	<i>bezpośrednio wpływają także na jakość (pogorszenie) życia. Obniżona jakość życia całej rodziny funkcjonuje zarówno w sferze psychicznej jak i materialnej.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Na dziś, pacjenci z ciężką postacią AZS (od 6 m.ż.), mają dostęp do leczenia nowoczesnymi terapiami w ramach Programu Lekowego B.124. Obecnie w ramach Programu, dostępnych jest 5 leków, w tym 2 leki wielkocząsteczkowe (biologiczne) oraz 3 leki małocząsteczkowe (inhibitory kinaz janusowych). Wnioskowana terapia lebrizumabem, w przypadku włączenia do Programu Lekowego, będzie zatem 3-cim dostępnym lekiem biologicznym. Jako organizacja pacjenta zauważamy kilka obszarów, które mogą być traktowane jako „problemy”-szczególnie w aspekcie „realnego” dostępu pacjentów do nowoczesnych terapii w ramach Programu Lekowego. Są to głównie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- bardzo słaba wiedza pacjentów i opiekunów o możliwości skorzystania z leczenia w ramach refundacji. Wg badań PTCA, pacjenci i opiekunowie w 80%, wiedzę o dostępnych możliwościach terapeutycznych czerpią z Internetu, w 19% od lekarzy specjalistów i w 1% od znajomych.</i> <i>- relatywnie duży stopień skomplikowania ścieżki pacjenta w „systemie” Programów Lekowych i jednocześnie brak wiedzy w społeczeństwie w zakresie „mechaniki” Programu Lekowego i kolejnych kroków postępowania w procesie dotarcia do kwalifikacji do Programu Lekowego. Wg statystyk i analizy nagrań Infolinii Wsparcia PTCA (w zakresie pracy konsultanta ds. refundowanych terapii), ponad 84% pacjentów włączonych do Programu Lekowego B.124 – w pierwszej kolejności pozyskiwało potrzebne informacje, właśnie w rozmowie z konsultantem. Z tych samych analiz wynika (pomimo faktu, że Program Lekowy B.124 funkcjonuje od 2021 r.), że ponad 80% dzwoniących na Infolinię, rozpoczyna rozmowę z konsultantem takimi słowami: „Przeczytałam/em w Internecie, że są dostępne refundowane terapie, proszę mi powiedzieć, jak mam się za to zabrać?” – dlatego też konsultacje na Infolinii, średnia trwają ponad 12 minut-każda.</i> <i>- relatywnie słaba wiedza wśród lekarzy specjalistów (szczególnie z mniejszych ośrodków), w zakresie istnienia Programu Lekowego w ogóle lub w przypadku posiadania takiej wiedzy, brak konkretnych informacji na temat poszczególnych terapii-dostępnych w ramach Programu. Ten fakt poza ograniczeniem dostępu do terapii dla pacjentów – implikuje kolejne problemy w okresie podejmowania decyzji w zakresie wyłączenia pacjenta z programu lekowego lub „przeswichtowania” pacjenta na inny lek po 16 tygodniach od włączenia do Programu.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>Jak wspominałem wcześniej, wnioskowana technologia, będzie już 6-tym lekiem w Programie oraz 3-cim lekiem wielkocząsteczkowym. Z perspektywy organizacji reprezentującej pacjentów, każda dodatkowa terapia (oczywiście o udowodnionej efektywności i pozytywnie zaopiniowanej przez ekspertów medycznych)-wpływa korzystnie, dając zarówno pacjentom jak i lekarzom specjalistom szerszy wachlarz opcji terapeutycznych do wyboru-co w konsekwencji powinno nas jeszcze bardziej przybliżyć do większej „indywidualizacji” leczenia.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>n/d</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które skorzystają/nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Wg naszej wiedzy, takie subpopulacje nie istnieją.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Dla omawianego wskazania, mamy uruchomiony w 2021 roku Program Lekowy B.124, dla pacjentów z ciężką postacią AZS (na dziś dla osób od 6 m.ż). Z perspektywy organizacji pacjenta, 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, jak opisywałem powyżej, skomplikowany proces uruchamiania programu lekowego, proces konkursów dla placówek jak i dostępność informacji dla pacjentów, stanowią istotny problem logistyczny i utrudniają realny dostęp pacjentów do leczenia.</i>
Aspekty choroby, w których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <i>- dostęp do opcji nowoczesnych form terapii -w ogóle;</i> <i>- skrócenie okresów zaostrzeń, a wydłużenie okresów remisji;</i> <i>- poprawa jakości życia całej rodziny;</i> <i>- redukcja uczucia świądu, drapania, a co za tym idzie ich negatywnych skutków.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>- na ten moment nie dostrzegamy potencjalnych problemów. W przypadku gdy takowe się pojawią (np. zgłoszenia pacjentów bezpośrednio do organizacji w ramach pharmacovigilance)-takie zdarzenia będziemy raportować.</i>

Pytanie	Hubert Godziątkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
Inne uwagi	<p><i>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 począwszy od pierwszej wnioskowanej terapii włączonej do Programu Lekowego B.124.</i></p> <p><i>Na dziś mamy też wiedzę płynącą z faktycznych doświadczeń pacjentów, którzy zostali włączeni do tej pory do Programu Lekowego B.124. Wg naszej wiedzy jest to na dziś ponad 2 tysiące pacjentów! 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 w Programie Lekowym.</i></p>

AZS – atopowe zapalenie skóry ; PTCA – Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych; proces HTA – proces oceny technologii medycznej;

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., obecnie spośród dostępnych technologii medycznych finansowanych w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych na atopowe zapalenie skóry (ICD-10:L20)” są:

- **inhibitory interleukiny:** dupilumab (od 6 r.ż), tralokinumab (od 12 r.ż.);
- **inhibitory JAK:** upadacyntib (od 12 r.ż.); baricytynib (od 18 r.ż.); abrocycytnib (od 12 r.ż.).

Do pozostałych terapii obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, należą:

- **kortykosteroidy miejscowe:**
 - hydrokortyzon (55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania);
 - mometazon, klobetazol (56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania);
- **kortykosteroidy ogólne:**
 - hydrokortyzon (82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – hydrokortyzon);
 - prednizon doustny (82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison; 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon – poziom odpłatności – ryczałt);
 - deksametazon doustny (81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego);
 - metyloprednizon doustny (82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon);
 - metyloprednizon domięśniowo (82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu);
- **cyklosporyna** (137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne);
- **azatiopryna** (140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – azatiopryna);
- **metotreksat** (120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego);
- **mykofenolan mofetylu** (134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne);

- **cetyryzyna** (207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne – poziom odpłatności – 30%; 207.2 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne – poziom odpłatności – 30%).

Szczegółowe dane dotyczące grup produktów stosowanych w atopowym zapaleniu skóry zaprezentowano w rozdziale 3.7.2 APD wnioskodawcy.

Jednocześnie dla pacjentów dostępna jest

- **Fototerapia** refundowana w ramach procedury „Leczenie naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (ICD-9: 99.821).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał, w przypadku dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 20 , leki dostępne obecnie w PL B.124: dupilumab; upadacytynib; tralokinumab; baricytynib (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat); abrocycytynib, (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat), natomiast w populacji dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20 kontynuację suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ dupilumab; ○ upadacytynib; ○ tralokinumab; ○ baricytynib, wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat; ○ abrocycytynib, wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat. • u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS 	<p>(...) Analiza aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz obowiązującego obwieszczenia MZ wykazała, że zalecane w leczeniu AZS opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • finansowane w ramach Programu lekowego B.124, u chorych z EASI ≥ 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ leki biologiczne: dupilumab i tralokinumab; ○ inhibitory JAK: upadacytynib, baricytynib i abrocycytynib; • finansowane w ramach listy aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemowe leczenie immunosupresyjne: MTX, AZA, CsA, MMF, kortykosteroidy podawane doustnie; ○ terapia miejscowa: kortykosteroidy do stosowania na skórę (emolienty i TCI nie są finansowane ze środków publicznych); • finansowaną w ramach świadczeń ambulatoryjnych fototerapię. <p>Niezależnie od postaci AZS, wszyscy chorzy stosują leczenie podstawowe, które obejmuje emolienty, a także unikanie czynników wywołujących zaostrzenia choroby. Emolienty są stosowane razem z leczeniem miejscowym obejmującym TCS i/lub nie objęte refundacją TCI. Oznacza to, że również w przypadku terapii lebrykizumabem, chorzy będą stosować leczenie podstawowe wraz z leczeniem miejscowym.</p> <p>(...) Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z ciężką postacią AZS (zdefiniowaną jako wynik EASI ≥ 20) w Polsce opiera się głównie na kontynuacji dotychczas stosowanego leczenia miejscowego. W przypadku dorosłych leczenie miejscowe jest zazwyczaj skojarzone z podaniem cyklosporyny, natomiast w przypadku młodzieży wytyczne wskazują na możliwość skojarzenia z CsA, MTX lub AZA, przy czym wyraźnie jest wskazane, że zalecenie dotyczy jedynie ciężkiej postaci AZS. Biorąc pod uwagę, zapisy proponowanego programu lekowego, w przypadku niedostępności, nietolerancji lub braku skuteczności CsA u dorosłych i immunosupresyjnej terapii ogólnej u młodzieży, chorzy z ciężkim AZS kwalifikowani są do programu lekowego, w ramach którego dostępne są leki biologiczne oraz inhibitory JAK.</p> <p>W związku z powyższym, jako komparatory dla lebrykizumabu w populacji dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z ciężkim AZS należy wskazać DUP, UPA i TRA oraz dodatkowo wyłącznie w populacji dorosłych z ciężkim AZS: BAR i ABR.</p> <p>Zapisy wnioskowanego Programu lekowego B.124 wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i TCS, oraz u których leczenie ogólne lub fototerapia okazały się nieskuteczne. Powyższy zapis wyklucza zatem z zakresu komparatorów konwencjonalne leczenie ogólne, zarówno w przypadku postaci ciężkiej, jak i umiarkowanej AZS. Dodatkowym argumentem za wykluczeniem konwencjonalnej terapii ogólnej z grona komparatorów jest fakt, że u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania nie zaleca się stosowania AZA, MTX i MMF. Wytyczne wskazują ponadto, że w przypadku chorób współistniejących lub interakcji lekowych, które mogą nasilać toksyczność, AZA, MTX, MMF i CsA również nie są wskazane. Biorąc pod uwagę powyższe, konwencjonalne leczenie ogólne, tj. AZA, MTX, MMF i CsA, nie stanowi komparatora dla lebrykizumabu.</i></p> <p><i>Powyższa argumentacja jest zgodna ze stanowiskiem przedstawionym w opublikowanym przez AOTMiT dokumencie AWA 2022 dotyczącym wniosku o objęcie refundacją leku Cibinqo® (abrocycytnib) we wskazaniu: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”. W opinii ekspertów aktualnie w Polsce chorzy z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry stosują głównie emolienty z terapią miejscową (TCS i/lub nierefundowane TC1), a także, w szczególnych przypadkach – krótkotrwałe podanie ogólne kortykosteroidów. W przypadku braku tolerancji, występowania przeciwwskazań oraz nieskuteczności lub utraty skuteczności na leczenie miejscowe brak jest aktualnie innych skutecznych opcji terapeutycznych, stąd chorzy z umiarkowaną postacią AZS zmuszeni są do kontynuowania suboptymalnego sposobu leczenia miejscowego. (...)</i></p>	

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 przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lebrykizumabem (Ebglyss) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 12 r.ż.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z AZS o nasileniu łagodnym, chorzy poniżej 12 r.ż.	-
Interwencja	Ebglyss (lebrykizumab)	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory	<p>Terapie finansowane w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p>Populacja o ciężkim nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dupilumab (DUP); • upadacytynib (UPA); • baricytynib (BAR); • tralokinumab (TRA); • abrocycytynib (ABR). <p>Populacja o umiarkowanym nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia standardowa (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS). <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych i opracowań wtórnych.</p>	Inne niż wymienione.	-
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.</p> <p>- odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena nasilenia AZS (IGA); • wskaźnik oceniający zajęta powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS (EASI); • numeryczna skala oceny świądu (NRS-P) i bólu skóry (NRS-SP); • wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych (DLQI) i dzieci (CDLQI); • wskaźnik oceny utraty snu (SLS); • skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS (SCORAD); • skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna (POEM); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS); kwestionariusz EuroQoL-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia (EQ-5D-5L); zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo; - profil bezpieczeństwa		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe. Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji. Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje w języku innym niż wskazane, będą włączane wyłącznie jeśli będzie to uzasadnione.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

AZS – atopowe zapalenie skóry; CDLQI ang. The Children's Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci; DLQI ang. Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych; EASI ang. Eczema Area and Severity Index – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku; EQ-5D-5L Kwestionariusz EuroQoL-5D, z 5-stopniową skalą; IGA ang. Investigators' Global Assessment – globalna ocena badacza; NRS-P ang. Numerical Rating Scale – Pruritus – numeryczna skala oceny świądu; POEM ang. Patient-Oriented Eczema Measure – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta; PROMIS ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – kwestionariusz dotyczący wyników raportowanych przez chorych; SLS ang. Sleep Loss Scale - skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu; SCORAD ang. Severity SCORing of Atopic Dermatitis – punktacja atopowego zapalenia skóry; TCS ang. topical corticosteroids – miejscowe glikokortykosteroidy

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny dla komparatorów (UPA, DUP, BAR, ABR, TRA) pod kątem badań randomizowanych z grupą kontrolną, przeglądów systematycznych i metaanaliz w populacji wnioskowanej, [redacted], szczegóły przedstawiono w rozdz. 4 AKL.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12.04.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 13.12.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono publikacje Drucker 2024, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024, Silverberg 2024a, Alahmadi 2024, Lin 2024, Katoh 2024, Katoh 2024a, które zostały uwzględnione przez Wnioskodawcę na prośbę Agencji przekazaną pismem znak OT.423.1.73.2024.4.PZ.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. 7 badań pierwotnych:

- a. 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, dotyczące lebrykizumabu (LEB) stosowanego w skojarzeniu z TCS: **LEB+TCS vs. PLC+TCS**:

- i. **ADhere**, obejmujące populację chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego będących kandydatami do terapii ogólnoustrojowej;
- ii. **Advantage**, obejmujące populację chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną;
- b. 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie, dotyczące **LEB w monoterapii vs PLC**
 - i. **ADcovate1 i ADvocate-2**, obejmujące populację chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
 - ii. **KGAF**, obejmujące dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- c. 1 otwarte badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo **LEB w monoterapii (ADore)**, obejmujące młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- d. 1 badanie bez randomizacji **ADjoin** (długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADcovate1 i ADvocate-2³), obejmujące pacjentów, którzy otrzymywali **LEB w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS** (zgodnie z leczeniem w badaniu pierwotnym), odpowiedzieli na leczenie w 16. tyg. oraz przyjmowali i ukończyli leczenie LEB oraz ukończyli ostatnią wizytę w badaniu macierzystym.

Do wszystkich powyższych badań włączano chorych z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$.

Analizę MAIC porównującą LEB w monoterapii⁴ / [REDACTED] vs. DUP. [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na to, że porównanie LEB w monoterapii uwzględniało DUP podawany co tydzień lub co 2 tygodnie - zgodnie z ChPL Dupixent powinien być podawany co 2 tygodnie, analitycy AOTMiT odstąpili od przedstawienia tego porównania w AWA (wyniki są dostępne w AKL wnioskodawcy, rozdz. 14.1.4).

[REDACTED], [REDACTED] (nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio LEB z UPA, BAR, ABR, DUP oraz TRA).

4. 9 opracowań wtórnych (Bashrahil 2023, Chu 2023, Mostafa 2021, Nusbaum 2022 oraz Silverberg 2022 wraz z aktualizacją Silverberg 2023a, Alahmadi 2024, Drucker 2024, Lin 2024, Silverberg 2024a).

Wnioskodawca przedstawił także wyniki badania ADhere-J (randomizowane, podwójnie zaślepienie) dotyczącego lebrykizumabu (LEB) stosowanego w skojarzeniu z TCS vs TCS przeprowadzonego z udziałem populacji azjatyckiej (wyniki nieprzedstawione w AWA).

Z uwagi na to, że zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, wnioskodawca przyjął, że badania dla terapii skojarzonej z TCS będą stanowiły podstawowe źródło danych, natomiast badania dla monoterapii, w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe, będą stanowiły dane uzupełniające.

³ W AKL wnioskodawcy przedstawiono częściowe dane z badania ADjoin, obejmujące chorych, którzy ukończyli udział w badaniach ADhere, ADvocate-1 i ADvocate-2. Pełny raport z badania ADjoin zostanie udostępniony do lutego 2025 r. Dozwolone było włączenie dodatkowych chorych spoza badań macierzystych. W przypadku chorych, którzy nie pochodzili z badań macierzystych włączano do niego chorych ≥ 12 r.ż. z rozpoznaniem przewlekłego AZS co najmniej rok przed wizytą przesiewową oraz mających nieodpowiednią reakcję na leczenie lekami stosowanymi miejscowo w wywiadzie. Ponadto, chorych obejmowały identyczne kryteria włączenia do badania dla osiągnięcia wyników EASI, IGA oraz BSA, jak chorych w ww. badaniach macierzystych.

⁴ Analizę MAIC dla monoterapii przedstawiono w oparciu publikację Rand 2023. W ramach analizy MAIC dla monoterapii włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badania fazy III. Dwa badania dla LEB (ADvocate-1, ADvocate-2) oraz jedno badanie dla DUP (LIBERTY AD SOLO-CONTINUE).

⁵ [REDACTED]

⁶ [REDACTED]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																												
ADhere (Simpson 2023) Źródło finansowania Dermira, Inc; spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe (54), fazy III</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Okres obserwacji: 16 tyg.</p> <p>Interwencja</p> <p>- Grupa LEB 250 mg Q2W (co 2 tyg.) + TCS: N = 145</p> <p>Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu</p> <p>- Grupa PLC + TCS: N = 66</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy stosowali TCS o niskiej sile działania, począwszy od wizyty początkowej. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny były dozwolone do stosowania na wrażliwych obszarach skóry. Ośrodki badawcze zapewniły TCS o średniej sile działania (acetonid triamcynolonu, 0,1% krem) i TCS o niskiej sile działania (hydrokortyzon, 1% krem).</p> <p>Jeśli u chorych wystąpiło pogorszenie objawów AZS, które były nie do zniesienia, dozwolone było stosowanie TCS o dużej mocy lub leczenie ogólnoustrojowe (w tym między innymi doustne kortykosteroidy, fototerapia i cyklosporyna).</p> <p>Po zakończeniu badania ADhere chorzy mogli przejść do przedłużonego badania ADjoin. Chorzy, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie lub nie przeszli do przedłużenia badania odbyli wizytę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa po około 12 tyg. od podania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, ponieważ łącznie 17 chorych z jednego ośrodka zostało wykluczonych. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 17</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli lub młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 40 kg; • rozpoznanie przewlekłego AZS, zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową; • umiarkowane do ciężkiego AZS, definiowane jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów podczas wizyty początkowej: <ul style="list-style-type: none"> • wynik EASI ≥ 16; • wynik IGA ≥ 3; • BSA ≥ 10; • chorzy będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie istotnych skutków ubocznych TCS, w ocenie badacza lub lekarza prowadzącego, które uniemożliwiłyby dalsze ich stosowanie takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja leczenia; • reakcje nadwrażliwości; • znaczna atrofia skóry lub ogólnoustrojowe skutki uboczne. <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 19 (9,0%) z 211 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy LEB Q2W + TCS 11 (7,6%) z 145 chorych: po 3 (2,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 2 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania; • z grupy PLC Q2W + TCS 8 (12,1%) z 66 chorych: 4 (6,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 2 (3,0%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (1,5%) chorym z powodu decyzji lekarza i braku skuteczności leczenia. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>LEB 250 mg Q2W + TCS</th> <th>PLC Q2W + TCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>145</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>75 (51,7)</td> <td>33 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>37,5 (19,9)</td> <td>36,7 (17,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grupa wiekowa, n (%)</td> <td>≥ 12 i < 18 lat</td> <td>32 (22,1)</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 lat</td> <td>113 (77,9)</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)</td> <td>66 (45,5)</td> <td>34 (51,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wynik IGA, n (%)</td> <td>3 (umiarkowana postać AZS)</td> <td>98 (67,6)</td> </tr> <tr> <td>4 (ciężka postać AZS)</td> <td>47 (32,4)</td> </tr> <tr> <td>Wynik EASI, średnia (SD)</td> <td>27,7 (11,1)</td> <td>26,4 (10,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS	Liczba chorych	145	66	Mężczyźni, n (%)	75 (51,7)	33 (50,0)	Wiek, średnia (SD) [lata]	37,5 (19,9)	36,7 (17,9)	Grupa wiekowa, n (%)	≥ 12 i < 18 lat	32 (22,1)	≥ 18 lat	113 (77,9)	Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)	66 (45,5)	34 (51,5)	Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	98 (67,6)	4 (ciężka postać AZS)	47 (32,4)	Wynik EASI, średnia (SD)	27,7 (11,1)	26,4 (10,6)	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; • poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt oraz DLQI/CDLQI CFB; • poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; • POEM CFB; • PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); • EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index, UK Health Index); • SCORAD CFB; • stosowanie TCS/TCI; • profil bezpieczeństwa.
Parametr	LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS																													
Liczba chorych	145	66																													
Mężczyźni, n (%)	75 (51,7)	33 (50,0)																													
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,5 (19,9)	36,7 (17,9)																													
Grupa wiekowa, n (%)	≥ 12 i < 18 lat	32 (22,1)																													
	≥ 18 lat	113 (77,9)																													
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)	66 (45,5)	34 (51,5)																													
Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	98 (67,6)																													
	4 (ciężka postać AZS)	47 (32,4)																													
Wynik EASI, średnia (SD)	27,7 (11,1)	26,4 (10,6)																													

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																										
		<p><i>Charakterystyka pacjentów:</i></p> <table border="1" data-bbox="639 551 1161 983"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>LEB 250 mg Q2W + TCS</th> <th>PLC Q2W + TCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Młodzież od 12 do <18 r.ż., n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dorośli, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wynik IGA, n (%)</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wynik EASI, średnia (SD)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS	Liczba chorych			Mężczyźni, n (%)			Wiek, średnia (SD) [lata]			Młodzież od 12 do <18 r.ż., n (%)			Dorośli, n (%)			Wynik IGA, n (%)	3		4		Wynik EASI, średnia (SD)			
Parametr	LEB 250 mg Q2W + TCS	PLC Q2W + TCS																											
Liczba chorych																													
Mężczyźni, n (%)																													
Wiek, średnia (SD) [lata]																													
Młodzież od 12 do <18 r.ż., n (%)																													
Dorośli, n (%)																													
Wynik IGA, n (%)	3																												
	4																												
Wynik EASI, średnia (SD)																													
<p>ADore (Paller 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Dermira, Inc; spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company</p>	<p>Wieloośrodkowe (55), otwarte, jednoramienne, fazy III</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Interwencja:</u> LEB 250 mg Q2W; N = 206</p> <p>Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> przed włączeniem do badania chorzy musieli zrezygnować z leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego.</p> <p>Stosowanie leków ogólnoustrojowych na schorzenia, o których wiadomo, że wpływają na AZS, w tym MMF, interferonu-γ, inhibitorów JAK, cyklosporyny, AZA, MTX, miejscowego kryzaborolu, fototerapii lub PUVA, nie było dozwolone podczas badania.</p> <p>Ogólnoustrojowe korytkosteroidy stosowane w</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat o masie ciała ≥ 40 kg; • rozpoznanie przewlekłego AZS, zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową; • umiarkowane do ciężkiego AZS, definiowane jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów podczas wizyty początkowej: <ul style="list-style-type: none"> • wynik EASI ≥ 16; • wynik IGA ≥ 3; • BSA ≥ 10; • chorzy będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana choroba przewlekła, która może wymagać podawania doustnych kortykosteroidów; • rozpoznane czynne zarażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia; • nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym ziarniak grzybiasty, w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> • całkowicie wyleczonego raka szyjki macicy in situ; • całkowicie wyleczony nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawnkomórkowy skóry; • choroba współistniejąca o ciężkim nasileniu 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • DLQI/CDLQI CFB; • PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); • BSA CFB. 																										

