



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

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	13
1 Cel raportu	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	20
3 Metody	22
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	22
3.1.1 Kryteria włączenia	22
3.1.2 Kryteria wykluczenia	23
3.2 Źródła danych	23
3.3 Strategia wyszukiwania badań	24
3.4 Selekcja informacji	26
3.5 Ocena wiarygodności badań	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych	27
3.7 Analiza statystyczna	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego	29
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	29
4.1.1 NICE 2018	29
4.1.2 CADTH 2018	31
4.1.3 Ou 2018	32
4.1.4 Seger 2019	33
4.1.5 Snast 2018	34
4.1.6 Wang 2018	35
4.1.7 Xu 2017	36
4.1.8 Ocena jakości badań wtórnych	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	41
4.2.1 Metody badań	43
4.2.2 Ocena jakości badań	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	50
4.2.4 Charakterystyka populacji	53
4.2.4.1 Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją docelową	59
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	61
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	63
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	65

5	Analiza skuteczności	67
5.1	Badanie CAFE	68
5.1.1	Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów	71
5.1.1.1	Skala EASI	71
5.1.1.1.1	EASI-75	71
5.1.1.1.2	EASI-50	71
5.1.1.1.3	EASI-90	72
5.1.1.1.4	Średnia procentowa zmiana w skali EASI w stosunku do wartości początkowych	73
5.1.1.2	Skala SCORAD	74
5.1.1.2.1	SCORAD-50	74
5.1.1.2.2	Średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych	75
5.1.1.3	Skala IGA	75
5.1.1.4	Skala POEM	76
5.1.1.4.1	Średnia zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych	76
5.1.1.4.2	4-punktowa lub większa poprawa w skali POEM w stosunku do wartości początkowych	77
5.1.1.5	Skala GISS	78
5.1.1.6	Skala NRS	79
5.1.1.6.1	Średnia procentowa zmiana w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych	79
5.1.1.6.2	Średnia procentowa zmiana w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych	80
5.1.1.6.3	4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS w stosunku do wartości początkowych	80
5.1.1.6.4	3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS w stosunku do wartości początkowych	81
5.1.1.7	Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi	82
5.1.1.8	Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów	83
5.1.2	Jakość życia	84
5.1.2.1	Kwestionariusz DLQI	84
5.1.2.1.1	Średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych	84
5.1.2.1.2	4-punktowa lub większa poprawa w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych	84
5.1.2.2	Skala HADS	85
5.1.2.2.1	Średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych	86
5.1.2.2.2	Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D <8	86
5.1.2.3	Kwestionariusz EQ-5D - domena 4 „Ból/Dyskomfort”	87
		88
		89
		89
		90
		91

9.8	Uchida 2019	167
9.9	Wang 2019	167
9.10	Ocena jakości badań	168
10	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	171
10.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 171	
10.2	Europejska Agencja Leków	171
10.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	171
10.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	171
11	Ograniczenia	174
12	Dyskusja	178
13	Wyniki końcowe z przeglądu badań	185
14	Wnioski	193
15	Aneks	196
15.1	Arkusze oceny badania wg Jadad	196
15.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	197
15.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	199
15.4	Spis badań włączonych	204
15.5	Spis badań wykluczonych	207
15.6	Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy	210
15.6.1	DLQI	210
15.6.2	HADS	210
15.6.3	EQ-5D	210
15.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	211
15.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	217
	Spis rysunków	220
	Spis tabel	226
	Bibliografia	231

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GKS	glikokortkosteroidy
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OLE	otwarta faza przedłużona badania (ang. <i>open-label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
ULN	górną granicą normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED], spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Metody

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

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeglądu

Do dnia 7 listopada 2019 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS). Badanie CAFE to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące

Wykorzystanie danych obejmujących [REDAKTOWANE] daje możliwość weryfikacji skuteczności leczenia dupilumabem w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu CAFE, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia - badanie CAFE 16 tygodni, badanie CHRONOS 52 tygodnie) nie przeprowadzono meta-analizy, a wyniki interpretowano niezależnie.

Wg odnalezionych wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych prowadzonych we wskazaniach dermatologicznych, tj. łuszczyca oraz stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób skóry (EMA Wytyczne), skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego, ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W obydwu włączonych do analizy badaniach klinicznych, badacze posługiwali się tymi samymi narzędziami umożliwiającymi ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych i jakości życia, co umożliwia porównanie charakterystyk początkowych danych populacji pomiędzy badaniami oraz wyników końcowych. Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano m.in., przy pomocy skali EASI, skali SCORAD, skali IGA czy skali NRS, natomiast jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza DLQI, skali HADS oraz kwestionariusza EQ-5D. Należy zauważyć, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wykorzystywane w niniejszej analizie są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że oceniane punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego. Tym samym szereg wykorzystanych narzędzi badawczych w badaniach CAFE i CHRONOS pozwala w wiarygodny sposób zweryfikować skuteczność leczenia.