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																		
	<p>leczeniu zdarzeń niepożądanych lub innych schorzeń były dozwolone przez krótki czas zgodnie z oceną lekarską.</p> <p>Stosowanie TCS o dowolnej sile działania, miejscowego inhibitora kalcyneuryny lub miejscowego inhibitora PDE-4 było dozwolone jako leczenie ratunkowe w trakcie badania, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które były nietolerowane.</p> <p>Podczas badania codziennie stosowano niemedyczne środki nawilżające.</p>	<p>lub jakkolwiek stan medyczny lub psychologiczny, który mógłby niekorzystnie wpłynąć na udział uczestnika w badaniu.</p> <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u> z badania utracono łącznie 34 (16,5%) z 206 włączonych chorych, najwięcej (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="639 472 1161 860"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>LEB 250 mg Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>206</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>98 (47,6)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>14,6 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, n (%)</td> <td>90 (43,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wynik IGA, n (%)</td> <td>3 (umiarkowana postać AZS)</td> <td>133 (64,6)</td> </tr> <tr> <td>4 (ciężka postać AZS)</td> <td>73 (35,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wynik EASI, średnia (SD)</td> <td>28,5 (11,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	LEB 250 mg Q2W	Liczba chorych	206	Mężczyźni, n (%)	98 (47,6)	Wiek, średnia (SD) [lata]	14,6 (1,8)	Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, n (%)	90 (43,7)	Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	133 (64,6)	4 (ciężka postać AZS)	73 (35,4)	Wynik EASI, średnia (SD)		28,5 (11,8)	
Parametr	LEB 250 mg Q2W																				
Liczba chorych	206																				
Mężczyźni, n (%)	98 (47,6)																				
Wiek, średnia (SD) [lata]	14,6 (1,8)																				
Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, n (%)	90 (43,7)																				
Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowana postać AZS)	133 (64,6)																			
	4 (ciężka postać AZS)	73 (35,4)																			
Wynik EASI, średnia (SD)		28,5 (11,8)																			
<p>Advocate-1 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Dermira, Inc; spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe (171), fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg. (16 tyg. okresu indukcji oraz 36 tyg. okresu przedłużonego)</p> <p><u>Interwencja:</u> <u>Okres indukcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 283 Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu. - Grupa PLC Q2W: N = 141 <p><u>Okres przedłużenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 62 Grupa LEB 250 mg Q4W (co 4 tyg.): N = 63 Grupa PLC Q2W (wycofanie LEB): N = 32 <p><u>Leczenie wspomagające:</u> <u>Okres indukcji</u></p> <p>Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku ≥ 18 lat; • młodzież w wieku od 12 do <18 lat, o masie ciała ≥ 40 kg; • rozpoznanie umiarkowanego do ciężkiego AZS zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową; • wynik EASI ≥ 16; • wynik IGA ≥ 3; • $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS podczas wizyty początkowej; • w wywiadzie nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo lub leczenie miejscowe jest z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia; • stabilna dawka nieleczniczego, miejscowego kremu nawilżającego stosowanego ≥ 2 razy dziennie przez ≥ 7 dni przed wizytą początkową; • wypełnione elektroniczne dzienniki dotyczące świądu i utraty snu przez ≥ 4 z 7 dni poprzedzających randomizację; • do okresu przedłużenia włączano chorych z odpowiedzią na leczenie (EASI75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB; • anafilaksja w wywiadzie; • leczenie miejscowymi kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; • wcześniejsze leczenie dupilumabem lub tralokinumabem; • leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową: <ul style="list-style-type: none"> • lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi; • fototerapią i fotochemioterapią (PUVA) w leczeniu AZS; • leczenie przed wizytą początkową; • badaniem lekiem w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest 	<p><u>W ramach fazy indukcji (dla 16 tyg. oraz dla 2. i 4. tygodnia w przypadku punktów testowanych hierarchicznie):</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; • poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt oraz DLQI CFB; • poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; • POEM CFB; • PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); • EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index); • profil bezpieczeństwa. <p><u>W ramach fazy podtrzymania (dla 52 tyg.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa wyniku NRS-P o ≥ 3 pkt oraz NRS-P CFB; • poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 pkt; • poprawa wyniku SLS o ≥ 2 pkt oraz SLS CFB; • POEM (wynik końcowy oraz poprawa); • profil bezpieczeństwa 																		

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe												
	<p>Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB.</p> <p>Okres podtrzymania</p> <p>Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT:</u> tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC.</p>	<p>dłuższy;</p> <ul style="list-style-type: none"> lekami biologicznymi niszczącymi komórki B, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies.; innymi lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli znane) lub 16 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni od wizyty początkowej; leczenie żywą (atenuowaną) szczepionką w czasie 12 tyg. od wizyty początkowej lub planowanej w trakcie badania; <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana przewlekła choroba, która może wymagać nagłego podania doustnych kortykosteroidów; aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwprzetrwaniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2 tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; dowody aktywnego ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby lub znanej marskości wątroby; rozpoznane aktywne zakażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia; znana lub podejrzana historia immunosupresji, w tym historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych pomimo ustąpienia zakażenia: lub niezwykle częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, według oceny badacza; zakażenie wirusem HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV; jakiegokolwiek klinicznie istotne w opinii badacza wyniki badań laboratoryjnych; obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; nowotwór złośliwy w wywiadzie; poważne choroby współistniejące, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu. <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u></p> <p>Okres indukcji (0-16 tyg.) utracono łącznie 41 (9,7%) z 424 chorych włączonych do badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy LEB Q2W, 20 (7,1%) z 283 chorych (najwięcej 2,1% chorych z powodu naruszenia protokołu badania). z grupy PLC Q2W, 21 (14,9%) z 141 chorych (najwięcej 5,0% chorych z powodu utraty skuteczności). <p>Okres przedłużenia (16-52 tyg.) utracono łącznie 16 (10,2%) z 157 chorych poddanych ponownej randomizacji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy LEB Q2W, 8 (12,9%) z 62 chorych.. z grupy LEB Q4W, 5 (7,9%) z 63 chorych. z grupy PLC Q2W (LEB→PLC), 3 (9,4%) z 32 chorych. <p>Najwięcej chorych w okresie przedłużenia utracono z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów (faza indukcji):</u></p> <table border="1" data-bbox="639 1823 1161 1986"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>LEB Q2W</th> <th>PLC Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>283</td> <td>141</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>142 (50,2)</td> <td>68 (48,2)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>36,1 (17,8)</td> <td>34,2 (16,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	LEB Q2W	PLC Q2W	Liczba chorych	283	141	Mężczyźni, n (%)	142 (50,2)	68 (48,2)	Wiek, średnia (SD) [lata]	36,1 (17,8)	34,2 (16,4)	
Parametr	LEB Q2W	PLC Q2W													
Liczba chorych	283	141													
Mężczyźni, n (%)	142 (50,2)	68 (48,2)													
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,1 (17,8)	34,2 (16,4)													

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="639 237 778 331">Grupa wiekowa, n (%)</th> <th data-bbox="778 237 895 331">≥12 i <18 lat</th> <th data-bbox="895 237 1034 331">37 (13,1)</th> <th data-bbox="1034 237 1166 331">18 (12,8)</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="778 331 895 427">≥18 lat</th> <th data-bbox="895 331 1034 427">246 (86,9)</th> <th data-bbox="1034 331 1166 427">123 (87,2)</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="639 427 778 524">Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)</th> <td data-bbox="895 427 1034 524">144 (50,9)</td> <td data-bbox="1034 427 1166 524">85 (60,3)</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="639 524 778 573" rowspan="2">Wynik IGA, n (%)</th> <th data-bbox="778 524 895 573">3</th> <td data-bbox="895 524 1034 573">170 (60,1)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="778 573 895 622">4</th> <td data-bbox="895 573 1034 622">83 (58,9)</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="639 622 778 672">Wynik EASI, średnia (SD)</th> <td data-bbox="895 622 1034 672">28,8 (11,3)</td> <td data-bbox="1034 622 1166 672">31,0 (12,9)</td> </tr> </thead> </table>	Grupa wiekowa, n (%)	≥12 i <18 lat	37 (13,1)	18 (12,8)		≥18 lat	246 (86,9)	123 (87,2)	Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		144 (50,9)	85 (60,3)	Wynik IGA, n (%)		3	170 (60,1)	4	83 (58,9)	Wynik EASI, średnia (SD)		28,8 (11,3)	31,0 (12,9)	
Grupa wiekowa, n (%)	≥12 i <18 lat	37 (13,1)	18 (12,8)																						
	≥18 lat	246 (86,9)	123 (87,2)																						
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)		144 (50,9)	85 (60,3)																						
Wynik IGA, n (%)		3	170 (60,1)																						
		4	83 (58,9)																						
Wynik EASI, średnia (SD)		28,8 (11,3)	31,0 (12,9)																						
<p>Advocate-2 (Blauvelt 2023, Silverberg 2023, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Dermira, Inc; spółka zależna należąca w całości do Eli Lilly and Company</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe (171), fazy III</p> <p><u>Hipoteza</u>: superiority</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 52 tyg. (16 tyg. okresu indukcji oraz 36 tyg. okresu przedłużonego)</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p><u>Okres indukcji</u>: Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 281 Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu Grupa PLC Q2W: N = 146</p> <p><u>Okres podtrzymania</u>: Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 51 Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 55 Grupa PLC Q2W (LEB→PLC): N = 28</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u>: <u>Okres indukcji</u> Stosowanie leczenia miejscowego (miejscowe glikokortykosteroidy o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania, miejscowy inhibitor kalcyneuryny lub kryzaborol) lub leczenia ogólnoustrojowego (doustne glikokortykosteroidy, cyklosporyna, dupilumab, tralokinumab lub fototerapia) było zabronione do 16. tyg., z wyjątkiem sytuacji, gdy takie leczenie uznano za właściwe jako leczenie ratunkowe. Leczenie miejscowe (takie jak miejscowe glikokortykoidy o umiarkowanej sile działania) było preferowaną terapią ratunkową pierwszej linii. Jeśli ogólnoustrojowa terapia ratunkowa została uznana za konieczną, przerywano leczenie LEB. <u>Okres podtrzymania</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku ≥18 lat; • młodzież w wieku od 12 do <18 lat, o masie ciała ≥40 kg; • rozpoznanie umiarkowanego do ciężkiego AZS zgodnie z kryteriami konsensusu AAD co najmniej 1 rok przed wizytą przesiewową; • wynik EASI ≥16; • wynik IGA ≥3; • ≥10% BSA zajętej przez AZS podczas wizyty początkowej; • w wywiadzie nieodpowiednia reakcja na leczenie lekami stosowanymi miejscowo lub leczenie miejscowe jest z innych względów niewskazane z medycznego punktu widzenia; • stabilna dawka nieleczniczego, miejscowego kremu nawilżającego stosowanego ≥2 razy dziennie przez ≥7 dni przed wizytą początkową; • do okresu przedłużenia włączano chorych z odpowiedzią na leczenie (EASI75 lub wynik IGA 0 lub 1, z 2-punktową poprawą i bez stosowania leczenia ratunkowego). <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB; • anafilaksja w wywiadzie zgodnie z kryteriami Sampsona; • leczenie miejscowymi kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami fosfodiesterazy-4, takimi jak kryzaborol, w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; • wcześniejsze leczenie dupilumabem lub tralokinumabem; • leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową: <ul style="list-style-type: none"> • lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, MMF, IFN-γ, inhibitory JAK, AZA, MTX itp.); • fototerapią i fotochemioterapią (PUVA) w leczeniu AZS; • leczenie przed wizytą początkową: • badanym lekiem w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli znane), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; • lekami biologicznymi niszczącymi komórki B, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies.; • innymi lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli znane) lub 16 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; • stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni od wizyty początkowej; 	<p><u>W ramach fazy indukcji (dla 16 tyg. oraz dla 2. i 4. tygodnia w przypadku punktów testowanych hierarchicznie)</u>:</p> <p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; <p><u>Drugorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • poprawa wyniku NRS-P o ≥4 pkt oraz NRS-P CFB; • poprawa wyniku DLQI o ≥4 pkt oraz DLQI CFB; • poprawa wyniku SLS o ≥2 pkt oraz SLS CFB; • POEM CFB; • PROMIS CFB (ocena niepokoju i depresji); • EQ-5D-5L CFB (VAS, US Health Index); • profil bezpieczeństwa. <p><u>W ramach fazy podtrzymania (dla 52 tyg.)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź IGA; • odpowiedź EASI oraz EASI CFB; • poprawa wyniku NRS-P o ≥4 pkt, poprawa wyniku NRS-P o ≥3 pkt oraz NRS-P CFB; • poprawa wyniku DLQI o ≥4 pkt; • poprawa wyniku SLS o ≥2 pkt oraz SLS CFB; • POEM (wynik końcowy oraz poprawa); • profil bezpieczeństwa. 																						

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																				
	<p>Chorzy mogli stosować miejscowe leki ratunkowe w sposób przerywany bez przerywania udziału w badaniach. Stosowanie krótkotrwałych ogólnoustrojowych leków ratunkowych było oceniane w sposób indywidualny.</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT:</u> tak, analizy skuteczności przeprowadzono na populacji mITT. Również analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji (mSA), która obejmowała chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę LEB lub PLC, z wykluczeniem 18 chorych z 1 ośrodka, którzy nie spełniali kryterium kwalifikacyjnego dotyczącego umiarkowanego do ciężkiego AZS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie żywą (atenuowaną) szczepionką w czasie 12 tyg. od wizyty początkowej lub planowanej w trakcie badania; niekontrolowana przewlekła choroba, która może wymagać nagłego podania doustnych kortykosteroidów; aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw Pasożytniczymi, przeciw pierwotniakowym lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2 tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; dowody aktywnego ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby lub znanej marskości wątroby; rozpoznane aktywne zarażenia endopasożytnicze lub wysokie ryzyko ich wystąpienia; znana lub podejrzewana historia immunosupresji,; zakażenie wirusem HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych; jakikolwiek klinicznie istotne w opinii badacza wyniki badań laboratoryjnych z zakresu chemii, hematologii lub analizy moczu uzyskane podczas wizyty przesiewowej; obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; nowotwór złośliwy w wywiadzie; poważne choroby współistniejące, które w ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu. <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u></p> <p><u>Okres indukcji (0-16 tyg.)</u> utracono łącznie 38 (8,9%) z 427 chorych włączonych do badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy LEB Q2W, 22 (7,8%) z 281 chorych (najwięcej (2,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania i zdarzeń niepożądanych). z grupy PLC Q2W, 16 (11,0%) z 146 chorych (najwięcej 3,4% z powodu wycofania zgody na udział w badaniu). <p><u>Okres przedłużenia (16-52 tyg.)</u> utracono łącznie 10 (7,5%) z 134 chorych poddanych ponownej randomizacji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy LEB Q2W, 4 (7,8%) z 51 chorych (najwięcej 5,9% z powodu wycofania zgody na udział w badaniu). z grupy LEB Q4W, 3 (5,5%) z 55 chorych (najwięcej 3,6% chorych z powodu zdarzeń niepożądanych). z grupy PLC Q2W (LEB→PLC), 3 (10,7%) z 28 chorych po 1 (3,6%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia. <p><u>Charakterystyka pacjentów (faza indukcji):</u></p> <table border="1" data-bbox="639 1646 1161 2042"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>LEB 250 mg Q2W</th> <th>PLC Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>281</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>145 (51,6)</td> <td>71 (48,6)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>36,6 (16,8)</td> <td>35,3 (17,2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grupa wiekowa, n (%)</td> <td>12 - <18 lat</td> <td>30 (10,7)</td> </tr> <tr> <td>≥18 lat</td> <td>251 (89,3)</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)</td> <td>156 (55,5)</td> <td>81 (55,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	LEB 250 mg Q2W	PLC Q2W	Liczba chorych	281	146	Mężczyźni, n (%)	145 (51,6)	71 (48,6)	Wiek, średnia (SD) [lata]	36,6 (16,8)	35,3 (17,2)	Grupa wiekowa, n (%)	12 - <18 lat	30 (10,7)	≥18 lat	251 (89,3)	Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)	156 (55,5)	81 (55,5)	
Parametr	LEB 250 mg Q2W	PLC Q2W																					
Liczba chorych	281	146																					
Mężczyźni, n (%)	145 (51,6)	71 (48,6)																					
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,6 (16,8)	35,3 (17,2)																					
Grupa wiekowa, n (%)	12 - <18 lat	30 (10,7)																					
	≥18 lat	251 (89,3)																					
Wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)	156 (55,5)	81 (55,5)																					

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe
		Wynik IGA, n (%)	3	175 (62,3)	
			4	106 (37,7)	51 (34,9)
		Wynik EASI, średnia (SD)		29,7 (12,0)	29,6 (10,8)
KGAF (Guttman-Yassky 2020) Źródło finansowania Dermira, Inc;	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe (57), fazy IIb</p> <p><u>Hipoteza</u>: superiority</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 16 tyg.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Grupa LEB 125 mg Q4W: N = 73</p> <p>Grupa LEB 250 mg Q4W: N = 80</p> <p>Grupa LEB 250 mg Q2W: N = 75</p> <p>Chorzy otrzymali dawkę nasycającą 500 mg podawaną na początku badania i w 2. tygodniu.</p> <p>Grupa PLC Q2W:N = 52</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u>:</p> <p>Chorzy byli zobowiązani do stosowania dostępnego bez recepty kremu nawilżającego przez ≥ 7 dni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów występujących chorych. Miejscowe leczenie ratunkowe kortykosteroidami uznano za preferowane przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym. Chorzy wymagający TCS mogli pozostać w badaniu i mieli kontynuować stosowanie TCS tak krótko, jak to możliwe; osoby wymagające ogólnoustrojowej terapii ratunkowej zostały wykluczone z badania.</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT</u>: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, obejmującej wszystkich chorych którzy zostali zrandomizowani i otrzymali badany lek niezależnie od zastosowanego leczenia ratunkowego.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa obejmowała zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.z.; umiarkowane do ciężkiego AZS; wynik EASI ≥ 16; wynik IGA ≥ 3; $\geq 10\%$ BSA zajętej przez AZS; przewlekłe AZS trwające co najmniej 1 rok; chorzy u których, leczenie miejscowe było <u>nieodpowiednie lub niewskazane</u>; <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> anafilaksja w wywiadzie; udział we wcześniejszym badaniu klinicznym LEB; leczenie w czasie 4 tyg. przed wizytą początkową: <ul style="list-style-type: none"> lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi; fototerapią i PUVA w leczeniu AZS; leczenie TCS lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; leczenie: <ul style="list-style-type: none"> badanym lekiem biologicznym w czasie 8 tyg. lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; dupilumabem w czasie 3 mies. przed wizytą początkową; lekami biologicznymi zubożającymi komórki, w tym rytuksymab, w czasie 6 mies. przed wizytą początkową; lekami biologicznymi w czasie 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tyg. przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; stosowanie środków nawilżających na receptę w czasie 7 dni przed wizytą początkową; przyjęcie żywej (atenuowanej) szczepionki w czasie 12 tyg. przed wizytą początkową; czynne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwprwotniakowymi lub przeciwgrzybiczymi w czasie 2 tyg. przed wizytą początkową lub powierzchowne zakażenia skóry w czasie 1 tyg. przed wizytą początkową; znana lub podejrzana historia immunosupresji, w tym historia inwazyjnych zakażeń oportunistycznych lub niezwykle częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, zgodnie z oceną badacza; zakażenie HIV w wywiadzie lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV podczas badań przesiewowych; jakikolwiek klinicznie istotne wyniki badań laboratoryjnych z zakresu chemii, hematologii lub badań moczu uzyskanych podczas wizyty przesiewowej w opinii badacza; obecność współistniejących chorób skóry, które mogą zakłócać ocenę badania; nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed wizytą przesiewową, choroby współistniejące o ciężkim nasileniu, które w 	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź EASI <p><u>Drugorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź IGA; EASI CFB; poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt oraz NRS-P CFB; DLQI CFB; BSA CFB; POEM CFB; profil bezpieczeństwa. 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																				
		<p>ocenie badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział chorego w badaniu.</p> <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u></p> <p>z badania utracono łącznie 79 (28,2%) z 280 randomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy LEB 125 mg Q4W 15 (20,5%) z 73 chorych. • z grupy LEB 250 mg Q4W 18 (22,5%) z 80 chorych. • z grupy LEB 250 Q2W 17 (22,7%) z 75 chorych. • z grupy PLC Q2W 29 (55,8%) z 52 chorych. <p>We wszystkich ramionach najczęstszym powodem utraty było wycofanie zgody.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="639 573 1161 929"> <thead> <tr> <th data-bbox="639 573 895 678">Parametr</th> <th data-bbox="895 573 1027 678">Grupa badana LEB 250 mg Q2W</th> <th data-bbox="1027 573 1161 678">Grupa kontrolna PLC Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="639 678 895 719">Liczba chorych</td> <td data-bbox="895 678 1027 719">75</td> <td data-bbox="1027 678 1161 719">52</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 719 895 759">Mężczyźni, n (%)</td> <td data-bbox="895 719 1027 759">26 (34,7)</td> <td data-bbox="1027 719 1161 759">28 (53,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 759 895 799">Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td data-bbox="895 759 1027 799">38,9 (17,4)</td> <td data-bbox="1027 759 1161 799">42,2 (18,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 799 751 875" rowspan="2">Wynik IGA, n (%)</td> <td data-bbox="751 799 895 840">3</td> <td data-bbox="895 799 1027 840">53 (70,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="751 840 895 875">4</td> <td data-bbox="895 840 1027 875">22 (29,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 875 895 929">Wynik EASI, średnia (SD)</td> <td data-bbox="895 875 1027 929">25,5 (11,2)</td> <td data-bbox="1027 875 1161 929">28,9 (11,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana LEB 250 mg Q2W	Grupa kontrolna PLC Q2W	Liczba chorych	75	52	Mężczyźni, n (%)	26 (34,7)	28 (53,8)	Wiek, średnia (SD) [lata]	38,9 (17,4)	42,2 (18,2)	Wynik IGA, n (%)	3	53 (70,7)	4	22 (29,3)	Wynik EASI, średnia (SD)	25,5 (11,2)	28,9 (11,8)	
Parametr	Grupa badana LEB 250 mg Q2W	Grupa kontrolna PLC Q2W																					
Liczba chorych	75	52																					
Mężczyźni, n (%)	26 (34,7)	28 (53,8)																					
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,9 (17,4)	42,2 (18,2)																					
Wynik IGA, n (%)	3	53 (70,7)																					
	4	22 (29,3)																					
Wynik EASI, średnia (SD)	25,5 (11,2)	28,9 (11,8)																					

AZS – atopowe zapalenie skóry; CDLQI ang. The Children's Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci; DLQI ang. Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych; EASI ang. Eczema Area and Severity Index – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku; EQ-5D-5L Kwestionariusz EuroQoL-5D, z 5-stopniową skalą; IGA ang. Investigators' Global Assessment – globalna ocena badacza; LEB – lebrykizumabu; NRS-P ang. Numerical Rating Scale – Pruritus – numeryczna skala oceny świądu; PLC – placebo; POEM ang. Patient-Oriented Eczema Measure – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta; PROMIS ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – kwestionariusz dotyczący wyników raportowanych przez chorych; SLS ang. Sleep Loss Scale - skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu; SCORAD ang. Severity SCORing of Atopic Dermatitis – punktacja atopowego zapalenia skóry; TCS ang. topical corticosteroids – miejscowe glikokortykosteroidy

[Redacted content]

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL (źródło: AKL wnioskodawcy).

Tabela 16. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
EASI	<p>Wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku (EASI, ang. Eczema Area and Severity Index) mierzony jako odsetek chorych z odpowiedzią m.in. EASI-75, EASI-90 tj. chorych, którzy osiągnęli poprawę o co najmniej 75%, 90% w skali EASI oceniającej obszar oraz nasilenie wyprysku atopowego. Jest to złożony wskaźnik z wynikami w zakresie od 0 do 72.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych z odpowiedzią EASI, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im niższy wynik, tym mniejszy obszar zajęty przez wyprysk atopowy i/lub mniejsze nasilenie wyprysku atopowego, świadczące o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p> <p>U chorych na AZS za istotną klinicznie zmianę na skali EASI przyjmuje się zmianę o 6,6 punktu.</p>
IGA	<p>Odpowiedź w zakresie globalnej oceny badacza (IGA, ang. Investigators' Global Assessment) zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) w 5-stopniowej skali od 0 (czysty) do 4 (ciężka postać choroby), z redukcją o ≥ 2 punkty względem wartości początkowej.</p> <p>Wynik jest wybierany przy użyciu deskryptorów, które najlepiej opisują ogólny wygląd zmian w danym punkcie czasowym.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie.</p>
NRS-P	<p>Numeryczna skala oceny świądu (NRS-P, ang. Numerical Rating Scale – Pruritus) to 11-punktowa skala, służąca do oceny najgorszego nasilenia świądu w ciągu ostatnich 24 godzin, gdzie wynik 0 oznacza "brak swędzenia", a wynik 10 oznacza "najgorszy świąd, jaki można sobie wyobrazić".</p> <p>Im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie. Zmiana ujemna świadczy zatem o poprawie stanu chorego (im większa tym wyższa skuteczność leczenia).</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty [Yosipovitch 2022].</p> <p>Wg autorów badania ADvocate-1 i ADvocate-2 zmiana o 4 punkty jest bardziej zachowawczą oceną efektu klinicznego.</p>
BSA	<p>Ocena zajętej przez zmiany chorobowe powierzchni ciała (BSA, ang. body surface area) szacuje zakres choroby lub zajęcie skóry w odniesieniu do AZS i jest wyrażona jako procent całkowitej powierzchni ciała. BSA został określony przy użyciu zasady dłoń chorego = 1%.</p> <p>Redukcja zajętej powierzchni wskazuje na poprawę i świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie.</p>
SLS	<p>Skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu (SLS, ang. Sleep Loss Scale) służy do pomiaru stopnia utraty snu z powodu swędzenia w czasie ostatniej nocy. Jest on oceniany w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie wynik 0 oznacza brak problemów ze snem, a wynik 4 oznacza niezdolność snu.</p> <p>Im większy odsetek chorych, którzy zgłosili zmniejszenie wyniku o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 1 punkt [Yosipovitch 2022a].</p> <p>Wg autorów badania ADvocate-1 i ADvocate-2 zmiana o 2 punkty jest bardziej zachowawczą oceną efektu klinicznego.</p>

Punkt końcowy	Definicja
SCORAD	<p>SCORAD (ang. Severity SCORing of Atopic Dermatitis) jest zatwierdzonym narzędziem klinicznym do oceny zakresu i nasilenia AZS. Ocena składa się z 3 elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie powierzchni przez AZS jest oceniane jako odsetek zajętej powierzchni segment po segmente przy zastosowaniu reguły 9s (np. 50% prawej nogi = 4,5) i zgłaszane jako suma wszystkich obszarów, z wynikiem w zakresie od 0 do 100; • intensywność objawów składająca się z 6 elementów: rumień, obrzęk, ścżenie/skorupa, złuszczenie, lichenifikacja i suchość. Każdy element jest oceniany w następujący sposób: brak (0), łagodny (1), umiarkowany (2) lub ciężki (3) (maksymalna, łączna liczba punktów to 18); • subiektywna ocena swędzenia i bezsenności jest rejestrowana dla każdego objawu przy użyciu wizualnej skali analogowej, gdzie 0 oznacza brak swędzenia (lub bezsenności), a 10 oznacza najgorsze wyobrażalne swędzenie (lub bezsenność), przy maksymalnym możliwym wyniku wynoszącym 20. <p>Wynik oblicza się wg wzoru: $A/5 + 7B/2 + C$, gdzie "A" definiuje się jako rozległość (0-100), "B" definiuje się jako intensywność (0-18), a "C" definiuje się jako subiektywne objawy (0-20). Maksymalny wynik indeksu SCORAD wynosi 103.</p> <p>Im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wartość MCID dla SCORAD wynosi 8,7 pkt. [Schram 2012].</p>
DLQI	<p>Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. Dermatology Life Quality Index) określany jest za pomocą 10-punktowego kwestionariusza jakości życia u dorosłych, który obejmuje 6 domen (objawy i uczucia, codzienne czynności, czas wolny, praca i szkoła, relacje osobiste i leczenie), ocenianych w kategorii ostatniego tygodnia przez chorych. Kategorie odpowiedzi obejmują następujące odpowiedzi: "wcale", "trochę", "dużo" i "bardzo dużo", z odpowiadającymi im wynikami odpowiednio: 0, 1, 2 i 3 punkty. Brak odpowiedzi lub odpowiedź "nieistotne" są punktowane jako 0.</p> <p>10 pytań jest punktowanych od 0 do 3, co daje możliwy całkowity wynik w zakresie od 0 (brak wpływu choroby skóry na QoL) do 30 (maksymalny wpływ na QoL).</p> <p>W DLQI (>16 lat) i CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index) (≤16 lat) pytano o wpływ AZS na jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia.</p> <p>Im niższe wyniki DLQI tym wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania DLQI=0 lub 1 tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>W przypadku ogólnych stanów zapalnych skóry zmianę wyniku DLQI o co najmniej 4 punkty uważa się za minimalną różnicę istotną klinicznie [Basra 2015].</p> <p>Wynik 0-1 pkt. oznacza brak wpływu zmian skórnych na życie chorego [Basra 2015].</p>
PROMIS	<p>Wynik kwestionariusza dotyczącego wyników raportowanych przez chorych (PROMIS®, ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) składa się z domen, wśród których każda zawiera po 8 pytań dotyczących lęku związanego odpowiednio z emocjami (lub lęku pediatrycznego) oraz dystresu emocjonalnego (lub pediatrycznego odczucia depresji). Odpowiedź na każde z pytań mieści się w zakresie 1-5.</p> <p>Im wyższy wynik tym większe poczucie niepokoju lub odczucie depresji.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie.</p>
POEM	<p>Wskaźnik pomiaru wyprysku ukierunkowany na pacjenta (POEM, ang. Patient-Oriented Eczema Measure) obejmuje 7 zwalidowanych obszarów określających objawy choroby w czasie ostatniego tygodnia. Składa się z 7 pytań (o suchość skóry, swędzenie, łuszczenie skóry, pęknięcie skóry, utratę snu, krwawienia oraz płaczliwość), których wynik punktacji mieści się w zakresie 0-28, gdzie 0: czysta skóra, a 28: poważne zmiany skórne).</p> <p>Im niższy wynik wg POEM wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Zmiana wyniku wg POEM wynosząca 3,4 pkt. jest uważana za MCID [Schram 2012].</p>
EQ-5D-5L	<p>Skala obejmuje 5 wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. EQ-VAS rejestruje natomiast samoocenę stanu chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. Wyniki w tych pięciu domenach można przedstawić jako profil zdrowia lub można je przekonwertować na pojedynczy sumaryczny numer indeksu tj. użyteczność, odzwierciedlający stopień preferencji chorego co do danego profilu zdrowia. EQ-5D jest wypełniany przez chorego w ośrodku badawczym.</p> <p>Im wyższy wynik tym wyższa jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaki wynik uznawany jest za istotny klinicznie dla chorych z AZS.</p>

CDLQI ang. The Children's Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci; DLQI ang. Dermatology Life Quality Index – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych; EASI ang. Eczema Area and Severity Index – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku; EQ-5D-5L Kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą; IGA ang. Investigators' Global Assessment – globalna ocena badacza; NRS-P ang. Numerical Rating Scale – Pruritus – numeryczna skala oceny świądu; POEM ang. Patient-Oriented Eczema Measure – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta; PROMIS ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – kwestionariusz dotyczący wyników raportowanych przez chorych; SLS ang. Sleep Loss Scale - skala oceny zaburzeń snu z powodu świądu; SCORAD ang. Severity SCORing of Atopic Dermatitis – punktacja atopowego zapalenia skóry; TCS ang. topical corticosteroids – miejscowe glikokortykosteroidy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją włączonych do AKL przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2).

Tabela 17. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do AKL wg Cochrane

Domena	ADhere	ADvantage	ADvocate-1	ADvocate-2	KGAF
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie		niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie		niskie	niskie	niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie		niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie		niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie		niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie		niskie	niskie	niskie

Ocenę jednoramiennego badania ADore przeprowadzono przy pomocy skali NICE: badanie uzyskało 7/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy Mostafa 2021, Nusbaum 2022, Silverberg 2024a, Lin 2024 oraz Alahmadi 2024 uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądów Bashrahi 2023, Chu 2023, Silvelberg 2022, Silverberg 2023a oraz Drucker 2024 określono jako niską. Szczegóły przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 14.6.2.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL):

- W badaniach ADvocate-1 i ADvocate-2 TCS o wysokiej, umiarkowanej lub niskiej sile działania stosowano do 16 tyg. w sytuacjach, w których takie leczenie zostało uznane za właściwe leczenie ratunkowe. Z kolei, w okresie przedłużenia, terapię ratunkową definiowano jako stosowanie jakiegokolwiek miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia (np. doustne kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne i fototerapia). W badaniu KGAF dopuszczono terapię ratunkową w celu opanowania objawów u chorego, a TCS uznano za preferowane leczenie przed ogólnoustrojowym leczeniem ratunkowym. W badaniu ADore stosowanie TCS o dowolnej sile działania było dozwolone jako leczenie ratunkowe w czasie trwania badania, gdy u chorego wystąpiły objawy kliniczne, które nie były tolerowane.
- nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Produkt leczniczy Ebglyss® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.11.2023 roku, w związku z tym, dane RWE nie są jeszcze dostępne;
- brak grupy kontrolnej w fazie podtrzymującej;
- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA.

- *nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dla badań ADvantage i ADjoin (...) (badania w toku)*
- *populacja w badaniu ADvantage była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. W odniesieniu do pozostałych badań zidentyfikowano następujące ograniczenia:*
 - *dotyczące populacji włączonej do badań pierwotnych dla lebrykizumabu: w badaniach KGAF i ADore populacja była częściowo zgodna z wnioskowaną, gdyż obejmowała odpowiednio wyłącznie dorosłych i wyłącznie młodzież. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych;*
 - *dotyczące wcześniejszego leczenia: stwierdzono, że w badaniach ADhere, ADhere-J, ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF i ADore dostępne dowody dotyczą populacji, nieodpowiadającej na leczenie miejscowe lub kwalifikującej się do leczenia ogólnego i niestosujących terapii immunosupresyjnej w czasie ≤4 tygodni przed wizytą początkową. Dotyczą one zatem populacji w części szerszej niż populacja wnioskowana, bowiem wcześniejsze stosowanie leczenia ogólnego zgłoszono u około połowy chorych (jedynie w przypadku badania KGAF nie podano informacji). Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych;*

Komentarz analityków AOTMiT: zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL, leczeni lebrykizumabem będą pacjenci z umiarkowaną albo ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (EASI \geq 16), którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów: a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.: niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej lub przeciwwskazania do jej stosowania lub wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają jej kontynuowanie b) u osób w wieku 18 lat i powyżej: niepowodzenie leczenia cyklosporyną, lub przeciwwskazania do jej stosowania cyklosporyny, lub wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają jej kontynuowanie.

Tym samym połowa chorych w badaniach ADhere, ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF oraz ADore nie spełnia warunku wcześniejszego stosowania leczenia ogólnego.

- *Za ograniczenie dotyczące interwencji uznano stosowanie lebrykizumabu w monoterapii w badaniach ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF i ADore, przy czym chorzy stosowali również emolienty bez właściwości leczniczych. Stosowanie TCS było dozwolone wyłącznie jako leczenie ratunkowe. Zgodnie z ChPL Ebglyss[®] lebrykizumab można stosować z TCS lub bez nich, natomiast zapisy wnioskowanego Programu lekowego B.124 wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy. W badaniach dla LEB w monoterapii interwencja jest zatem zgodna z ChPL Ebglyss[®], jednakże ze względu na zapisy wnioskowanego Programu lekowego B.124, wyniki z tych badań stanowiły dodatkowe dane dla efektywności klinicznej lebrykizumabu. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badania te stanowiły uzupełniające źródło danych.*

Komentarz analityków AOTMiT: Zgodnie z kryteriami włączenia proponowanej treści PL B.124 do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy. Niemniej jednak, zapisy PL nie określają, czy w trakcie leczenia LEB pacjenci muszą je stosować, tym samym możliwa jest terapia zarówno z leczeniem miejscowym, jak i bez niego.

- *badanie ADore było badaniem jednoramiennym. Ograniczenie to, co do zasady nie wpływa na obniżenie wiarygodności analizy, gdyż badanie to stanowiło uzupełniające źródło danych;*
- *w populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS jako komparator wskazano terapię standardową rozumianą jako kontynuacja suboptymalnego leczenia. W badaniach ADvantage i ADhere, ze względu na kryteria włączenia, porównanie lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty + TCS) dotyczyło chorych zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią AZS, a zatem obejmowało populację szerszą niż określona a priori w APD Ebglyss[®];*
- *w badaniu ADhere-J uczestniczyli chorzy rasy azjatyckiej (badanie uwzględniono na wniosek Agencji w związku z pismem w sprawie minimalnych wymagań);*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- *w badaniach, w których brały udział łącznie dzieci i dorośli (ADhere, ADvantage, ADvocate-1, ADvocate-2) populacja dzieci stanowiła od 11% do 22% chorych w jednym z ramion badania. Ponadto większość pacjentów w badaniach posiadała umiarkowaną postać AZS (od 59% do 73% chorych w badaniu).*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie zidentyfikowano danych dla analiz w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub zależnie do ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać). Należy jednak podkreślić, że pod względem wyniku EASI, populacja z badań pierwotnych była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną;

w populacji chorych z ciężką postacią AZS jako komparatory wskazano leki finansowane w ramach Programu lekowego B.124, tj. UPA, BAR, ABR, DUP i TRA.

Należy zaznaczyć, że ograniczenie do postaci ciężkiej wynika wyłącznie z zapisów obowiązującego Programu lekowego B.124, pomimo, że wszystkie leki finansowane w programie zostały zarejestrowane w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

[Redacted text block]

- *długookresowe porównanie efektywności klinicznej było możliwe jedynie w przypadku bezpośredniego porównania lebrykizumabu ze standardową terapią.* [Redacted text block]

Komentarz analityków AOTMiT: Zapisy obecnie obowiązującego PL B.124 obejmują leczenie pacjentów z ciężką postacią choroby (EASI>20).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Redacted text block]

⁷ Co 2 tyg./co tydzień

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. W przypadku oceny skuteczności, dla interwencji badanej ekstrahowano wyłącznie wyniki przedstawione dla lebrykizumabu dawkowanego zgodnie z zapisami ChPL Ebglyss.

LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia) – wyniki badań pierwotnych

- IGA

W 16. tygodniu u chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odpowiedź IGA (ogólne nasilenie AZS, def. jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) występowała IS częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere, ADvantage), w porównaniu z grupą kontrolną. W populacji młodzieży do 18 r.ż. nie odnotowano różnic IS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odpowiedź IGA dla LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia) – wyniki badań pierwotnych

Badanie	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
ADhere	mITT	MCMC-MI	41,2	145	22,1	66	18,3 (5,1; 31,5)	6 (4; 20)	TAK p<0,05
ADhere	mITT – młodzież (≥ 12 r.ż. i <18 r.ż., ≥ 40 kg)	MCMC-MI	57,3	32	28,6	14	b/d	b/d	NIE
ADvantage		MCMC-MI	42,0	220	24,5	111			TAK p<0,01

- EASI

W 16. tygodniu u chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odpowiedź EASI-75 i EASI-90 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere, ADvantage) w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania EASI-75 z równoczesną poprawą wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt była istotnie statystycznie wyższa u chorych leczonych LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w podgrupie młodzieży w badaniu ADhere.

Tabela 19. Odpowiedź EASI dla LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia) – wyniki badań pierwotnych

Badanie	Populacja	Imputacja danych	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
ADhere	mITT	MCMC-MI	EASI-75	69,5	145	42,2	66	26,4 (12,1; 40,8)	4 (3; 9)	TAK p<0,001
			EASI-90	41,2		21,7		18,9 (6,1; 31,7)	6 (4; 17)	TAK p<0,01
			EASI-75 i poprawa wyniku wg NRS-P o ≥4 pkt*	38,3	130	16,8	57	21,6 (8,3; 35,0)	5 (3; 13)	TAK p<0,01
ADhere	mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	b/d	EASI-75	88,0	32	57,1	14	b/d	b/d	TAK p<0,05
			EASI-90	55,1		28,6				NIE
ADvantage	[redacted]	MCMC-MI	EASI-75	68,4	220	40,8	111	[redacted]	[redacted]	TAK p<0,001
			EASI-90	42,9		20,8		[redacted]	[redacted]	TAK p<0,001
			[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) w wyniku EASI wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 20. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w porównaniu z wartością początkową, 16 tyg.

Badanie	Populacja	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
ADhere	mITT	-76,8 (4,1)	145	-53,1 (5,1)	66	-23,6 (-33,6; -13,7)	TAK p<0,001

- NRS-P

W 16. tygodniu poprawa wyniku NRS-P o ≥4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowała IS częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere, ADvantage) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w podgrupie młodzieży w badaniu ADhere.

Tabela 21. Częstość występowania poprawy wyniku NRS-P

Badanie	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg NRS-P o ≥4 pkt*										
ADhere	16 tyg.	Mitt	MCMC-MI	50,6	130	31,9	57	19,2 (4,3; 34,1)	6 (3; 24)	TAK p<0,05
ADhere		mITT – młodzież (≥12 r.ż. i <18 r.ż., ≥40 kg)	MCMC-MI	45,8	24	13,8	11	b/d	b/d	NIE
ADvantage		[redacted]	MCMC-MI	49,9	[redacted]	29,7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK p<0,05

Badanie	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg NRS-SP o ≥4 pkt										

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg NRS-P ≥4 punkty

- DLQI

W 16. tygodniu poprawa wyniku DLQI o ≥4 punkty występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 22. Częstość występowania poprawy wyniku DLQI

Badanie	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
				Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
Poprawa wyniku wg DLQI o ≥4 pkt*										
ADhere	16 tyg.	mITT	MCMC-MI	77,4	105**	58,7	48**	17,2 (0,1; 34,3)	6 (3; 10)	TAK p<0,05
DLQI 0-1***										
ADhere	16 tyg.	mITT	NRI	27,5	b/d	8,0	b/d	b/d	b/d	TAK p<0,01

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI ≥4 punkty

**chorzy w wieku >16 r.ż., dla których dostępny był wynik DLQI na początku badania

***oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wyniki wg DLQI >1

- SLS

W 16. tygodniu poprawa wyniku SLS o ≥2 punkty występowała IS częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 23. Częstość występowania poprawy wyniku SLS o ≥2 pkt*

Badanie	Populacja	Imputacja danych	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		RD (95% CI) [%]	NNT (95% CI)	IS
			Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N			
ADhere	mITT	MCMC-MI	34,5	88	18,4	34	20,8 (2,1; 39,5)	5 (3; 48)	TAK p=0,048

*oceniało wyłącznie u chorych, którzy na początku badania uzyskali wynik wg SLS ≥2 punkty

- Jakość życia

W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (ADhere,) nad grupą kontrolną w ocenie POEM / EQ-5D-5L (UK Health Index) / EQ-5D-5L (US Health Index).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w badaniu ADhere w ocenie niepokoju/depresji wg PROMIS i jakości życia EQ-5D-5L (VAS).

Tabela 24. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia, 16 tyg.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
ADhere	mITT	EQ-5D-5L (VAS)	10,1 (1,8)	143	6,5 (2,4)	65	3,6 (-1,1; 8,3)	NIE
		EQ-5D-5L (UK Health Index)	0,15 (0,02)	143	0,05 (0,03)	65	0,1 (0,06; 0,16)	TAK p<0,001
		EQ-5D-5L (US Health Index)	0,1 (0,01)	143	0,03 (0,02)	65	0,07 (0,04; 0,1)	TAK p<0,001
		POEM	-10,2 (0,7)	101	-6,2 (1,04)	40	-4,0 (-6,3; -1,7)	TAK p<0,001
ADhere	mITT – dorośli (≥18 r.ż.)	Niepokój wg PROMIS	-1,9 (1,0)	101	-1,1 (1,4)	43	-0,8 (-3,6; 2,0)	NIE
		Depresja wg PROMIS	-1,4 (0,8)	101	-1,2 (1,1)	43	-0,2 (-2,4; 2,1)	NIE

Ocena skuteczności LEB Q4W +TCS w ramach fazy przedłużonej – wyniki badania ADjoin (długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADCovate1 i Advocate-2)

Częstość występowania odpowiedzi IGA (chorzy z wynikiem 0 lub 1 z ≥2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego w 16. tygodniu) u chorych ≥12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła w badaniu ADjoin 86,8% w 56. tygodniu oraz 78,6% w 104. tygodniu. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w badaniu ADjoin w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła ok. 81% w 56. tygodniu oraz 96% w 104. tygodniu. Ponadto, 72% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu. W 68. tygodniu 89% chorych leczonych LEB Q4W + TCS zgłosiło utrzymanie ≥3-punktowej poprawy w skali NRS-P, natomiast osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt odnotowano u 32% chorych. Poprawa wyniku SLS o ≥1 pkt/2 pkt wystąpiła odpowiednio u 86% i 75% chorych.

Tabela 25. Ocena skuteczności w badaniu ADjoin

Punkt końcowy	OBS	Populacja	Imputacja danych	LEB Q4W + TCS	
				Odsetek [%]	N
Odpowiedź IGA	56 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	MCMC-MI	86,8	16
	104 tyg.		Brak	78,6	14
EASI-75	56 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu*	MCMC-MI	81,2	29
EASI-75	104 tyg.	Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu**	Brak	96,0	25
EASI-90		Chorzy z odpowiedzią w 16. tygodniu***		72,0	
Utrzymanie poprawy wyniku NRS-P o ≥3 pkt	68 tyg.	-	Brak	88,9	18
Osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt		-		31,6	19
Poprawa wyniku SLS o ≥1 pkt		-		85,7	14
Poprawa wyniku SLS o ≥2 pkt		-		75,0	8

*chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu ADhere i którzy nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 po 56 tygodniach kontynuacji leczenia

**chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu ADhere i którzy nadal wykazywali odpowiedź EASI-75 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

***chorzy, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu ADhere i którzy osiągnęli odpowiedź EASI-90 po 104 tygodniach kontynuacji leczenia

Ocena skuteczności LEB w monoterapii vs PLC

Wyniki badań pierwotnych dla LEB w monoterapii po 16 tyg. leczenia u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są zbieżne z wynikami dla leczenia skojarzonego. Istotną statystycznie przewagę

LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych (odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50, odpowiedź IGA 0-1, poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa DLQI o ≥ 4 pkt).

Tabela 26. Podsumowanie kluczowych wyników analizy – monoterapia, porównanie LEB Q2W vs. PLC

Badanie	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.					
		Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1^	Poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt^^	Poprawa DLQI o ≥ 4 pkt^^^
ADvocate-1	Odsetek [%]	38,3 vs 9,0 p<0,001	58,8 vs 16,2 p<0,001	-	43,1 vs 12,7 p<0,001	45,9 vs 13,0 p<0,001	75,6 vs 33,8 p<0,001
	RD (95% CI) [%]	28,8 (21,3; 36,3)	42,0 (33,3; 50,6)	-	29,7 (21,6; 37,8)	32,9 (24,6; 41,3)	41,8 (31,2; 52,3)
ADvocate-2 (dorośli)	Odsetek [%]	30,7 vs 9,5 p<0,001	52,1 vs 18,1 p<0,001	-	33,2 vs 10,8 p<0,001	39,8 vs 11,5 p<0,001	66,3 vs 33,6 p<0,001
	RD (95% CI) [%]	20,7 (13,3; 28,1)	33,3 (24,4; 42,2)	-	21,9 (14,2; 29,6)	28,3 (20,0; 36,5)	33,0 (22,2; 43,8)
KGAF	Odsetek [%]	44,0 vs 11,4 p<0,001	60,6 vs 24,3 p<0,001	81,0 vs 45,8 p<0,001	44,6 vs 15,3 p=0,002	70,0 vs 27,3 p<0,001	-
	RD (95% CI) [%]	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	Nie wskazano	-
ADore	Odsetek [%]	44,0	73,2	90,3	46,3	-	

*częstość występowania odpowiedzi EASI-90

** częstość występowania odpowiedzi EASI-75

*** częstość występowania odpowiedzi EASI-50

^częstość występowania odpowiedzi IGA 0-1 (wynik 0 lub 1)

^^częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 pkt względem wartości początkowej

^^^ częstość występowania poprawy wyniku DLQI o ≥ 4 pkt względem wartości początkowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Badanie	Porównanie LEB Q2W vs komparator	Parametr	Wyniki dla kluczowych punktów końcowych skuteczności Faza indukcji, tydzień 16.				
			Odpowiedź EASI-90*	Odpowiedź EASI-75**	Odpowiedź EASI-50***	Odpowiedź IGA 0-1^	Poprawa NRS-P o ≥4 pkt^^
Rand 2023^{^^^}	DUP 300 mg Q2W	RR (95% CI)	-	0,995 (0,842; 1,177)	-	1,334 (1,022; 1,742)	-

*częstość występowania odpowiedzi EASI-90

** częstość występowania odpowiedzi EASI-75

*** częstość występowania odpowiedzi EASI-50

^częstość występowania odpowiedzi IGA 0-1 (wynik 0 lub 1)

^^częstość występowania poprawy wyniku NRS-P o ≥4 pkt względem wartości początkowej

^^^ analiza MAIC dla monoterapii

Wyniki przeglądów systematycznych

W tabeli poniżej przedstawiono wnioski z przeglądów systematycznych odnalezionych przez Wnioskodawcę. Wnioski z przeglądów są spójne z wynikami badań pierwotnych i porównań pośrednich.

Tabela 31. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy

Przegląd	Cel przeglądu	Wnioski
Alahmadi 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa LEB. Nie podano daty przeszukiwania baz.	Do metaanalizy włączono 4 badania, w których łącznie uczestniczyło 1 686 chorych którzy stosowali LEB vs PLC w leczeniu AZS. Uczestnicy wszystkich badań charakteryzowali się zbliżonym nasileniem AZS (mierzone za pomocą skali EASI) oraz byli zróżnicowani rasowo. Oceniano wyniki dla 16 tyg. Pełna metaanaliza*** wszystkich 4 badań wykazała statystycznie istotną poprawę** w zmianie wyniku w skali: <ul style="list-style-type: none"> EASI dla LEB vs z PLC: MD: -25,60 (95%CI: -38,01; -13,18), p<0,0001; BSA dla LEB vs z PLC: MD: -10,33 (95%CI: -16,50; -4,15), p<0,0006; EASI75 dla LEB vs PLC: RR: 2,71 (95%CI: 2,13; 3,45), p<0,00001; IGA z LEB vs PLC: RR: 0,92 (95%CI: 0,83; 1,02). Analiza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nieciężkich AE w grupie LEB vs PLC: RR: 0,89 (95%CI: 0,79; 0,99), p=0,03 oraz SAE w grupie LEB vs PLC: RR: 0,68 (95%CI: 0,33; 1,42), P=0,30.
Bashrahi 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lebrkizumabu w monoterapii względem placebo w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Data przeszukania baz: do 01.10.2022 r.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 3 badania RCT dla LEB vs PLC, w których uczestniczyło łącznie 1 149 chorych: Badanie Advocate-1, Advocate-2 oraz KGAF. Przeprowadzono metaanalizę wyników w podziale na dawkowanie LEB dla 16 tyg., w tym dla dawki zgodnej z ChPL (indukcja 500 mg w 0 i 2 tyg., a następnie 250 mg co 2 tyg.). Terapia LEB prowadziła do istotnej redukcji średniego wyniku w skali EASI (SMD (95%CI): -0,68 (-0,81; -0,54)), uzyskania odpowiedzi w skali IGA (RR (95%CI): 3,13 (2,32; 4,22)), redukcji wyniku w skali BSA (SMD (95%CI): -0,77 (-1,07; -0,47)) oraz uzyskania odpowiedzi EASI-75 (RR (95%CI): 3,02 (2,39; 3,82)) względem PLC w czasie 16 tyg. Nie wykazano różnic między LEB a PLC w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR (95%CI): 0,72 (0,18; 2,90)), nieciężkich zdarzeń niepożądanych (RR (95%CI): 0,93 (0,74; 1,16)) oraz zgonów (RR (95%CI): 0,17 (0,01; 4,12)). Lebrykizumab stanowi obiecującą opcję leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. Wykazuje wysoką skuteczność leczenia oraz wysoki profil bezpieczeństwa.
Chu 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry na podstawie randomizowanych	Do przeglądu z metaanalizą włączono 149 badań RCT, w tym 4 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla LEB vs PLC: badanie ADhere, Advocate-1, Advocate-2 oraz KGAF. Do przeglądu włączono również badanie TREBLE, w którym dawkowanie LEB było niezgodne z ChPL. W metaanalizie ramiona z badań z dawkowaniem odmiennym od standardowego analizowano oddzielnie. Metaanaliza wyników w zakresie ciężkości nasilenia świądu ocenianego w skali NRS-P wykazała umiarkowaną skuteczność LEB vs PLC (MD (95%CI): -1,77 (-2,32; -1,24)). W zakresie zaburzeń

Przegląd	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>badan klinicznych z wykorzystaniem metaanalizy danych.</p> <p>Data przeszukania baz: do 29.11.2022 r.</p>	<p>snu ocenianych w skali NRS LEB wymieniany jest wśród terapii o najwyższej skuteczności w stosunku do PLC (MD (95%CI): -1,59 (-2,09; -1,08).</p> <p>Umiarkowaną skuteczność na podstawie dowodów wysokiej jakości wykazano również w ocenie jakości życia zależnej od AZS (skala DLQI) dla LEB vs PLC (MD (95%CI): -3,92 (-5,55; -2,31).</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa terapii LEB częstość występowania zapalenia spojówek była istotnie statystycznie wyższa względem PLC (OR (95%CI): 2,58 (1,33; 4,99)) i była zbliżona do częstości występowania tego zdarzenia dla DUP i TRA. Dla pozostałych analizowanych interwencji nie stwierdzono znamienych różnic względem PLC lub dowody były niskiej jakości. W ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia nie stwierdzono znamienych różnic między LEB i PLC.</p>
Drucker 2024[^]	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ogólnoustrojowych immunomodulujących metod leczenia AZS w tym lebrykizumabu.</p> <p>Data przeszukiwania baz 3.11.2023 r.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 97 badań, w których łącznie uczestniczyło 24 679 chorych.</p> <p>Lebrykizumab w porównaniu do DUP prawdopodobnie nie wiązał się z istotną różnicą w redukcji w skalach EASI, POEM, DLQI oraz nie był związany z różnicą w zmniejszeniu wyniku w skali NRS-P w trakcie badania do 16 tygodni. Wykazano wyższe wyniki OR w ocenie EASI-50, EASI-75, EASI-90 oraz odpowiedzi IGA u chorych przyjmujących DUP względem LEB.</p> <p>Skuteczność LEB względem pozostałych leków immunomodulujących była zbliżona, z przewagą UPA oraz ABR stosowanych w wysokich dawkach.</p> <p>Wyniki przeglądu potwierdzają, że LEB jest kolejnym skutecznym leczeniem biologicznym stosowanym przez chorych na AZS. Pomimo że skuteczność oceniana na podstawie dychotomicznych punktów końcowych wykazywała korzyść w stosowaniu DUP, różnice w skuteczności między DUP a LEB w wynikach ciągłych były niewielkie.</p>
Lin 2024	<p>Analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa LEB w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Data przeszukiwania baz 8.08.2023 r</p>	<p>Do metaanalizy włączono 5 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 1 551 chorych (784 mężczyzn oraz 767 kobiet).</p> <p>Wśród metaanalizy badań dla LEB zauważono istotne zmniejszenie wyniku EASI we wszystkich włączonych badaniach względem PLC: SMD: -0,527 (95% CI: -0,617; -0,436); p<0,001. Zauważono również istotną poprawę w skali NRS-P w grupie LEB w porównaniu z PLC: SMD: -0,515 (95% CI: -0,718; -0,312), p<0,01. Brak istotnie statystycznej różnicy w grupie LEB vs PLC w skali P-VAS: SMD: -0,194 (95% CI: -0,415; 0,027), p=0,086. W skali POEM nastąpiła mierzalna poprawa w grupie LEB w porównaniu z PLC: SMD: -0,653 (95% CI: -0,911; -0,395), p<0,001. Wynik SLS w grupie LEB uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z grupą PLC: SMD: -0,475 (95% CI: -0,598; -0,351), p<0,001. Wyniki wszystkich włączonych badań wykazały wyższe wyniki DLQI w grupach przyjmujących LEB vs PLC: SMD: -2,52 (95% CI: -0,350; -0,153), p<0,001. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w grupie LEB vs PLC w częstości występowania działań niepożądanych: RR: 0,984 (95% CI: 0,907; 1,068), p=0,701 oraz ciężkich działań niepożądanych: RR: 0,748 (95% CI: 0,410; 1,364), p=0,343.</p>
Mostafa 2021	<p>Ocena wpływu terapii biologicznych i inhibitorów JAK na jakość życia u chorych na atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Data przeszukania baz: do 21.03.2021 r.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 16 badań (13 publikacji), w których uczestniczyło łącznie 7 933 chorych. Włączono 1 badanie dla LEB vs PLC: KGAF dla 16 tyg. okresu obserwacji.</p> <p>Lebrykizumab 250 mg co 2 tyg. został uszeregowany jako najbardziej skuteczny lek w ocenie jakości życia za pomocą skali oceniającej maksymalne nasilenie świądu w skali numerycznej. Niżej w rankingu uszeregowano UPA, LEB w niższych dawkach, nemolizumab, BAR oraz TRA.</p> <p>Ocena jakości życia za pomocą skali DLQI wykazała najwyższą skuteczność względem PLC dla DUP co tydzień, a następnie kolejno dla DUP co 2 tyg., ABR 200mg, BAR 4 mg oraz LEB 250 mg co 2 tyg. (metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie między tymi lekami). Niżej uszeregowane zostały: LEB 250 mg co 4 tyg., TRA, ABR 100mg, BAR 2mg i 1 mg.</p> <p>W ocenie skali POEM najwyższą skuteczność względem PLC stwierdzono dla ABR 200mg, a następnie kolejno dla DUP co tydzień, DUP co 2 tyg., i LEB 250 mg co 2 tyg., oraz 250 mg co 4 tyg. (metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie między tymi lekami). Niżej uszeregowane zostały: BAR 4 mg, i 2mg, ABR 100mg oraz TRA.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy autorzy publikacji stwierdzają, wszystkie analizowane terapie biologiczne wydają się relatywnie skuteczne w leczeniu chorych na AZS względem PLC.</p>
Nusbaum 2022	<p>Ocena skuteczności leków biologicznych oraz leków małocząsteczkowych podawanych doustnie, w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Data przeszukania baz: do 26.03.2021 r.</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 27 badań RCT, w tym 1 badanie dla LEB vs PLC spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: badanie KGAF dla 16 tyg. okresu obserwacji. Do przeglądu włączono również badanie TREBLE, w którym dawkowanie LEB było niezgodne z ChPL.</p> <p>Wśród analizowanych monoterapii najwyższą pozycję w rankingu w ocenie uzyskania odpowiedzi EASI-75 uzyskał UPA 30 mg, a następnie zbliżoną skuteczność uzyskał ABR 200mg, UPA 15 mg oraz LEB 250 mg co 2 tyg. lub co 4 tyg. LEB, UPA oraz ABR były bardziej skuteczne względem DUP, który z kolei wykazał wyższą skuteczność względem pozostałych analizowanych leków.</p> <p>Analiza jakości życia w skali DLQI wykazała zbliżoną znamienne statystycznie wyższą skuteczność większości analizowanych leków względem PLC, w tym LEB, Zdecydowaną przewagę stwierdzono dla ABR.</p> <p>Najwyższą skuteczność w ocenie objawów ocenianych przez chorego w skali NRS-P stwierdzono dla LEB 250mg co 2 tyg., ABR 200mg oraz UPA 30mg w monoterapii.</p>
Silverberg 2023a	<p>Porównanie skuteczności celowanych terapii ogólnoustrojowych</p>	<p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 13 badań RCT (w których uczestniczyło łącznie 7 105 chorych), w tym 2 badania dla LEB vs PLC: Advocate-1 oraz Advocate-2 (okres obserwacji 16 tyg.).</p>

Przegląd	Cel przeglądu	Wnioski
Silverberg 2022*	stosowanych w monoterapii w leczeniu chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Data przeszukania baz: do 17.05.2021 r.	Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz sieciowych utworzono ranking hierarchiczny prawdopodobieństwa wyższej skuteczności leku. LEB w dawce 250 mg na 9 ocenianych terapii przypisano 7. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-90, 4. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-75, oraz w ocenie redukcji świądu w skali NRS-P o co najmniej 4 punkty, a także 5. miejsce w ocenie odpowiedzi IGA 0-1. Najwyższe miejsca w rankingu uzyskiwał UPA 30 mg lub 15 mg oraz ABR 200 mg. Niemniej autorzy przeglądu podkreślają, iż przy wyborze terapii oprócz jej skuteczności należy wziąć pod uwagę również jej bezpieczeństwo, stosunek korzyści do ryzyka oraz preferencje chorego.
Silverberg 2024a^^	Ocena względnej skuteczności lebrykizumabu (nowego leku biologicznego) oraz zatwierdzonych ukierunkowanych terapii ogólnoustrojowych stosowanych na AZS. Data przeszukiwania baz do 04.2023 r.	Do metaanalizy włączono 22 badania kliniczne fazy II oraz III, które dotyczyły ukierunkowanych terapii ogólnoustrojowych, w zatwierdzonych schematach dawkowania. Przegląd przeprowadzony dla maksymalnie 16 tygodni leczenia wykazał, że LEB Q2W wykazuje podobny wskaźnik odpowiedzi jak DUP, najszerzej stosowana ukierunkowana terapia ogólnoustrojowa w przypadku choroby AZS. W przypadku zatwierdzenia może stanowić wartościową opcję leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz sieciowych utworzono ranking hierarchiczny prawdopodobieństwa wyższej skuteczności leku. Prawdopodobieństwo skuteczności w zakresie odpowiedzi EASI (50/75/90) oraz IGA 0/1 w 12-16 tyg. było najwyższe dla UPA 30mg i UPA 15mg oraz ABR 200 mg. Lebrykizumabowi na 9 ocenianych terapii przypisano 5. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-90, 5. miejsce w ocenie odpowiedzi EASI-75, oraz 4. miejsce w ocenie redukcji świądu w skali NRS-P o co najmniej 4 punkty, a także 5. miejsce w ocenie odpowiedzi IGA 0-1.

*publikacja Silverberg 2023a stanowi aktualizację przeglądu Silverberg 2022, w ramach której uwzględniono najnowsze badania dla LEB. Opis metodyki przeglądu został opracowany na podstawie publikacji Silverberg 2022.

**w tekście publikacji autorzy najprawdopodobniej przedstawili błędny wynik, który nie jest zgodny z wynikiem przedstawionym na wykresie forrest-plot. W analizie przedstawiono wyniki z wykresu forrest-plot, które są bardziej prawdopodobne.

***wyniki dla większości opisanych punktów końcowych nie są spójne z wynikami przedstawionymi na wykresach forrest-plot. Znacząco obniża to jakość publikacji, dlatego też zdecydowano o obniżeniu jakości przeglądu w skali AMSTAR 2.

^szczegółowy opis metodyki został przedstawiony w publikacji Drucker 2024b [Drucker 2024b]

^^na podstawie materiałów konferencyjnych (abstrakt + poster);

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach badań pierwotnych nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej, natomiast ekstrahowano osobno wyniki dla fazy indukcji i dla fazy podtrzymania, ze względu na zmianę dawkowania LEB w 16 tygodniu.

Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

W badaniach ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnego zgonu.

. W badaniu ADhere TEAE ogółem / o łagodnym/umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia / SAE / TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w grupach LEB + TCS i PLC + TCS. W badaniu Advantage TEAE ogółem / SAE / TEAE prowadzące do przerwania leczenia / także występowały z podobną częstością w obu grupach.

Tabela 32. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS, 16 tyg.

Badanie	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ADhere	TEAE ogółem	63 (43,4)	145	23 (34,8)	66	1,44 (0,79; 2,63)	0,09 (-0,05; 0,23)	n/d	NIE
	TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	32 (22,1)		12 (18,2)		1,27 (0,61; 2,67)	0,04 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
	TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	28 (19,3)		10 (15,2)		1,34 (0,61; 2,95)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	3 (2,1)		1 (1,5)		1,37 (0,14; 13,45)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	SAE	2 (1,4)		1 (1,5)		0,91 (0,08; 10,21)	-0,001 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N						
	Zgony	0 (0,0)	220	0 (0,0)	111	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	3 (2,1)		0 (0,0)		4,35 (0,37; 50,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE		
ADvantage	TEAE ogółem	136 (61,8)	220	59 (53,2)	111	1,43 (0,90; 2,26)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE		
	SAE ⁸	3 (1,4) ⁹		1 (0,9)		1,52 (0,16; 14,79)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,9)		2 (1,8)		0,50 (0,07; 3,60)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE		
			220		111						

*według opinii badacza

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszym AE o znaczeniu klinicznym były zakażenia ogółem, które zgłoszono u ok. 17% chorych w grupie LEB Q2W +TCS i u ok. 14% chorych w grupie PLC + TCS. Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż u 4% chorych. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (zakażenia ogółem, potencjalne zakażenie oportunistyczne, zakażenia skóry, zakażenie wirusem opryszczki, eozynofilia, zaburzenie związane z eozynofilami, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

[Redacted]

[Redacted]

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie spojówek i ból głowy (po ok. 5% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 6% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż 5% chorych. Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W +

8 [Redacted]

9 [Redacted]

10 [Redacted]

TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu ADvantage w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie nosa i gardła oraz zapalenie spojówek (odpowiednio ok. 13% i 11% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 13% chorych). Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS.

Tabela 33. Częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych LEB Q2W+TCS vs PLC+TCS

Badanie	Punkt końcowy	LEB Q2W + TCS		PLC + TCS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ADhere	Zapalenie spojówek	7 (4,8)	145	0 (0,0)	66	4,47 (0,88; 22,63)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
	Ból głowy	7 (4,8)		1 (1,5)		3,30 (0,40; 27,36)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	Nadciśnienie	4 (2,8)		1 (1,5)		1,84 (0,20; 16,82)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zapalenie nosa i gardła	3 (2,1)		4 (6,1)		0,33 (0,07; 1,51)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
	Zaostrzenie AZS	3 (2,1)		3 (4,5)		0,44 (0,09; 2,26)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
	Suchość oka	3 (2,1)		0 (0,0)		4,35 (0,37; 50,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
ADvantage	Zapalenie nosa i gardła	28 (12,7)	220	14 (12,6)	111	1,01 (0,51; 2,01)	0,001 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
	Zapalenie spojówek	25 (11,4)		2 (1,8)		6,99 (1,62; 30,06)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (7; 20)	TAK
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	220	[Redacted]	111	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa - skumulowane dane z 8 badań klinicznych dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS¹¹

Zintegrowaną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono:

¹¹ Populacja obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z wyjątkiem 38 chorych z badań ADhere, ADvocate-2 oraz ADjoin, z powodu niespełnienia kryterium umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby (populacja zmodyfikowana). Z uwagi na metodykę analizy, bezpośrednie porównanie grup między sobą nie było możliwe. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnic między grupami, a jedynie zestawiono wyniki dla poszczególnych grup. Dane te mają charakter poglądowy.

- w grupach kontrolowanych z placebo dla 16 tyg. Uwzględniono dane dla LEB w dawce 250 mg co 2 tyg. (LEB Q2W) vs PLC z 4 badań: ADvocate-1, ADvocate-2, ADhere oraz KGAF. Analizę przeprowadzono łącznie dla LEB/PLC w monoterapii oraz w skojarzeniu z TCS – dawkowanie LEB zgodne z ChPL.

- dla wszystkich chorych otrzymujących LEB. Uwzględniono długoterminowe dane dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę LEB (LEB Q2W, LEB Q4W, LEB 125 mg pojedyncza dawka, LEB 250 mg pojedyncza dawka, LEB 125 mg Q4W) z 8 ww. badań.

Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W ± TCS (49,2%) oraz PLC ± TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u <2% chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC ± TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC), zapalenie nosogardzieli (4,4% vs 3,2%), ból głowy (4,4% vs 2,9%) oraz zapalenie spojówek (6,5% vs 1,8%).

Analiza długoterminowa (mediana obserwacji 365 dni) wykazała, że u chorych leczonych LEB częstość poszczególnych zdarzeń TEAE była niska i wynosiła dla najczęstszych, tj. występujących u ≥5% chorych: 9,1% w przypadku zapalenie nosogardzieli, 7,7% w przypadku COVID-19, 7,4% w przypadku zaostrzenia AZS i 6,5% w przypadku zapalenia spojówek.

Z kolej w przypadku TEAE specjalnego zainteresowania najczęściej (u ≥5% chorych) raportowano: zapalenie spojówek ogółem [10,6%, w tym zapalenie spojówek (6,5%)], zakażenia ogółem (35,8%) i zakażenie opryszczką ogółem (5,1%). Częstość występowania nowotworów u chorych była niewielka. Podczas 16 tygodni biorąc pod uwagę badania RCT dla LEB Q2W vs PLC raportowano jedynie pojedyncze zdarzenia nowotworów skóry. W badaniach długoterminowych dla lebrykizumabu nowotwory wystąpiły ogółem u mniej niż 1% chorych.

Ocena bezpieczeństwa dla monoterapii

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

W fazie przedłużonej dla terapii LEB Q4W TEAE ogółem raportowano u ok. 52% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz SAE raportowano jedynie u ok. 2% chorych. Większość TEAE miało umiarkowany stopień nasilenia. W fazie przedłużenia nie zgłoszono żadnego zgonu.

Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa z badań klinicznych dla LEB vs UPA, DUP, BAR, TRA i ABR

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem omaweloksolonu innych niż opisanych w ChPL.

ChPL Ebglyss

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zapalenie spojówek (6,9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,6%), alergiczne zapalenie spojówek (1,8%) i suchość oka (1,4%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

W bazie ADRReport raportowano 3 zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, 2 zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz pojedyncze zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W bazie WHO raportowano 2 zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz pojedyncze zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń serca, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lebrykizumabem (Ebglyss) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 12 r.ż.

Do przeglądu Wnioskodawca włączył 7 badań pierwotnych, w których udział wzięli chorzy z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$, w tym:

- dwa badania RCT dla LEB w skojarzeniu z TCS: ADhere (pacjenci ≥ 12 r.ż. będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej), Advantage (chorzy ≥ 12 r.ż. po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną);
- 3 badania RCT dla LEB w monoterapii: ADcovate1 i ADvocate (pacjenci ≥ 12 r.ż.), KGAF (dorośli);
- 1 otwarte badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LEB w monoterapii (ADore), obejmujące młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat;
- jedno długoterminowe przedłużenie (LTE): ADjoin (obejmujące pacjentów z ADhere, ADore, ADcovate-1 i ADvocate-2, którzy otrzymywali LEB w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS).

Ponadto przedstawiono wyniki analizy MAIC porównującej LEB w monoterapii / vs. DUP

i 9 opracowań wtórnych.

Z uwagi na to, że zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, wnioskodawca przyjął, że badania dla terapii skojarzonej z TCS będą stanowiły podstawowe źródło danych, natomiast badania dla monoterapii, w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe, będą stanowiły dane uzupełniające.

Wyniki dla porównania LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

W 16. tygodniu u chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odpowiedź IGA (ogólne nasilenie AZS, def. jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) oraz odpowiedź EASI-75 i EASI-90 i poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowały IS częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere, ADvantage), w porównaniu z grupą kontrolną. W populacji młodzieży do 18 r.ż. nie odnotowano różnic IS w zakresie odpowiedzi IGA, EASI-75 i poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu (Adhere).

Odpowiedź EASI-75 z równoczesną poprawą wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt oraz poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 punkty i poprawa wyniku SLS o ≥ 2 punkty występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną.

. W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (ADhere,) nad grupą kontrolną w ocenie POEM / EQ-5D-5L (UK Health Index) / EQ-5D-5L (US Health Index). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w badaniu ADhere w ocenie niepokoju/depresji wg PROMIS i jakości życia EQ-5D-5L (VAS).

Ocena skuteczności LEB w monoterapii vs PLC

Wyniki badań pierwotnych dla LEB w monoterapii po 16 tyg. leczenia u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są zbieżne z wynikami dla leczenia skojarzonego. Istotną statystycznie przewagę LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych (odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50, odpowiedź IGA 0-1, poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa DLQI o ≥ 4 pkt).

Ocena skuteczności LEB Q4W +TCS vs PLC +TCS w ramach LTE – wyniki badania ADjoin (długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADCovate1 i ADVocate-2)

Częstość występowania odpowiedzi IGA (chorzy z wynikiem 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego w 16. tygodniu) u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła 86,8% w 56. tygodniu oraz 78,6% w 104. tygodniu. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła ok. 81% w 56. tygodniu oraz 96% w 104. tygodniu. Ponadto, 72% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu. W 68. tygodniu 89% chorych leczonych LEB Q4W + TCS zgłosiła utrzymanie ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS-P, natomiast osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt odnotowano u 32% chorych. Poprawa wyniku SLS o ≥ 1 pkt/2 pkt wystąpiła odpowiednio u 86% i 75% chorych.

Wnioski z przeglądów są spójne z wynikami badań pierwotnych i porównań pośrednich.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

W badaniach ADhere [redacted] w 16-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnego zgonu. [redacted]

[redacted]. W badaniach ADhere i Advantage TEAE ogółem / [redacted] / SAE / TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w grupach LEB + TCS i PLC + TCS.

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszym AE o znaczeniu klinicznym były zakażenia ogółem, które zgłoszono u ok. 17% chorych w grupie LEB Q2W +TCS i u ok. 14% chorych w grupie PLC + TCS. Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym występowały z częstością mniejszą niż u 4% chorych. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (zakażenia ogółem, potencjalne zakażenie oportunistyczne, zakażenia skóry, zakażenie wirusem opryszczki, eozynofilia, zaburzenie związane z eozynofilami, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie spojówek i ból głowy (po ok. 5% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 6% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż 5% chorych. Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu ADvantage w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie nosa i gardła oraz zapalenie spojówek (odpowiednio ok. 13% i 11% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 13% chorych). Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS.

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa - skumulowane dane z 8 badań klinicznych dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS¹²

Zintegrowaną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono:

- w grupach kontrolowanych z placebo dla 16 tyg. Uwzględniono dane dla LEB w dawce 250 mg co 2 tyg. (LEB Q2W) vs PLC z 4 badań: ADvocate-1, ADvocate-2, ADhere oraz KGAF. Analizę przeprowadzono łącznie dla LEB/PLC w monoterapii oraz w skojarzeniu z TCS – dawkowanie LEB zgodne z ChPL.

- dla wszystkich chorych otrzymujących LEB. Uwzględniono długoterminowe dane dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę LEB (LEB Q2W, LEB Q4W, LEB 125 mg pojedyncza dawka, LEB 250 mg pojedyncza dawka, LEB 125 mg Q4W) z 8 ww. badań.

Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W ± TCS (49,2%) oraz PLC ± TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u <2% chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC ± TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC), zapalenie nosogardzieli (4,4% vs 3,2%), ból głowy (4,4% vs 2,9%) oraz zapalenie spojówek (6,5% vs 1,8%).

Analiza długoterminowa (mediana obserwacji 365 dni) wykazała, że u chorych leczonych LEB częstość poszczególnych zdarzeń TEAE była niska i wynosiła dla najczęstszych, tj. występujących u ≥5% chorych: 9,1% w przypadku zapalenia nosogardzieli, 7,7% w przypadku COVID-19, 7,4% w przypadku zaostrzenia AZS i 6,5% w przypadku zapalenia spojówek.

Z kolej w przypadku TEAE specjalnego zainteresowania najczęściej (u ≥5% chorych) raportowano: zapalenie spojówek ogółem [10,6%, w tym zapalenie spojówek (6,5%)], zakażenia ogółem (35,8%) i zakażenie opryszczką ogółem (5,1%). Częstość występowania nowotworów u chorych była niewielka. Podczas 16 tygodni biorąc pod uwagę badania RCT dla LEB Q2W vs PLC raportowano jedynie pojedyncze zdarzenia nowotworów skóry. W badaniach długoterminowych dla lebrykizumabu nowotwory wystąpiły ogółem u mniej niż 1% chorych.

Ocena bezpieczeństwa dla monoterapii

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

¹² Populacja obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z wyjątkiem 38 chorych z badań ADhere, ADvocate-2 oraz ADjoin, z powodu niespełnienia kryterium umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby (populacja zmodyfikowana). Z uwagi na metodykę analizy, bezpośrednie porównanie grup między sobą nie było możliwe. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnic między grupami, a jedynie zestawiono wyniki dla poszczególnych grup. Dane te mają charakter poglądowy.

W fazie przedłużonej dla terapii LEB Q4W TEAE ogółem raportowano u ok. 52% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz SAE raportowano jedynie u ok. 2% chorych. Większość TEAE miało umiarkowany stopień nasilenia. W fazie przedłużenia nie zgłoszono żadnego zgonu.

Zestawienie danych dot. bezpieczeństwa z badań klinicznych dla LEB vs UPA, DUP, BAR, TRA i ABR

The table content is completely redacted with yellow boxes.

Ograniczenia

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a także badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA

. Długookresowe porównanie efektywności klinicznej było możliwe jedynie w przypadku bezpośredniego porównania lebrykizumabu ze standardową terapią, pozostałe były przeprowadzone dla 16 tyg. okresu obserwacji. W badaniach, w których brały udział łącznie dzieci i dorośli (ADhere, Advantage, ADvocate-1, ADvocate-2) populacja dzieci stanowiła od 11% do 22% chorych w jednym z ramion badania. Ponadto większość pacjentów w badaniach posiadała umiarkowaną postać AZS (od 59% do 73% chorych w badaniu). Należy zwrócić też uwagę na różnice w stosowaniu TCS jako terapii ratunkowej pomiędzy badaniami (zarówno LEB,). Połowa chorych w badaniach ADhere, ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF oraz ADore nie spełniała warunku wcześniejszego stosowania leczenia ogólnego. Nie przedstawiono także analiz w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub zależnie do ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać). W populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS jako komparator wskazano terapię standardową rozumianą jako kontynuacja suboptymalnego leczenia. W badaniach ADvantage i ADhere, ze względu na kryteria włączenia, porównanie lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty + TCS) dotyczyło chorych zarówno z umiarkowaną, jak i ciężką postacią AZS, a zatem obejmowało populację szerszą dla wskazanego komparatora. Analogicznie w populacji chorych z ciężką postacią AZS jako komparatory wskazano leki finansowane w ramach PL B.124, tj. UPA, BAR, ABR, DUP i TRA,

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności lebrykizumabu (Ebglyss) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.

Technika analityczna i porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania lebrykizumabu (LEB) z obranymi komparatorami w poszczególnych populacjach:

Tabela 34 Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównywane interwencje

Populacja	Interwencja	Komparator
Dorośli z wynikiem EASI ≥ 20	lebrykizumab (LEB)	[redacted]
Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20		[redacted]
Dorośli z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$		terapia standardowa (BSC)
Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$		terapia standardowa (BSC)

Przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania lebrykizumabu z (LEB) z obranymi komparatorami w poszczególnych populacjach:

Tabela 35 Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównywane interwencje

Populacja	Interwencja	Komparator
[redacted]	lebrykizumab (LEB)	[redacted]
[redacted]		[redacted]

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

W populacjach dorosłych chorych (z wynikiem EASI ≥ 20 oraz z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$) przyjęto dożywotni horyzont czasowy [redacted]

W populacji dzieci w wieku 12-17 lat (z wynikiem EASI ≥ 20 oraz z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$) przyjęto 6-letni horyzont czasowy (równy 24 cyklom, obejmujący przedział wiekowy od 12 lat do 18. urodzin).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Skonstruowano model łączący w sobie elementy drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel. Uwzględniono następujące stany zdrowia:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskodawca zakłada prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w cyklach 13-tygodniowych (3-miesięcznych) (zgodnie z częstotliwością kolejnych monitorowań skuteczności leczenia w Programie lekowym B.124). Długość pierwszego cyklu ustalono na 16 tygodni zgodnie z przyjętym w programie okresem od rozpoczęcia leczenia, po którym dokonuje się pierwszego monitorowania skuteczności danej terapii. Zgodnie z AE wnioskodawcy: *Długość drugiego cyklu leczenia została natomiast w analizie podstawowej ustalona na 10 tygodni, ponieważ zgodnie z zapisami Programu lekowego B.124 drugie monitorowanie skuteczności danej terapii dokonuje się po 26 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Jednocześnie jednak w Programie lekowym B.124 funkcjonuje zapis, iż po pierwszym monitorowaniu kolejne badania wykonuje się co 3 miesiące, co sugerowałoby 13-tygodniowy odstęp od pierwszego monitorowania, w związku z czym w analizie wrażliwości testowano także 13-tygodniową długość drugiego cyklu leczenia daną terapią.*

[Redacted]

Struktura modelu CMA i CUA została przedstawiona na poniższych rysunkach.



Rysunek 3. Schemat modelu CMA wnioskodawcy – źródło: AE wnioskodawcy



Rysunek 4 Schemat modelu CUA wnioskodawcy – źródło: AE wnioskodawcy

Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Ebglyss.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania Advantage, w ramach którego porównano skuteczność lebrykizumabu względem placebo w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Średni wiek w populacji dorosłych przyjęto na poziomie ok. [REDACTED], a przypadku dzieci założono najniższy dopuszczalny w analizowanej populacji wiek wejścia do modelu na poziomie 12 lat.

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwo utrzymania [REDACTED] w tych stanach obliczono na podstawie danych z modelu opisanego w opracowaniu NICE Dupilumab na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto uwzględniono wskaźniki śmiertelności takie jak w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku, które oszacowano na podstawie tablic trwania życia.

Dawkowanie i udziały stosowanych substancji

Dawkowanie leku Ebglyss ustalono na podstawie ChPL, dawkowanie pozostałych leków stosowanych w ramach PL B.124 ustalono na podstawie zapisów PL.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (w tym koszty: kwalifikacji, podania i monitorowania w programie lekowym; leczenia wspomagającego; leczenia zaostrzeń choroby).

Koszty leku Ebglyss

Proponowaną cenę zbytu netto leku Ebglyss wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wnioskowana cena leku Ebglyss

Wariant	Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Koszty komparatorów i leczenia wspomagającego

Ceny poszczególnych leków oparto na danych przetargowych, w przeliczeniu na 1 mg.

Na podstawie danych z modeli opisanych w opracowaniach NICE dot. substancji czynnych: dupilumab i barycynib założono, że w skład najlepszego leczenia wspomagającego wchodzi: emolienty – emulsje do kąpieli, kremy i maści; miejscowe kortykosteroidy (mometazon 0,1% maść); miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus 0,1% maść). Średni koszt za 1 g/ml emolientów oraz takrolimusu obliczono przy uwzględnieniu cen rynkowych z aptek, a koszt mometazonu na podstawie danych z Wykazu leków refundowanych.

Koszty leczenia zaostrzeń choroby

Założono, że w skład terapii ratunkowej wchodzi: bardzo silne miejscowe kortykosteroidy (klobetazol 0,05%); silne miejscowe kortykosteroidy (flutykazon 0,05% i walerianian betametazonu); doustne kortykosteroidy (prednizolon); miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus 0,1% maść). Średni koszt 1 g prednizolonu oszacowano na podstawie danych z Wykazu leków refundowanych. Średni koszt za 1 g pozostałych substancji obliczono przy uwzględnieniu cen rynkowych z aptek.

Koszty podania leków

W analizie podstawowej założono, że podanie leków stosowanych podskórnie (LEB, TRA, DUP) będzie bezpłatne ze względu na możliwość wykonania samodzielnego wstrzyknięcia przez chorego lub przez jego opiekuna. W przypadku terapii przyjmowanych doustnie (UPA, BAR, ABR) oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie (maści, kremy, tabletki stosowane jako najlepsze leczenie wspomagające lub leczenie zaostrzeń choroby) przyjęto zerowy koszt podania, ponieważ są one przyjmowane przez chorego samodzielnie.

Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia

Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym przyjęto na podstawie wycen procedur z Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w PL B.124 odbywają się w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia chorych z atopowym zapaleniem skóry. W przypadku leczenia chorego BSC poza programem lekowym przyjęto zestaw badań monitorujących i częstotliwość monitorowania leczenia analogiczną jak w PL B.124. Przyjęto również, że łączny koszt morfologii krwi oraz badań biochemicznych rozliczony zostanie w ramach Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z opracowań: NICE Baricitinib oraz publikacji Zimmermann 2018, gdzie jakość życia pacjentów z AZS oceniano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L.

Tabela 37 Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Stan	Użyteczność (EQ-5D)	Źródło
		Zimmermann 2018
		Zimmermann 2018
		NICE Baricitinib
		NICE Baricitinib
		Zimmermann 2018

Stan	Użyteczność (EQ-5D)	Źródło
		Założenie wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Dorośli z wynikiem EASI ≥ 20 – porównanie lebrykizumab (LEB)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 w wariancie uwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce . Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła . Oszacowana wartość ICUR znajduje się progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. W wariancie analizy nieuwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce jest droższe i mniej skuteczne – terapia zdominowana.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) perspektywa NFZ

Parametr	LEB		LEB	
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]			terapia zdominowana	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce . Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła w wariancie uwzględniającym RSS oraz 2 154 260,74 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs perspektywa NFZ

Parametr	LEB		LEB	
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				

¹³ 217 641 zł/QALY

Parametr	LEB		LEB	
	z RSS		bez RSS	
ICUR [PLN/QALY]			2 154 260,74	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab; [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym RSS oraz 797 468,75 PLN/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [REDACTED] perspektywa NFZ

Parametr	LEB		LEB	
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [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]		797 468,75	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab; [REDACTED]

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 – porównanie lebrykizumab (LEB) [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym RSS oraz 2 725 542,10 PLN/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [REDACTED] perspektywa NFZ

Parametr	LEB		LEB	
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [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]		2 725 542,10	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab; [REDACTED]

Dorośli z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej [REDACTED].

Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 440 727,03 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC), perspektywa NFZ

Parametr	LEB	BSC	LEB	BSC
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [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]		440 727,03	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab; BSC – terapia standardowa

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 635 898,49 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43 Wyniki analizy CUA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC), perspektywa NFZ

Parametr	LEB	BSC	LEB	BSC
	z RSS		bez RSS	
Koszt całkowity [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]		635 898,49	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme), LEB – lebrykizumab; BSC – terapia standardowa

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Dorośli z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dorosłych z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [redacted]

Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i będzie wyższy [redacted] (o 191 506,67 PLN) [redacted] (o 306 050,00 PLN).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44 Wyniki analizy CMA – porównanie lebrykizumab (LEB)

Substancja czynna	Koszt całkowity, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszt całkowity, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
	z RSS		bez RSS	
lebrykizumab (LEB)				-
				191 506,67
				306 050,00

LEB – lebrykizumab; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20 – porównanie lebrykizumab (LEB)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20 w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie

Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie wyższy o 130 240,66 PLN o 193 105,32 PLN

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45 Wyniki analizy CMA – porównanie lebrykizumab (LEB) vs

Substancja czynna	Koszt całkowity, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszt całkowity, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
	z RSS		bez RSS	
lebrykizumab (LEB)				-
				130 240,66
				193 105,32

LEB – lebrykizumab; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme);

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 46 Progowa CZN za opak. Ebglyss (wyniki niezależne od uwzględnienia RSS)

Komparator	Dorośli z wynikiem EASI \geq 20			Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20	Dorośli z wynikiem 16 \leq EASI < 20	Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem 16 \leq EASI < 20
					BSC	BSC
Progowa CZN za opak. Ebglyss [PLN]						

BSC – terapia standardowa; ; LEB – lebrykizumab;

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W przyjętym horyzoncie czasowym cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem a komparatorem jest równa zero mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Progowa CZN za opak. Ebglyss (wyniki niezależne od uwzględnienia RSS), perspektywa płatnika publicznego

Komparator	Dorośli z wynikiem EASI \geq 20		Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20	
Progowa CZN za opak. Ebglyss [PLN]				

RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme);

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w przypadku populacji dorosłych z wynikiem EASI \geq 20 tą technologią jest abrocytynib, natomiast w przypadku populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20 upadacytynib) i wynosi ona: w populacji dorosłych z wynikiem EASI \geq 20 oraz w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20.

Tabela 48 Oszacowana przez wnioskodawcę CZN zgodna z art. 13

Populacja	CZN zgodna z art. 13* [PLN]
populacja dorosłych z wynikiem EASI \geq 20	
populacja dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI \geq 20	

* oszacowana CZN wynosi tyle samo niezależnie od perspektywy analizy i uwzględniania RSS

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych – % dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- horyzont czasowy - populacja dorosłych (cykle) – 40 / 80, populacja dzieci (cykle) – 4 / 12;
- długość drugiego cyklu w modelu (tygodnie) – 13;
- wiek wejścia do modelu - populacja dorosłych (lata) – ; populacja dzieci (lata) – 15,0;
- odsetek mężczyzn –
- odsetek dorosłych chorych w wieku poniżej 65 lat z ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego – 3,9% / 14,2%;
- odsetek chorych przyjmujących TRA co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego – 0%;
- koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym – 177,0 PLN / 321,00 PLN;
- koszt badań w ramach monitorowania chorego na AZS poza PL – 207,00 PLN / 119,00 PLN;

- koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego – min / max;
- koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby – min / max;
- korekta połowy cyklu dla kosztów;

- źródło danych do oszacowania użyteczności chorych [redacted] – NICE Baricitinib / Hsieh 2021 / Poole 2009 / Andersen 2020 / Vietri 2017 / Poole 2010 / Misery 2018 / Nyberg 2018 / Kleyn 2022 / Koszoru 2022 / Koszoru 2023;
- źródło danych do oszacowania użyteczności chorych [redacted] – Hsieh 2021 (Koszoru 2022, Koszoru 2023) / Poole 2009 / Andersen 2020 / Misery 2018;
- źródło danych do oszacowania użyteczności chorych [redacted] Hsieh 2021 (Koszoru 2022, Koszoru 2023) / Poole 2009 / Andersen 2020 / Misery 2018;
- naliczanie kosztu podskórnego podania leku – pierwsze podanie / wszystkie podania.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 15.4 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono wykonując 1 000 iteracji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Ebglyss mieści się w zakresie (w zależności od subpopulacji i komparatora) od [redacted]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej wnioskodawca zamieścił w rozdz. 15.5 AE.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. 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	Populacja w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem i obejmuje chorych dorosłych i młodzież w wieku 12 lat i powyżej z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Populację podzielono dodatkowo względem uzyskanej odpowiedzi EASI (nasilenia choroby).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca wskazuje, iż komparatorami dla wnioskowanego leku są (w zależności od nasilenia choroby): - w populacji o ciężkim nasileniu choroby: dupilumab; upadacytynib; baricytynib; tralokinumab; abrocycytynib. - w populacji o umiarkowanym nasileniu choroby: terapia standardowa (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS). Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania lebrykizumabu (LEB) z obranymi komparatorami w poszczególnych populacjach: [redacted] terapia standardowa (BSC). Dla porównania LEB z [redacted] [redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca w zależności od analizowanej populacji przyjął horyzont czasowy: [redacted] dla populacji dorosłych i 6-letni (odpowiadający 24 cyklom) w populacji dzieci 12-17 lat. Komentarz w 5.2.1.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed). Komentarz w 5.3.2.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Wykorzystany zestaw użyteczności pochodził z publikacji Zimmermann 2018 oraz danych z raportu NICE dla leku Baricitinib. Komentarz w 5.3.2.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 12 AE):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować

niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w zależności od analizowanej populacji przyjął horyzont czasowy: [REDAKTOWANE] dla populacji dorosłych i 6-letni (odpowiadający 24 cyklom) w populacji dzieci 12-17 lat. W ramach analizy wrażliwości testowano skrócenie horyzontu czasowego (tj. zmniejszenie liczby cykli). [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] Jedno z głównych ograniczeń analizy wiąże się z faktem, że zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz Programu lekowego B.124 wśród kryteriów koniecznych do stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie poza nieosiągnięciem odpowiedzi EASI 50 znajduje się również nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji. [REDAKTOWANE]

Komentarz analityków Agencji: [REDAKTOWANE]. Tym samym przyjęte założenia modelu nie odpowiadają w pełni zapisom proponowanego PL.

Komentarz analityków Agencji: W ramach analizy wrażliwości testowano [REDAKTOWANE]. Przyjęcie takiego scenariusza nie wpływa jednak na wnioskowanie (wpływ na zmianę wyniku parametru ICUR [REDAKTOWANE]).

Komentarz analityków Agencji: W ramach analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]. Przyjęcie takich scenariuszy nie wpływa jednak na wnioskowanie.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W opracowanym modelu przyjęto wiele założeń na podstawie różnych źródeł, m.in. analizy HTA dla komparatorów (dupilumab), a wyniki modelowano nie tylko na długi horyzont czasowy, ale na różne stopnie ciężkości choroby, stąd mogą być one obciążone niepewnością.

[REDAKTOWANE] obliczono na podstawie danych z modelu opisanego w opracowaniu NICE dla dupilumabu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości prawdopodobieństwa (wartości min. / max.) utrzymania się odpowiedzi [REDAKTOWANE] w przeliczeniu na rok

(od 17. do 52. tygodnia terapii) dla terapii aktywnej i BSC.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 12 AE):

Komentarz analityków Agencji: Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA. Z tego względu dane dot. skuteczności lebrykizumabu względem powyższych

Komentarz analityków Agencji:

- *Model zaprojektowano w taki sposób, by jak najbardziej precyzyjnie odzwierciedlał praktykę leczenia w Programie lekowym B.124. W związku z tym długość pierwszego cyklu leczenia daną terapią została ustalona na 16 tygodni zgodnie z okresem od rozpoczęcia leczenia, po którym dokonuje się pierwszego monitorowania skuteczności danej terapii. Długość drugiego cyklu leczenia została natomiast w analizie podstawowej ustalona na 10 tygodni, ponieważ zgodnie z zapisami Programu lekowego B.124 drugie monitorowanie skuteczności danej terapii dokonuje się po 26 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Jednocześnie założenie to jest obarczone niepewnością, ponieważ w Programie lekowym B.124 funkcjonuje także zapis, iż po pierwszym monitorowaniu kolejne badania wykonuje się co 3 miesiące, co sugerowałoby 13-tygodniowy odstęp od pierwszego monitorowania, w związku z czym w analizie wrażliwości testowano także 13-tygodniową długość drugiego cyklu leczenia daną terapią. Długość trzeciego i kolejnych cykli leczenia daną substancją ustalono na 13 tygodni.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego określono użyteczności stanów zdrowia pacjentów. Na podstawie publikacji Zimmermann 2018 oraz danych z raportu NICE dla

leku barycynib uwzględniono użyteczności dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie ze źródeł danych, które przedstawiają wartości odpowiadające strukturze modelu. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował liczne źródła dla alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia.

Brak bezpośrednich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów stosujących lebrykizumab wiąże się z niepewnością przyjętych założeń.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu poprzez użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji oceniających opłacalność leczenia lekiem Ebglyss we wnioskowanym wskazaniu.

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji nie była możliwa – nie odnaleziono długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji w celu porównania wyników z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała ograniczenia, jednak zostały one zaadresowane w analizie wrażliwości. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności lebrykizumabu (Ebglyss) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.

Wnioskodawca w zależności od populacji i komparatora przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 w wariancie uwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. W wariancie analizy nieuwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce upadacytynibu jest droższe i mniej skuteczne – terapia zdominowana.

W populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 2 154 260,74 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR

¹⁴ 217 641 zł/QALY

wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 797 468,75 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 2 725 542,10 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 440 727,03 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 635 898,49 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED]

[REDACTED] Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] i będzie wyższy [REDACTED] (o 191 506,67 PLN) i [REDACTED] (o 306 050,00 PLN).

Przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED]

[REDACTED] Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] i będzie wyższy [REDACTED] o 130 240,66 PLN [REDACTED] o 193 105,32 PLN [REDACTED]

Wyniki analizy progowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W przyjętym horyzoncie czasowym cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem a komparatorem jest równa zero mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od [REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w przypadku populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 tą technologią jest abrocytynib, natomiast w przypadku populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 upadacytynib) i wynosi ona: [REDACTED] w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 oraz [REDACTED] w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 .

Ograniczenia analizy

[REDACTED] wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej dla tych porównań techniką analityczną minimalizacji kosztów (CMA). W pozostałych populacjach tj.: w populacji: dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 ; dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 ; dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ i dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ z uwagi na [REDACTED] wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA).

[REDACTED]. Ponadto ograniczenie stanowi modelowanie skuteczności LEB po 16. tyg. terapii na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni).

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ebglyss (Ibrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres od lipca 2025 r. do końca czerwca 2027 r.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Dla każdego ze scenariuszy przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej oraz z podziałem na podgrupy według stopnia nasilenia choroby (umiarkowana z EASI ≥ 16 i < 20 oraz ciężka z EASI ≥ 20) i wieku pacjentów (dorośli oraz dzieci w wieku 12–17 lat).

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Ebglyss nie podlega refundacji ze środków publicznych.

Założono, że pacjenci dorośli i dzieci w wieku 12-17 lat¹⁵ z ciężką postacią AZS leczeni są lekami z klasy inhibitorów interleukiny (DUP, TRA) lub inhibitorów kinaz Janusowych (JAK) (UPA, BAR, ABR), dostępnymi w ramach programu lekowego B.124. Natomiast, chorzy z umiarkowaną postacią choroby (dorośli i dzieci 12-17 lat) pozostają na leczeniu wspomagającym (BSC).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Ebglyss ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Wnioskodawca założył obecność w modelu pacjentów zarówno rozpoczynających leczenie, jak i tych kontynuujących terapię.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym). Wnioskodawca testował również scenariusze alternatywne przedstawione w rozdz. 6.3.2 niniejszej AWA.

Instrument podziału ryzyka

_____).

¹⁵ W ramach programu lekowego B.124, dzieci w wieku 12-17 lat z ciężką postacią AZS mogą być leczone dupilumabem, upadacytynibem oraz tralakinumabem

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował refundację leku w ramach nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia może być stosowana, tj.: pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego wykorzystano dane epidemiologiczne przedstawione w opinii eksperta klinicznego (dr hab. Ireny Waleckiej-Herniczek) w AWA Rinvoq (upadacytynib)¹⁶. Ekspertka jako obecną liczbę chorych w Polsce z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, wskazała: 40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS, 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS, 3 tys. chorych z ciężkim zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat i 10 tys. chorych z umiarkowanym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat (razem 153 000 osoby).

Populacja chorych z wynikiem EASI \geq 20

Oszacowanie liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.124 w latach 2022–2023 oparto na danych NFZ oraz wcześniejszej analizie AOTMiT dotyczącej leku Dupixent (dupilumab)¹⁷. Liczbę dorosłych pacjentów stosujących terapie (DUP, UPA, BAR, ABR, TRA) w obu półroczach 2022 r. określono na podstawie statystyk NFZ.

W celu określenia liczby pacjentów od 12 do 17 r.ż. stosujących DUP i UPA (brak danych dla TRA) posłużono się danymi NFZ o liczbie chorych w grupie wiekowej 6-17. Dane dla DUP zostały dodatkowo skorygowane o udział dzieci w wieku 6-11 lat, przedstawionymi w AWA dot. dupilumabu.

W przypadku 2023 r., liczba dorosłych pacjentów stosujących poszczególne terapie w I i II półroczu¹⁸ została oszacowana na podstawie danych NFZ, tj. od ogólnej liczby pacjentów stosujących konkretną terapię odjęto liczbę pacjentów stosujących konkretny lek w populacji dziecięcej do 18 r.ż. Ze względu na brak danych dot. populacji dziecięcej 12-17 lat, przyjęto założenie, że

Do prognozy na lata 2024–2027 wykorzystano dane z programu lekowego

, a następnie pomnożono go przez oszacowaną populację z 2023 r. Prognozy liczebności pacjentów dla kolejnych lat wykonano, bazując na trendach wzrostu liczby chorych z lat 2022–2023, uwzględniając podział na półrocza.

– przy wykorzystaniu

¹⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7654-11-2022-zlc>

¹⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc?highlight=WyJkdXBpbHVtYWliLCJkdXBpbHVtYWJ1liwiZHVwaWx1bWFidW0iLCJkdXBpbHVtYWJlbSJD>

¹⁸ W związku z brakiem odpowiednich danych, ale także z uwagi na stosunkowo krótką historię działania Programu lekowego B.124 przyjęto upraszczające założenie, że liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w II połowie 2023 r. są równe liczbom chorych leczonych tymi substancjami w całym 2023 r.

wartości tego współczynnika oraz oszacowanych prognoz dla okresów półrocznych do II połowy 2027 r. wyznaczono prognozę liczby chorych leczonych w Programie lekowym B.124 z wynikiem EASI ≥ 20 w latach 2024-2027.

Wnioskodawca przyjął też, że liczba pacjentów stosujących LEB w latach 2024–2025 będzie stopniowo rosła, uwzględniając zarówno nowych pacjentów, jak i tych kontynuujących terapię. Założono, że

Populacja chorych z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20

Wnioskodawca na podstawie opinii eksperckiej z AWA Rinvoq oraz danych z publikacji Jahnz-Różyk 2021 (przypisanie wartości punktowych w skali EASI stopniom nasilenia choroby) oszacował, że pacjenci leczenia lebrykizumabem z umiarkowaną postacią AZS będą stanowić odpowiednio

I roku analizy. W drugim roku refundacji założono, że pacjenci stosujący lebrykizumab to suma pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszym i drugim roku. Pozostałe oszacowania dotyczące pacjentów kontynuujących i rozpoczynających leczenie przeprowadzono analogicznie jak w populacji chorych z ciężką postacią choroby.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu szacowania populacji przedstawiono w rozdz. 2.5 AWB wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Populacja chorych z wynikiem EASI ≥ 20

Populacja chorych z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20

Przyjęte udziały wynikały bezpośrednio z przyjętych założeń dotyczących populacji. Liczebność populacji oszacowano proporcjonalnie do kształtowania się wielkości populacji dorosłych z EASI ≥ 20 w Programie lekowym B.124.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków w programie lekowym B.124, koszt podania leków, koszty najlepszego leczenia wspomagającego, koszty leczenia zaostrzeń choroby, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia. *Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy.*

Bezpośrednie koszty medyczne zostały oparte na modelowaniu ekonomicznym, szerzej opisanym w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA oraz w rozdz. 2.6 AWB wnioskodawcy.

Dawkowanie

Zgodne z ChPL Ebglyss. Dawkowanie pozostałych leków stosowanych w ramach PL B.124 ustalono na podstawie jego zapisów.

Inne założenia

Założono, że lebrykizumab stopniowo przejmie część udziałów rynkowych leków dostępnych w ramach PL B.124 osiągając docelowy udział w sposób narastający, aż do ostatniego kwartału pierwszego roku analizy.

Długość cyklu indukcyjnego (pierwszego) przyjęto jako 16 tygodni, a cyklu 2. jako 13 tygodni.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Ebglyss w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji ogólnej (dorośli i dzieci w wieku 12-17 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby)

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym ¹⁹	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, spośród [redacted] pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w I roku refundacji, [redacted] to osoby z ciężką postacią choroby ([redacted] dorosłych / [redacted] dzieci), a [redacted] z umiarkowaną postacią choroby ([redacted] dorosłych / [redacted] dzieci). W II roku refundacji, spośród [redacted] pacjentów stosujących lebrizumab w ramach programu lekowego, [redacted] to chorzy z ciężką postacią choroby ([redacted] dorosłych / [redacted] dzieci), a [redacted] to pacjenci z umiarkowaną postacią AZS ([redacted] dorosłych / [redacted] dzieci).

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ebglyss w populacji z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted] oraz o ok. 31,9 mln zł i 81,5 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (wariant bez RSS).

Uwzględniając podział na ciężkie i umiarkowane AZS, w populacji z **ciężką postacią choroby** [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy (z RSS) oraz ok. 9,9 mln (7,0 mln w populacji dorosłych / 2,9 w populacji dzieci) i 25,1 mln (17,4 mln w populacji dorosłych / 7,7 mln w populacji dzieci) odpowiednio w I i II roku refundacji (bez RSS).

Włączenie lebrizumabu do programu lekowego B.124 w celu leczenia **umiarkowanej postaci AZS** spowoduje [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (z RSS) oraz o ok. 22,0 mln (14,6 mln w populacji dorosłych / 7,4 mln w populacji dzieci) i o ok. 56,6mln (37,7 mln w populacji dorosłych / 18,9 mln w populacji dzieci) odpowiednio w I i II roku refundacji (bez RSS). Szczegóły (łącznie wydatki) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	119,32	151,98
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹⁹ wartości podane w rozdz. 2.5.4 AWB wnioskodawcy zgodnie z tabelą 14 i 19 po zsumowaniu dają wynik o jednego pacjenta niższy; różnica ta wynika z zastosowanych w modelu farmakoekonomicznym zaokrągleń;

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne			151,25	233,73
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne			31,93	81,45

* koszty pozostałe obejmują: koszty leków w programie lekowym B.124, koszt podania leków, koszty najlepszego leczenia wspomagającego, koszty leczenia zaostrzeń choroby, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 2.8.2 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. 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?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem opinii eksperckiej przedstawionej w AWA Rinvoq. Dodatkowo, oszacowanie populacji oparto na wielu założeniach, kompilując dane z różnych źródeł, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników. Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy w I roku refundacji (chorych) w zakresie wskazanym przez ankietowanego przez Agencję eksperta (488 chorych). Uwzględniając natomiast roczny przyrost liczebności pacjentów szacowany przez eksperta, populacja stosująca wnioskowaną technologię wyniesie około 1 538 pacjentów w II roku refundacji. Wartość ta jest w porównaniu do wariantu maksymalnego oszacowanego przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości . Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 0.
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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca założył, że a lebrykizumab przejmie [redacted] oraz ok. [redacted] i ok. [redacted] dzieci w wieku 12-17 z umiarkowaną postacią choroby. Niemniej jednak, wnioskodawca założył udział lebrykizumabu opierając się na krótkiej historii refundacji UPA i TRA. Nie ma zatem pewności, czy udziały w rynku leków z grupy inhibitorów interleukiny rozłożą się równomiernie, co stanowi ograniczenie analizy. Analizowane przez wnioskodawcę warianty w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.3.2 niniejszej AWA. Największy wpływ na [redacted] wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS w populacji ogólnej miało przyjęcie sposobu oszacowania wielkości populacji docelowej z $EASI \geq 16$ i < 20 [redacted] w I i II roku analizy).
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?	?	Lek nie był dotychczas refundowany w żadnym wskazaniu, więc dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- [redacted]
Wartości tych współczynników wyznaczono jednak na podstawie danych z programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów ze względu na pewne podobieństwo jednostki chorobowej do AZS, stosunkowo długą historię refundacji w ramach programu leków z różnych klas

(dzięki czemu wartość współczynników uległa już stabilizacji) oraz fakt, że dostępne aktualnie dane dla Programu lekowego B.124 nie pozwalają uzyskać wiarygodnego oszacowania analogicznych współczynników (dane za 2022 r. ze Statystyk NFZ uwzględniają niemal jedynie refundację dupilumabu).

Komentarz analityków AOTMiT:

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak dostępnych danych epidemiologicznych dla wskazania określonego we wniosku. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych przez eksperta klinicznego w AWA Rinvoq (upadacytynib)²⁰. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, podkreślono, że dane z analizy weryfikacyjnej leku UPA są danymi rzeczywistymi z programu lekowego oraz stanowią tylko jedną ze składowych przy wyznaczeniu wielkości populacji docelowej, a nie bezpośrednim źródłem oszacowania populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana. Oszacowanie populacji docelowej oparto jednak na wielu założeniach, źródłach oraz danych opartych głównie na liczbie pacjentów stosujących dupilumab, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników. Należy jednak wskazać, że przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania populacji docelowej () z danymi eksperta przedstawionymi dla I roku refundacji (ok. 488 chorych). Uwzględniając natomiast roczny przyrost pacjentów szacowany przez prof. Witolda Owczarka (ok. 1 050), populacja stosująca wnioskowaną technologię w II roku refundacji wynosić może ok. 1 538 chorych. Wartość ta jest nieznacznie () w porównaniu do oszacowanego w ramach analizy wrażliwości wariantu maksymalnego (). Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych, Hubert Godziątkowski przedstawił natomiast szacunki, które wskazują, że maksymalnie 1 500 dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat kwalifikować się będzie do leczenia lebrykizumabem w ramach PL B.124.

- *Populację chorych rozpoczynających nową linię leczenia wyznaczono w postaci różnic liczb leczonych w sąsiadujących półroczach – ograniczeniem tego podejścia były przede wszystkim przyrosty z I połowy 2023 r. oszacowane jako różnica liczb chorych leczonych w I połowie 2023 r. oraz II połowie 2022 r., ponieważ część spośród notowanych w II połowie 2022 r. mogła nie stosować danego leczenia w I połowie 2023 r. Wartości te służyły jednak w dalszym kroku wyznaczeniu udziałów poszczególnych technologii, zatem uznano, że w ujęciu wartości względnych te potencjalne niedoszacowania liczb nowych terapii w I połowie 2023 r. znoszą się proporcjonalnie pomiędzy wszystkie terapie.*
- *Wielkość populacji docelowej z wynikiem $16 \leq EASI < 20$ wyznaczono poprzez wykorzystanie oszacowań wielkości populacji docelowej z wynikiem $EASI \geq 20$, które przeskalowano na podstawie danych epidemiologicznych podanych w opinii eksperckiej w opracowaniu AWA Rinvoq. Podejście to stanowi pewne ograniczenie, ponieważ nie ma pewności, czy proporcje obserwowane w całej populacji docelowej będą sprawdzać się w warunkach programu lekowego. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem oszacowania wielkości populacji docelowej.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Wnioskodawca w I roku refundacji założył, że grupa dorosłych pacjentów z EASI 16–20 stanowi (). W drugim roku analizy założono, że pacjenci stosujący lebrykizumab to suma pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszym i drugim roku. Z uwagi na fakt, że pacjenci z umiarkowaną postacią AZS nie byli do tej pory włączeni do PL, wynik oszacowań wnioskodawcy może być obciążony niepewnością. Niemniej, przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania () z informacjami przedstawionymi przez ankietowanego eksperta, wg którego w I i II roku refundacji, ok. 57% i 60% pacjentów z populacji ogólnej będą stanowić chorzy z umiarkowaną postacią choroby.

- *W związku z tym, że ABR i TRA zostały objęte refundacją w listopadzie 2023 r., nie są jeszcze dostępne wiarygodne dane o potencjalnych udziałach tych technologii. W związku z tym przyjęto szereg założeń dotyczących potencjalnych przyszłych udziałów wspomnianych terapii, które testowano w ramach analizy scenariuszy.*
- *Odsetek rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji dzieci z $EASI \geq 20$ leczonych w PL B.124 przyjęto na poziomie odsetka wyznaczonego dla populacji dorosłych z $EASI \geq 20$. W populacji dzieci w wieku 12-17 lat pierwsze leki zostały objęte refundacją od listopada 2022 r., zatem odsetek oszacowany na podstawie danych dla tej grupy za rok 2023 byłby zbyt wysoki, by przyjmować go dla lat kolejnych (w pierwszym roku funkcjonowania programu w danej grupie chorych wszyscy rozpoczynają bowiem leczenie). W związku z ograniczeniem tego podejścia wartość wspomnianego parametru testowano w analizie wrażliwości.*

²⁰ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7654-11-2022-zlc>

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań populacyjnych oraz przyjęcie [redacted] rzeczywisty wpływ na budżet może być wyższy niż oszacowany.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (AE Ebglyss), tym samym ograniczenia wskazane w analizie ekonomicznej dotyczą także BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wnioskodawca uwzględnił alternatywne wartości w zakresie m.in.:

- liczebności populacji (wariant min /max);
- przejścia przez ABR i TRA po [redacted] w populacji pacjentów z EASI ≥ 20 rozpoczynających nową linię leczenia w scenariuszu istniejącym;
- przejścia przez LEB [redacted] w populacji dorosłych z EASI ≥ 20 oraz [redacted] w populacji dzieci w wieku 12–17 lat rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.124, lub przyjęcie [redacted];
- osiągnięcia przez lebrykizumab docelowych udziałów po pierwszym kwartale w populacji pacjentów z EASI ≥ 20 , rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.124;
- sposobu oszacowania wielkości populacji docelowej z EASI ≥ 16 i < 20 jako [redacted] populacji z EASI ≥ 20 ;
- odsetka dzieci w wieku 12-17 lat w populacji stosującej UPA w PL B.124 ([redacted] / [redacted]);
- odsetka osób rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji dorosłych oraz dzieci 12-17 lat z EASI ≥ 20 leczonych w PL B.124 ([redacted] / [redacted]);
- odsetka chorych w wieku poniżej 65 lat z ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego (3,9% / 14,2%);
- odsetka chorych przyjmujących TRA co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego (0,0%);
- kosztów kwalifikacji do leczenia w PL zgodnie z AE (177 zł / 321 zł);
- kosztów badań w ramach monitorowania chorego na AZS poza PL zgodnie z AE (119 zł / 207 zł);
- kosztów tygodniowych najlepszego leczenia wspomagającego (wariant min / max);
- naliczania kosztu podskórnego podania leku jako pierwsze podanie lub z uwzględnieniem wszystkich podań.

Populacja ogólna chorych na AZS

Największy wpływ na [redacted] wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS w populacji ogólnej miało [redacted] ([redacted] wydatków względem wariantu podstawowego o [redacted] i [redacted] w I i II roku analizy).

Warianty uwzględniające minimalną i maksymalną liczebność populacji powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. [redacted] (w obu latach refundacji).

Populacja chorych na AZS z podziałem na stopień nasilenia choroby i wiek pacjentów

Przyjęcie założenia dotyczącego [redacted] wydatków płatnika publicznego tylko w I roku refundacji w populacji dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z EASI ≥ 20 [redacted] względem wariantu podstawowego dla obu populacji). Przyjęcie założenia o [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w obu latach refundacji vs. analiza podstawowa.

W populacji dorosłych i dzieci z EASI ≥ 16 i <20 , [redacted] spowodowało [redacted] wydatków płatnika publicznego względem wariantu podstawowego o odpowiednio [redacted] i [redacted] % w obu latach analizy.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości, w związku z czym odstąpiono od obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lebrykizumabu (Ebglyss) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w ramach istniejącego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Ebglyss w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ebglyss w ramach proponowanego programu lekowego z uwzględnieniem RSS [redacted] (wariant z RSS) oraz o ok. 31,9 mln zł i 81,5 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (wariant bez RSS).

Największą składową wydatków inkrementalnych analizy podstawowej są [redacted] i [redacted] całkowitych kosztów inkrementalnych w wariantcie z RSS i ok. 69% w obu latach refundacji w wariantcie bez RSS (koszty inkrementalne włączenia populacji o umiarkowanym nasileniu choroby wynoszą ok. [redacted] całkowitych kosztów inkrementalnych).

Największy wpływ na [redacted] wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS w populacji ogólnej miało przyjęcie [redacted] wydatków względem wariantu podstawowego o [redacted] i [redacted] w I i II roku analizy). Warianty uwzględniające minimalną i maksymalną liczebność populacji powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. [redacted] (w obu latach refundacji).

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej stosującej lebrykizumab w ramach PL B.124 i przyjętych udziałów w rynku. Oszacowania przeprowadzono na podstawie szacunków eksperta oraz niepełnych danych NFZ za rok 2022-2023 r., które posłużyły do estymacji populacji na lata 2024-2027 w podziale na półrocza. Mnogość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych z niededykowanego pacjentom z AZS programu lekowego B.35 (Łuszczycowe Zapalenie Stawów) budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Co więcej, założenia dla populacji o umiarkowanej postaci choroby, dotychczas nie uwzględnionej w ramach PL B.124, [redacted], co może prowadzić do błędnych oszacowań. Niemniej jednak, wyniki przedstawione przez wnioskodawcę [redacted] z danymi wskazanymi przez ankietowanego przez Agencję eksperta – prof. Witolda Owczarka, który wskazał, że w pierwszym roku refundacji liczba pacjentów wynosić będzie ok. 488. Natomiast w drugim roku analizy, szacunki eksperta [redacted] liczebność populacji przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantcie podstawowym o [redacted] pacjentów i w wariantcie maksymalnym o [redacted]. Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych, pan Hubert Godziątkowski, oszacował liczbę chorych stosujących lebrykizumab we wnioskowanym wskazaniu jako maksymalnie 1 500 osób.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów

Ankietowany przez Agencję prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii odniósł się do kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10:L20)”, podkreślając, że **zmiana w programie na EASI ≥ 16 jest kryterium oczekiwany przez środowisko i pacjentów.**

Uwagi analityków Agencji

W programie lekowym B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10:L20)” nie uwzględniono kryterium granicznej masy ciała, przy której pacjent mógłby być włączany do PL. Zgodnie z ChPL Ebglyss, wskazanie zarejestrowane obejmuje leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała **co najmniej 40 kg**, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Ponadto należy zauważyć, że proponowane brzmienie programu lekowego sugeruje, że w przypadku włączenia lebrykizumabu do PL B.124 zmianie ulegnie również kryterium EASI dla innych leków, tj. program umożliwi leczenie pacjentów z **umiarkowaną postacią AZS z EASI ≥ 16** pozostałymi lekami dostępnymi w programie. Należy wskazać, że kwestia możliwości rozszerzenia wskazania dla innych leków nie była analizowana przez Agencję.

Dodatkowo, od 1 stycznia 2025 r. kryteria włączenia obowiązującego PL B.124 zostały rozszerzone o pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego – w tabeli poniżej zestawiono proponowaną obecnie treść zawartą w projekcie PL przekazanym wraz z wnioskiem refundacyjnym dla lebrykizumabu oraz treść obowiązującą od 1 stycznia 2025 r. Tym samym zapisy dla lebrykizumabu rozszerzają kryteria włączenia o postać umiarkowaną choroby (EASI ≥ 16), ale nie zawierają dodatkowych zapisów dotyczących włączenia do PL pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnego.

Tabela 53 Zestawienie proponowanych zmian w PL B.124.

Proponowana zmiana	Aktualny PL B.124 od 01.01.2025 r.	Projekt PL B.124
Świadczeniobiorcy		
1. Kryterium kwalifikacji – stopień nasilenia AZS	2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI≥ 20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego oraz, w przypadku osób powyżej 6 r.ż., u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne, a w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów (...).	2) umiarkowana albo ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI≥ 16) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów (...)

EASI - Wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku (ang. eczema area and severity index)

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ebglyss (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, 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 – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.02.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ebglyss, lebrizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **7** rekomendacji refundacyjnych w tym: **4** pozytywne (NICE 2024, HAS 2024, PBAC 2024, ZN 2024), **1** pozytywną warunkowo (SMC 2024), **1** negatywną (CDA-AMC 2024) oraz **1** ocenę występowania dodatkowej korzyści niemieckiej agencji G-BA 2024.

Sześć odnalezionych rekomendacji dotyczy leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. i masie ciała ≥ 40 kg (NICE 2024, CDA-AMC 2024, G-BA 2024, HAS 2024, SMC 2024, ZN 2024), jedna rekomendacja dotyczy leczenia ciężkiej postaci AZS u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (PBAC 2024).

W rekomendacjach **pozytywnych** i jednej rekomendacji **pozytywnej warunkowo**²¹ zwrócono głównie uwagę na:

- skuteczność lebrizumabu w porównaniu z placebo (badania ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere, ADvantage) (NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024);
- porównywalną skuteczność lebrizumabu względem leków z tej samej klasy – dupilumabu (NICE 2024, ZN 2024, PBAC 2024, SMC 2024, HAS 2024) i tralokinumabu (NICE 2024, PBAC 2024, HAS 2024) oraz inhibitorów JAK - abrocycynibu i upadacytnibu (SMC 2024, HAS 2024);
- akceptowalną efektywność kosztową w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi (NICE 2024, PBAC 2024);
- akceptowalny (SMC 2024) i porównywalny profil bezpieczeństwa do dupilumabu (PBAC 2024);
- brak zapewnienia dodatkowej wartości klinicznej jako druga linia leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u dorosłych, i jako pierwsza linia w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS w populacji dziecięcej od 12 r.ż. i masie ciała ≥ 40 kg (HAS 2024).

W rekomendacji **negatywnej** oraz opinii oceniającej dodatkową korzyść kliniczną zwrócono głównie uwagę na:

- pomimo udowodnionej skuteczności lebrizumabu w badaniach klinicznych, odnotowano brak dowodów z bezpośredniego porównania leku z obecnie stosowanymi terapiami alternatywnymi oraz u pacjentów uprzednio leczonych dupilumabem lub inhibitorami JAK (CDA-AMC 2024, G-BA 2024);
- niepewność dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa stosowania (CDA-AMC 2024).

W opinii G-BA 2024 oceniającej dodatkową korzyść kliniczną zwrócono także uwagę na:

- brak dowodów na przewagę lebrizumabu nad dupilumabem \pm kortykosteroidy;
- nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej lebrizumabu w stosunku do dostępnych opcji leczenia AZS.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

²¹ Warunek dotyczy pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący systemowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub dla których takie leczenie jest uznane za nieodpowiednie, a w przeciwnym razie zaproponowano by leczenie biologiczne.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla Ebglyss w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania)	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych ≥ 12 r.ż. (o masie ciała ≥ 40 kg, u których nastąpił brak odpowiedzi na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny lub stwierdzono przeciwwskazanie do jego stosowania).	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Lebrykizumab zalecany jest jako opcja leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej, w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym lub gdy takie leczenie nie jest odpowiednie oraz; • gdy alternatywną opcję terapeutyczną stanowi dupilumab lub tralokinumab oraz; • podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ogólnoustrojowe leczenie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje emolienty oraz kortykosteroidy (leczenie stosowane miejscowo na skórę). W przypadku, kiedy te metody leczenia nie przynoszą efektu, można dodać ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat). Jeśli odpowiedź po co najmniej jednym z powyższych sposobów leczenia jest niewystarczająca lub jeśli są one przeciwwskazane dla chorego, to można zastosować inhibitor JAK (abrokitynib, barykitynib lub upadacytynib) lub leczenie biologiczne (dupilumab lub tralokinumab). Komitet stwierdził, że LEB stanowi opcję alternatywną dla DUP i TRA.</p> <p>Skuteczność kliniczna: w badaniach ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere i ADvantage, wykazano IS większą skutecznością lebrykizumabu niż placebo w osiągnięciu wyniku EASI 75 (zmniejszenie o co najmniej 75% względem początkowego wyniku) po 16 tygodniach leczenia. W szczególności, wyniki z badań ADvocate (monoterapia) i ADhere/ADvantage (leczenie skojarzone z kortykosteroidami miejscowymi) potwierdziły skuteczność lebrykizumabu. Badania ADvantage obejmowały tylko pacjentów, u których stan chorobowy nie był kontrolowany cyklosporyną, lub którzy nie mogli jej stosować. Pomimo, że lebrykizumab był bardziej skuteczny niż placebo, badania nie zawierały porównań z lekami biologicznymi ani inhibitorami JAK.</p> <p>Szacunkowe wyniki analizy efektywności kosztowej dla lebrykizumabu mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (dupilumabem lub tralokinumabem), ale nie w porównaniu z inhibitorami JAK. W związku z tym lebrykizumab jest zalecany wyłącznie w sytuacjach, gdy alternatywnie byłby stosowany dupilumab lub tralokinumab.</p>
CDA-AMC 2024 (Kanada)	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia, ważących co najmniej 40 kg, u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana miejscowymi lekami na receptę lub gdy ich stosowanie nie jest wskazane. Do samodzielnego stosowania lub w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami.	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z trzech badań klinicznych (ADvocate 1; ADvocate 2 and ADhere) wykazały, że terapia indukcyjna lebrykizumabem (z lub bez miejscowych kortykosteroidów (TCS)) zapewniła istotną klinicznie poprawę EASI oraz IGA, a także powodowała zmniejszenie świądu zgłaszanego przez pacjentów w porównaniu z placebo po 16 tygodniach. Jednak na podstawie dostępnych danych, Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) nie był w stanie określić, czy lebrykizumab zaspokaja niezaspokojone potrzeby pacjentów. Wynikało to z niepewności co do korzyści lebrykizumabu w porównaniu z odpowiednimi terapiami alternatywnymi oraz u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni dupilumabem lub inhibitorami kinazy Janusowej (JAK). • Nie przedstawiono dowodów bezpośrednio porównujących Ebglyss z obecnie dostępnymi terapiami AZS. Dostarczone dowody pośrednie (metaanaliza sieciowa) miały istotne ograniczenia, które wpłynęły na ich wiarygodność, a prawidłowość oszacowanych wyników pozostawała niejasna. Ponadto, ze względu na heterogeniczność danych, nie było pewności, czy spełniono założenie tranzytywności (ang. transitivity assumption), co podważało wiarygodność wyników. • Nie wiadomo, jak bezpieczeństwo stosowania Ebglyss wypada na tle innych terapii AZS, ponieważ nie przedstawiono żadnych danych porównawczych. Ponadto długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność pozostają niepewne ze względu na ograniczenia w projektach badań oraz analizie dostępnych danych. Dane z badań klinicznych sugerują, że stosowanie lebrykizumabu może zwiększać krótkoterminowe ryzyko zapalenia spojówek w porównaniu z placebo.
G-BA 2024 (Niemcy)	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.	<p>Ocena występowania dodatkowej korzyści: nie udowodniona</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zidentyfikowano żadnego istotnego badania do oceny dodatkowej korzyści lebrykizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (dupilumab w skojarzeniu z TCS i/lub TCI, jeśli wymagane). W badaniach ADvocate 1, ADvocate 2 i ADhere, umożliwiających rejestrację leku, przeprowadzono randomizowane porównanie z placebo przez 16 tygodni. Zgodnie z podejściem przyjętym przez firmę farmaceutyczną w dossier, badania te nie zostały uwzględnione w analizie,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		ponieważ nie dostarczają danych umożliwiających ocenę dodatkowej korzyści lebrykizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.
HAS 2024, (Francja)	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych wymagających leczenia układowego w przypadku oporności, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny oraz AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży ≥ 12 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.	<p>Rekomendacja: pozytywna*</p> <p>w przypadku stosowania lebrykizumabu jako terapii ogólnoustrojowej drugiego rzutu (dorośli) oraz terapii pierwszego rzutu (dzieci od 12 r.ż., masa ciała ≥ 40kg) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ma istotny wpływ na jakość życia chorych oraz silne oddziaływanie psychospołeczne. Komisja uważa, że stosowanie LEB jest istotne w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy wymagają leczenia układowego, w sytuacji nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.</p> <p>Ustalono, że stosunek skuteczności lebrykizumabu do działań niepożądanych jest wysoki.</p> <p>Ustalono, że analizowana prezentacja leku nie wnosi dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z już refundowanymi formami (opakowanie zawierające 1 szt.), ocenianymi w maju 2024 (HAS 2024a). W rekomendacji HAS 2024a, uznano, że Ebglyss 125 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań nie zapewnia dodatkowej wartości klinicznej (CAV V) w schemacie leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, oraz u dzieci w wieku od 12 r.ż. (o masie ciała ≥ 40kg). Dotyczy to sytuacji, w których dostępne są inne opcje leczenia, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory interleukin: dupilumab, tralokinumab; • inhibitory JAK: upadacetynib, oraz inhibitory JAK dostępne od 18 r.ż., abrocitynib baricytynib. <p>Rekomendowany poziom odpłatności: 65%.</p> <p>* dotyczyła prezentacji leku Ebglyss 125 mg/ml w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i wstrzykiwaczu (opakowanie 2 szt.).</p>
PBAC 2024 (Australia)	AZS (u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. o ciężkim nasileniu choroby.)	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ocenie uwzględniono badania LEB vs. placebo (w tym Advocate 1, Advocate 2, Adhere) i DUP z placebo w celu pośredniej oceny skuteczności LEB (wykazanie non-inferiority). Badania LEB i DUPI obejmowały pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, co było szerszą populacją niż populacja pacjentów z ciężkim AZS przewidziana dla PBS (zdefiniowana jako EASI ≥ 20 i IGA PGA = 4). W związku z tym analiza opierała się na analizie post-hoc podgrupy pacjentów z ciężkim AZS.</p> <p><u>Ograniczenia analizy klinicznej:</u> analiza nie przedstawiła oddzielnego porównania LEB vs DUPI dla młodzieży (12–<18 lat) i dorosłych (≥ 18 lat), mimo że badania LEB obejmowały pacjentów od 12. roku życia, a badania DUPI tylko dorosłych. Może to stanowić problem z tranzytywnością, ponieważ nie było jasne, czy wiek pacjenta wpływa na efekt leczenia.</p> <p>PBAC uznał kliniczną potrzebę dodatkowego układowego leczenia dla chorych na AZS o nasileniu ciężkim oraz uznał, że LEB zapewnia ogólną korzyść kliniczną, podobną (ang. non-inferior) do podstawowego komparatora DUP oraz dodatkowego komparatora UPA.</p> <p>Wszystkie wyniki dotyczące bezpieczeństwa w pośrednich porównaniach lebrikizumabu (LEB) i dupilumabu (DUP) (z uwzględnieniem wszystkich badań) nie wykazały istotnych różnic, spełniając tym samym kryteria wniosku dotyczące nie gorszej skuteczności (non-inferiority). Natomiast, podczas oceny wniosku, na podstawie danych DSUR dot. działań niepożądanych LEB stwierdzono, że pacjenci w grupach LEB mieli wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia spojówek w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, podobnie jak DUP.</p> <p>Umieszczenie leku na liście refundacyjnej oparto na analizie minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu z dupilumabem.</p>
SMC 2024 (Szkocja)	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p><u>Warunek</u> dotyczy pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący systemowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub dla których takie leczenie jest uznane za nieodpowiednie, a w przeciwnym razie zaproponowano by leczenie biologiczne.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność oceniana na podstawie badań klinicznych ADvocate 1 i 2, ADhere i Advantage: lebrikizumab, jako monoterapia lub w skojarzeniu z miejscowymi</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>kortykosteroidami, istotnie poprawiał wyniki leczenia w porównaniu z placebo u młodzieży i dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.</p> <p>Na podstawie meta-analizy sieciowej wykazano, że jako terapia skojarzona, lebrikizumab wykazał lepszą skuteczność niż baricytynib, ale nie dorównał upadacytynibowi w dawce 30 mg. Nie stwierdzono różnic między lebrikizumabem a abrocycytynibem, dupilumabem, tralokinumabem ani upadacytynibem w dawce 15 mg.</p> <p>Nie zidentyfikowano istotnych zagrożeń bezpieczeństwa związanych z lebrikizumabem, a organy regulacyjne uznały jego profil bezpieczeństwa za możliwy do zaakceptowania i kontrolowania.</p> <p>Analiza ekonomiczna (CUA) wykazała, że opłacalność leczenia lebrikizumabem była wyższa w porównaniu z terapiami biologicznymi niż z inhibitorami JAK.</p>
<p>ZN 2024 (Holandia)</p>	<p>W leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W swojej opinii Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że lebrikizumab ma taką samą wartość terapeutyczną jak dupilumab w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Biorąc pod uwagę zalecenia Instytutu Ochrony Zdrowia i obecną sytuację rynkową na terenie Holandii, można się spodziewać, że wprowadzenie lebrikizumabu do refundacji będzie wiązało się ze stosunkowo niewielkimi dodatkowymi kosztami w porównaniu z dostępnymi już alternatywnymi lekami.</p> <p>ZN w rekomendacji podkreśla, że wśród terapii alternatywnych dla lebrikizumabu nie precyzuje się jednej konkretnej interwencji jako preferowanej.</p> <p>ZN populację docelową w Holandii określił na 1 199 pacjentów w trzecim roku refundacji, a koszty oszacowano na 18,1 mln EUR w trzecim roku refundacji.</p>

SMC – Scottish Medicine Consortium, CDA-AMC – Canada's Drug Agency, HAS – Haute Autorité de Santé, ZN – Zorginstituut Nederland, G-BA- Gemeinsamer Bundesausschluss, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NHS – National Health Service; ASZ – atopowe zapalenie skóry; TCS – miejscowe kortykosteroidy ; EASI - Indeks Obszaru i Nasilenia Egzemy (ang. eczema area and severity index) ; IGA - Globalna ocena badacza (ang. investigator's global assesment)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> Ebglyss, lebrizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091; Ebglyss, lebrizumab, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084 			
	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ebglyss jest dostępny w obrocie wyłącznie w Austrii, spośród 30 wskazanych krajów UE i EFTA. Lek nie podlega refundacji.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.11.2024 r., znak PLR.4500.3052.2024.11.RBO i PLR4500.3053.2024.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 3.11.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084,
- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Problem zdrowotny

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

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).

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

Atopowe zapalenie skóry może towarzyszyć innym zależnym od IgE chorobom atopowym, takim jak: astma oskrzelowa (20-35%), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych (34%) i nieżyt spojówek czy alergia pokarmowa (15%). Zauważalna jest określona sekwencja występowania schorzeń atopowych, co zostało zdefiniowane jako marsz alergiczny.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał, w przypadku dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 20 , leki dostępne obecnie w PL B.124: dupilumab; upadacytynib; tralokinumab; baricytynib (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat); abrocycytynib, (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat), natomiast w populacji dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20 kontynuację suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lebrykizumabem (Ebglyss) stosowanego w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 12 r.ż.

Do przeglądu Wnioskodawca włączył 7 badań pierwotnych, w których udział wzięli chorzy z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$, w tym:

- dwa badania RCT dla LEB w skojarzeniu z TCS: ADhere (pacjenci ≥ 12 r.ż. będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej), Advantage (chorzy ≥ 12 r.ż. po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną);
- 3 badania RCT dla LEB w monoterapii: ADcovate1 i ADvocate (pacjenci ≥ 12 r.ż.), KGAF (dorośli);
- 1 otwarte badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LEB w monoterapii (ADore), obejmujące młodzież w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat;

- jedno długoterminowe przedłużenie (LTE): ADjoin (obejmujące pacjentów z ADhere, ADore, ADcovate-1 i ADvocate-2, którzy otrzymywali LEB w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS).

Ponadto przedstawiono wyniki analizy MAIC porównującej LEB w monoterapii / [REDACTED] vs. DUP [REDACTED]

[REDACTED] i 9 opracowań wtórnych.

Z uwagi na to, że zapisy wnioskowanego programu lekowego wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, wnioskodawca przyjął, że badania dla terapii skojarzonej z TCS będą stanowiły podstawowe źródło danych, natomiast badania dla monoterapii, w której stosowanie TCS zostało określone jako leczenie ratunkowe, będą stanowiły dane uzupełniające.

Wyniki dla porównania LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

W 16. tygodniu u chorych ≥ 12 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odpowiedź IGA (ogólne nasilenie AZS, def. jako wynik 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych) oraz odpowiedź EASI-75 i EASI-90 i poprawa wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu występowały IS częściej w grupie LEB Q2W + TCS (ADhere, ADvantage), w porównaniu z grupą kontrolną. W populacji młodzieży do 18 r.ż. nie odnotowano różnic IS w zakresie odpowiedzi IGA, EASI-75 i poprawy wyniku NRS-P o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu (Adhere).

Odpowiedź EASI-75 z równoczesną poprawą wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt oraz poprawa wyniku DLQI o ≥ 4 punkty i poprawa wyniku SLS o ≥ 2 punkty występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych LEB Q2W + TCS (ADhere) w porównaniu z grupą kontrolną. [REDACTED]

[REDACTED]. W 16. tygodniu różnica średnich (LSMD) wskazała na istotną statystycznie przewagę LEB Q2W + TCS (ADhere, [REDACTED]) nad grupą kontrolną w ocenie POEM / EQ-5D-5L (UK Health Index) / EQ-5D-5L (US Health Index). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między LEB Q2W + TCS a PLC + TCS w badaniu ADhere w ocenie niepokoju/depresji wg PROMIS i jakości życia EQ-5D-5L (VAS).

Ocena skuteczności LEB w monoterapii vs PLC

Wyniki badań pierwotnych dla LEB w monoterapii po 16 tyg. leczenia u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są zbieżne z wynikami dla leczenia skojarzonego. Istotną statystycznie przewagę LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych (odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50, odpowiedź IGA 0-1, poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa DLQI o ≥ 4 pkt).

Ocena skuteczności LEB Q4W +TCS vs PLC +TCS w ramach LTE – wyniki badania ADjoin (długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADcovate1 i ADvocate-2)

Częstość występowania odpowiedzi IGA (chorzy z wynikiem 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego w 16. tygodniu) u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła 86,8% w 56. tygodniu oraz 78,6% w 104. tygodniu. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła ok. 81% w 56. tygodniu oraz 96% w 104. tygodniu. Ponadto, 72% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu. W 68. tygodniu 89% chorych leczonych LEB Q4W + TCS zgłosiła utrzymanie ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS-P, natomiast osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt odnotowano u 32% chorych. Poprawa wyniku SLS o ≥ 1 pkt/2 pkt wystąpiła odpowiednio u 86% i 75% chorych.

Wnioski z przeglądów są spójne z wynikami badań pierwotnych i porównań pośrednich.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa LEB + TCS vs PLC + TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

W badaniach ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnego zgonu.

. W badaniach ADhere i Advantage TEAE ogółem / / SAE / TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w grupach LEB + TCS i PLC + TCS.

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszym AE o znaczeniu klinicznym były zakażenia ogółem, które zgłoszono u ok. 17% chorych w grupie LEB Q2W +TCS i u ok. 14% chorych w grupie PLC + TCS. Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym występowały z częstością mniejszą niż u 4% chorych. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (zakażenia ogółem, potencjalne zakażenie

oportunistyczne, zakażenia skóry, zakażenie wirusem opryszczki, eozynofilia, zaburzenie związane z eozynofilami, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie spojówek i ból głowy (po ok. 5% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 6% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym zgłoszone w 16-tygodniowym okresie obserwacji występowały z częstością mniejszą niż 5% chorych. Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu ADvantage w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie LEB Q2W +TCS były zapalenie nosa i gardła oraz zapalenie spojówek (odpowiednio ok. 13% i 11% chorych), natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie PLC + TCS było zapalenie nosa i gardła (ok. 13% chorych). Zapalenie spojówek występowało istotnie statystycznie częściej w grupie LEB Q2W + TCS w porównaniu do grupy PLC + TCS.

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa - skumulowane dane z 8 badań klinicznych dla lebrykizumabu stosowanego w leczeniu AZS²²

Zintegrowaną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono:

- w grupach kontrolowanych z placebo dla 16 tyg. Uwzględniono dane dla LEB w dawce 250 mg co 2 tyg. (LEB Q2W) vs PLC z 4 badań: ADvocate-1, ADvocate-2, ADhere oraz KGAF. Analizę przeprowadzono łącznie dla LEB/PLC w monoterapii oraz w skojarzeniu z TCS – dawkowanie LEB zgodne z ChPL.

- dla wszystkich chorych otrzymujących LEB. Uwzględniono długoterminowe dane dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę LEB (LEB Q2W, LEB Q4W, LEB 125 mg pojedyncza dawka, LEB 250 mg pojedyncza dawka, LEB 125 mg Q4W) z 8 ww. badań.

Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W ± TCS (49,2%) oraz PLC ± TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u <2% chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC ± TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC), zapalenie nosogardzieli (4,4% vs 3,2%), ból głowy (4,4% vs 2,9%) oraz zapalenie spojówek (6,5% vs 1,8%).

Analiza długoterminowa (mediana obserwacji 365 dni) wykazała, że u chorych leczonych LEB częstość poszczególnych zdarzeń TEAE była niska i wynosiła dla najczęstszych, tj. występujących u ≥5% chorych: 9,1% w przypadku zapalenia nosogardzieli, 7,7% w przypadku COVID-19, 7,4% w przypadku zaostrzenia AZS i 6,5% w przypadku zapalenia spojówek.

Z kolej w przypadku TEAE specjalnego zainteresowania najczęściej (u ≥5% chorych) raportowano: zapalenie spojówek ogółem [10,6%, w tym zapalenie spojówek (6,5%)], zakażenia ogółem (35,8%) i zakażenie opryszczką ogółem (5,1%). Częstość występowania nowotworów u chorych była niewielka. Podczas 16 tygodni biorąc pod uwagę badania RCT dla LEB Q2W vs PLC raportowano jedynie pojedyncze zdarzenia nowotworów skóry. W badaniach długoterminowych dla lebrykizumabu nowotwory wystąpiły ogółem u mniej niż 1% chorych.

²² Populacja obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z wyjątkiem 38 chorych z badań ADhere, ADvocate-2 oraz ADjoin, z powodu niespełnienia kryterium umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby (populacja zmodyfikowana). Z uwagi na metodykę analizy, bezpośrednie porównanie grup między sobą nie było możliwe. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnic między grupami, a jedynie zestawiono wyniki dla poszczególnych grup. Dane te mają charakter poglądowy.

Ocena bezpieczeństwa dla monoterapii

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

W fazie przedłużonej dla terapii LEB Q4W TEAE ogółem raportowano u ok. 52% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz SAE raportowano jedynie u ok. 2% chorych. Większość TEAE miało umiarkowany stopień nasilenia. W fazie przedłużenia nie zgłoszono żadnego zgonu.

Zestawienie danych dot. bezpieczeństwa z badań klinicznych dla LEB vs UPA, DUP, BAR, TRA i ABR

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a także badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA

. Długookresowe porównanie efektywności klinicznej było możliwe jedynie w przypadku bezpośredniego porównania lebrykizumabu ze standardową terapią, pozostałe były przeprowadzone dla 16 tyg. okresu obserwacji. W badaniach, w których brały udział łącznie dzieci i dorośli (ADhere, ADvantage, ADvocate-1, ADvocate-2) populacja dzieci stanowiła od 11% do 22% chorych w jednym z ramion badania. Ponadto większość pacjentów w badaniach posiadała umiarkowaną postać AZS (od 59% do 73% chorych w badaniu). Należy zwrócić też uwagę na różnice w stosowaniu TCS jako terapii ratunkowej pomiędzy badaniami (zarówno LEB,). Połowa chorych w badaniach ADhere, ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF oraz ADore nie spełniała warunku wcześniejszego stosowania leczenia ogólnego. Nie przedstawiono także analiz w podgrupach zależnie od wyniku EASI lub zależnie do ciężkości choroby (ciężka vs umiarkowana postać). W populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS jako komparator wskazano terapię standardową rozumianą jako kontynuacja suboptymalnego leczenia. W badaniach ADvantage i ADhere, ze względu na kryteria włączenia, porównanie lebrykizumabu względem terapii standardowej (emolienty + TCS) dotyczyło chorych zarówno z umiarkowaną, jak i ciężką postacią AZS, a zatem obejmowało populację szerszą dla wskazanego komparatora. Analogicznie w populacji chorych z ciężką postacią AZS jako komparatory wskazano leki finansowane w ramach PL B.124, tj. UPA, BAR, ABR, DUP i TRA,

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności lebrykizumabu (Ebglyss) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry. Wnioskodawca w zależności od populacji i komparatora przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 w wariancie uwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED] Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] Oszacowana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności²³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. W wariancie analizy nieuwzględniającym RSS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED] jest droższe i mniej skuteczne – terapia zdominowana.

W populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej [REDACTED] Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 2 154 260,74 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED] Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 797 468,75 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 2 725 542,10 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 440 727,03 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

W populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 635 898,49 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] i będzie wyższy [REDACTED] o 191 506,67 PLN [REDACTED] o 306 050,00 PLN [REDACTED]

Przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] Przy nieuwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [REDACTED] i będzie wyższy [REDACTED] (o 130 240,66 PLN) i [REDACTED] (o 193 105,32 PLN).

²³ 217 641 zł/QALY

Wyniki analizy progowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W przyjętym horyzoncie czasowym cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem a komparatorem jest równa zero mieści się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora) od [REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w przypadku populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 tą technologią jest abrocytynib, natomiast w przypadku populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 upadacytynib) i wynosi ona: [REDACTED] w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 oraz [REDACTED] w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 .

Ograniczenia analizy

[REDACTED] wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej w tych porównaniach techniką analityczną minimalizacji kosztów (CMA). W pozostałych populacjach tj.: w populacji: dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 ; dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 ; dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ i dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ z uwagi na [REDACTED] wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA).

[REDACTED] Ponadto ograniczenie stanowi modelowanie skuteczności LEB po 16. tyg. terapii na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lebykizumabu (Ebglyss) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w ramach istniejącego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Ebglyss w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ebglyss w ramach proponowanego programu lekowego z uwzględnieniem RSS nastąpi [REDACTED] o ok. 31,9 mln zł i 81,5 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (wariant bez RSS).

Największą składową wydatków inkrementalnych analizy podstawowej są [REDACTED] i [REDACTED] całkowitych kosztów inkrementalnych w wariantcie z RSS i ok. 69% w obu latach refundacji w wariantcie bez RSS (koszty inkrementalne włączenia populacji o umiarkowanym nasileniu choroby wynoszą ok. [REDACTED] całkowitych kosztów inkrementalnych).

Największy wpływ na [REDACTED] wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS w populacji ogólnej miało przyjęcie [REDACTED]

wydatków względem wariantu podstawowego o i w I i II roku analizy). Warianty uwzględniające minimalną i maksymalną liczebność populacji powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. (w obu latach refundacji).

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej stosującej lebrykizumab w ramach PL B.124 oraz przyjętych udziałów w rynku. Oszacowania przeprowadzono na podstawie szacunków eksperta oraz niepełnych danych NFZ za rok 2022-2023 r., które posłużyły do estymacji populacji na lata 2024-2027 w podziale na półrocza. Mnogość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych z niededykowanego pacjentom z AZS programu lekowego B.35 (Łuszczycowe Zapalenie Stawów) budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Co więcej, założenia dla populacji o umiarkowanej postaci choroby, dotychczas nie uwzględnionej w ramach PL B.124, oparto wyłącznie na estymacjach przeprowadzonych dla populacji chorych z ciężką postacią AZS, co może prowadzić do błędnych oszacowań. Niemniej jednak, wyniki przedstawione przez wnioskodawcę z danymi wskazanymi przez ankietowanego przez Agencję eksperta – prof. Witolda Owczarka, który wskazał, że w pierwszym roku refundacji liczba pacjentów wynosić będzie ok. 488. Natomiast w drugim roku analizy, szacunki eksperta liczebność populacji przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantcie podstawowym o pacjentów i w wariantcie maksymalnym o. Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych, pan Hubert Godziątkowski, oszacował liczbę chorych stosujących lebrykizumab we wnioskowanym wskazaniu jako maksymalnie 1 500 osób.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów

Ankietowany przez Agencję prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii odniósł się do kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10:L20)”, podkreślając, że **zmiana w programie na EASI \geq 16 jest kryterium oczekiwanym przez środowisko i pacjentów**.

Uwagi analityków Agencji

W programie lekowym B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10:L20)” nie uwzględniono kryterium granicznej masy ciała, przy której pacjent mógłby być włączany do PL. Zgodnie z ChPL Ebglyss, wskazanie zarejestrowane obejmuje leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała **co najmniej 40 kg**, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Ponadto należy zauważyć, że proponowane brzmienie programu lekowego sugeruje, że w przypadku włączenia lebrykizumabu do PL B.124 zmianie ulegnie również kryterium EASI dla innych leków, tj. program umożliwi leczenie pacjentów z **umiarkowaną postacią AZS z EASI \geq 16** pozostałymi lekami dostępnymi w programie. Należy wskazać, że kwestia możliwości rozszerzenia wskazania dla innych leków nie była analizowana przez Agencję.

Dodatkowo, od 1 stycznia 2025 r. kryteria włączenia obowiązującego PL B.124 zostały rozszerzone o pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Tym samym zapisy dla lebrykizumabu rozszerzają kryteria włączenia o postać umiarkowaną choroby (EASI \geq 16), ale nie zawierają dodatkowych zapisów dotyczących włączenia do PL pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Sześć odnalezionych rekomendacji dotyczy leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. i masie ciała \geq 40kg (NICE 2024, CDA-AMC 2024, G-BA 2024, HAS 2024, SMC 2024, ZN 2024), jedna rekomendacja dotyczy leczenia ciężkiej postaci AZS u dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (PBAC 2024).

W rekomendacjach **pozytywnych** i jednej rekomendacji **pozytywnej warunkowo**²⁴ zwrócono głównie uwagę na:

- skuteczność lebrykizumabu w porównaniu z placebo (badania ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere, ADvantage) (NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024);
- porównywalną skuteczność lebrykizumabu względem leków z tej samej klasy – dupilumabu (NICE 2024, ZN 2024, PBAC 2024, SMC 2024, HAS 2024) i tralokinumabu (NICE 2024, PBAC 2024, HAS 2024) oraz inhibitorów JAK - abrocycytnibu i upadacycynibu (SMC 2024, HAS 2024);
- akceptowalną efektywność kosztową w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi (NICE 2024, PBAC 2024);

²⁴ Warunek dotyczy pacjentów u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący systemowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub dla których takie leczenie jest uznane za nieodpowiednie, a w przeciwnym razie zaproponowano by leczenie biologiczne.

- akceptowalny (SMC 2024) i porównywalny profil bezpieczeństwa do dupilumabu (PBAC 2024);
- brak zapewnienia dodatkowej wartości klinicznej jako druga linia leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u dorosłych, i jako pierwsza linia w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS w populacji dziecięcej od 12 r.ż. i masie ciała ≥ 40 kg (HAS 2024).

W rekomendacji **negatywnej** oraz opinii oceniającej dodatkową korzyść kliniczną zwrócono głównie uwagę na:

- pomimo udowodnionej skuteczności lebrykizumabu w badaniach klinicznych, odnotowano brak dowodów bezpośredniego porównania leku z obecnie stosowanymi terapiami alternatywnymi oraz u pacjentów uprzednio leczonych dupilumabem lub inhibitorami JAK (CDA-AMC 2024, G-BA 2024);
- niepewność dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa stosowania (CDA-AMC 2024).

W opinii G-BA 2024 oceniającej dodatkową korzyść kliniczną zwrócono także uwagę na:

- brak dowodów na przewagę lebrykizumabu nad dupilumabem \pm kortykosteroidy;
- nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej lebrykizumabu w stosunku do dostępnych opcji leczenia AZS.

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- abs_ADvantage 2023 Sustained deep clinical and itch responses with novel IL-13 inhibitor, 2023, <https://doi.org/10.55788/4268ca41>
- abs_ADvantage 2023a Dermatitis atopica, lebrykizumab migliora la gravità della malattia nei pazienti con fallimento della ciclosporina, 2023
- Alahmadi 2024 Alahmadi, M., Hamzah K., Aljubori E. i in., Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2024, 36. 174-189
- Bashrahil 2023 Bashrahil B., Alzahrani Z., Samarkandy S., i in. The efficacy and safety of lebrykizumab monotherapy for the management of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 16;9:1091271
- Blauvelt 2023 Blauvelt A., Thyssen J.P., Guttman-Yassky E., i in. Efficacy and safety of lebrykizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023 May 24;188(6):740-748
- Chu 2023 Chu A.W.L., Wong M.M., Rayner D.G. i in., Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Dec;152(6):1470-1492
- Drucker 2024 Drucker A.M., Lam M., Prieto-Merino D., i in., Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA Dermatol*. 2024 Sep 1;160(9):936-944
- Guttman-Yassky 2020 Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F., i in., Efficacy and Safety of Lebrykizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Apr 1;156(4):411-420
- Lin 2024 Lin J, Luo M, Zhuo Q, i in., Efficacy and safety of lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024 Nov 19;15:1429709
- Mostafa 2021 Mostafa N., Phan K., Lai B., Smith S.D., Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Nov;14(11):1435-1444, <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1970529>
- Nusbaum 2022 Nusbaum K.B., Fleischer S., Fleischer A.B. Jr., Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022 Aug;33(5):2534-2544, <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1986204>
- Paller 2023 Paller A.S., Flohr C., Eichenfield L.F., i in., Safety and Efficacy of Lebrykizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Jul;13(7):1517-1534
- Rand 2023 Rand K., Ramos-Gofi J.M., Akmaz B., i in., Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy Maintenance and Adverse Event Rates of Lebrykizumab versus Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Oct 28
- Silverberg 2022 Silverberg J.I., Hong H.C., Thyssen J.P., i in., Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 May;12(5):1181-1196
- Silverberg 2023 Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thaçi D., i in., Two Phase 3 Trials of Lebrykizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023 Mar 23;388(12):1080-109
- Silverberg 2023a Silverberg J.I., Hong H.C.-H., Calimlim B.M., i in., Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis, Dermatology and Therapy (2023) 13:10 (2247-2264)
- Silverberg 2024 Silverberg J.I., Wollenberg A., Stein Gold L., i in., Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Maintain Stable Response with No or Minimal Fluctuations with 1 Year of Lebrikizumab Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Aug;14(8):2249-2260
- Silverberg 2024a Silverberg J., Bieber T., Paller A. i in., 630 - Efficacy comparison of targeted systemic monotherapies including lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a network meta-analysis, Fall Clinical Dermatology Conference (Fall CDC 2023); Las Vegas, USA; 19-22 October 2023
- Simpson 2023 Simpson E.L., Gooderham M., Wollenberg A., i in., Efficacy and Safety of Lebrykizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol*. 2023 Feb 1;159(2):182-191
- Simpson 2024 Simpson E., Fernández-Peñas P., de Bruin-Weller M., i in., Improvement Across Dimensions of Disease with Lebrikizumab Use in Atopic Dermatitis: Two Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Monotherapy Trials (ADvocate1 and ADvocate2). *Adv Ther*. 2024 Sep 9. doi: 10.1007/s12325-024-02974-y. Epub ahead of print. Erratum in: *Adv Ther*. 2024 Dec 5
- Yosipovitch 2024 Yosipovitch, G., Lio, P., Legat, F.J. i in., Stable Response and Sustained Improvement of Itch and Sleep Symptoms in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Lebrikizumab over 52 Weeks. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024, 14, 2171–2180

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAAI/ACAAI JTF 2023	AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel, Chu DK, Schneider L, 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>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2024;132(3):274-312. doi:10.1016/j.anai.2023.11.009 (dostęp 11.02.2025 r.)
AAD 2023	Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2024;90(2):e43-e56. doi:10.1016/j.jaad.2023.08.102 (dostęp 11.02.2025 r.)
CDA-AMC 2024	Canada's Drug Agency, Reimbursement Review: lebrikizumab (Ebglyss — Eli Lilly Canada, Inc.) Indication: atopic dermatitis, Project number: SR0819-000, Final Recommendation 11.02.2025, https://www.cda-amc.ca/lebrikizumab
EuroGuiDerm 2023	Wollenberg A., et al. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Atopic Eczema. Version 2.2, October 2023. https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-eczema (dostęp 11.02.2025 r.)
G-BA 2024	Pharmaceutical Directive/Annex XII: Lebrikizumab (atopic dermatitis, ≥ 12 years; dostęp: 12.02.2025, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1035/#english-mobile
HAS 2024	HAS, Commission de la Transparence, Lebrikizumab, Ebglyss; dostęp: 12.02.205, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3542722/fr/ebglyss-lebrikizumab-dermatite-atopique
HAS 2024a	HAS, Commission de la Transparence, Skyclarys, Omaveloxolone; dostęp: 12.02.2025, Haute Autorité de Santé - EBGLYSS (lebrikizumab) - Dermatite atopique
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Lebrikizumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in people 12 years and over, Technology appraisal guidance (TA986), Published: 10.06.2024, dostęp: 12.02.2025, https://www.nice.org.uk/guidance/TA986
PBAC 2024	PBAC Submission type: New PBS listing (Category 2), lebrikizumab (Ebglyss), LEBRKIZUMAB Medicine Status Website (data dostępu: 12.02.2025 r.)
SMC 2024	SMC Medicines advice, lebrikizumab (Ebglyss) SMC No. 2707 (11.11.2024), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lebrikizumab-ebglyss-full-smc2707/ (data dostępu 12.02.2025 r)
ZIN 2024	Lebrikizumab,(Ebglyss) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/09/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-lebrikizumab-ebglyss (data dostępu: 12.02.2025 r.)

Pozostałe publikacje

Chaudhary 2024	Chaudhary F, Lee W, Escander T, Agrawal DK. Exploring the Complexities of Atopic Dermatitis: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. <i>J Biotechnol Biomed.</i> 2024;7(3):314-328. doi:10.26502/jbb.2642-91280155 (dostęp 11.02.2025 r.)
ChPL Ebglyss	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebglyss (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 12.07.2025 r.)
Marko 2024	Marko M, Pawliczak R. Mistakes in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.</i> 2024;11(1):61-68. doi:10.5114/pja.2024.135451 (dostęp 11.02.2025 r.)

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2024 r.;
- Załącznik 5. Uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leków Ebglyss (lebrykizumabum) – odpowiedź Wnioskodawcy.