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku populacji ITT badania CAFE,

Analiza wyników badania CAFE (ITT), wykazała, że stosowanie dupilumabu we wnioskowanej populacji chorych związane jest z m.in.:

- prawie 4-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CAFE, w porównaniu do placebo;
- ponad 4-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia choroby w skali IGA o co najmniej 2 punkty i jednoczesnego osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w porównaniu do placebo;
- ponad 5-krotnie większą szansą zmniejszenia świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;
- poprawą jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI o średnio 5 punktów w porównaniu z placebo;

- zmniejszenie odczuwania lęku i depresji w skali HADS o średnio 3,8 punktu w porównaniu z placebo;
- pacjenci nieodczuwający bólu i dyskomfortu stanowili 70,1% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 37,0% w grupie placebo, co oznacza prawie 4-krotnie większą szansę nieodczuwania bólu i dyskomfortu wg domeny 4 kwestionariusza EQ-5D;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji. Wyniki są ze sobą spójne i świadczą o wysokiej skuteczności dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w porównaniu do stosowania jedynie leczenia miejscowego w atopowym zapaleniu skóry niezależnie od przyjętej populacji docelowej oraz czasu leczenia. [Redacted text]

[Redacted text block]

Tab. 1. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.

	EASI-75, OR [95%CI]	IGA=0/1 oraz ≥ 2 punktowy spadek, OR [95%CI]	Redukcja nasilenia świądu wg NRS o ≥ 4 punkty, OR [95%CI]
CAFE (ITT)	3,98 [2,25; 7,03]	4,17 [2,13; 8,13]	5,06 [2,48; 10,33]
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

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

Wyniki leczenia dupilumabem w dawce 300 mg/tydz. pochodzące z przedłużonej fazy badania (Thaci 2019) wskazują na długoterminowe (do 3 lat) utrzymywanie się efektu terapeutycznego oraz korzystny profil bezpieczeństwa. ██████████

Dodatkowo, odnalezione badania wtórne, oraz badania efektywności praktycznej, choć przeprowadzone w populacjach szerszych niż wnioskowane, świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie omawianej interwencji oraz wskazują na niezaspokojoną potrzebę pacjentów w zakresie leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry.

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

Wnioski

Zawężenie docelowej populacji chorych względem wskazania rejestracyjnego ma na celu udostępnienie dupilumabu pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogliby odnieść największą korzyść z jego stosowania, przy jednoczesnej akceptacji ograniczeń systemowych. Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji chorych z ciężką postacią niemniej 2 włączone do analizy badania CAFE i CHRONOS pokrywają populację chorych określoną warunkami programu lekowego.

Obserwowano poprawę wszystkich analizowanych w badaniach parametrów. Stosowanie dupilumabu związane jest więc z istotną statystycznie, a przede wszystkim klinicznie istotną redukcją objawów przedmiotowych takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu, a także istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia pacjentów, co jest szczególnie ważne w chorobach dermatologicznych. Wykazana klinicznie istotna poprawa jest kluczową przesłanką do wnioskowania o bezpośrednich korzyściach klinicznych z leczenia dupilumabem.

Wyniki były spójne zarówno w obrębie danych z badań CAFE, CHRONOS-CAFE-LIKE, jak i [REDAKTOWANE] co podnosi wiarygodność wnioskowania i jednoznacznie wskazuje na korzyści kliniczne związane ze stosowaniem dupilumabu, jednakże najlepsze efekty zdrowotne zostały osiągnięte we [REDAKTOWANE]

Wykorzystanie danych z badania CHRONOS z rocznym horyzontem czasowym obserwacji konsekwentnie wskazuje na korzyści kliniczne leczenia dupilumabem poza horyzontem badania CAFE. Dane z badania CHRONOS dają podstawy do wnioskowania o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego. Długoterminowa korzyść ze stosowania dupilumabu w dawce 300 mg/tydz. i utrzymująca się odpowiedź na leczenie do 148 tygodnia terapii zostały dodatkowo wykazane w otwartym badaniu Thaci 2019, którego wyniki omówiono w ramach dyskusji.

Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Z uwagi na brak finansowania substancji stosowanych w powszechnej praktyce klinicznej w Polsce po [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dupilumab może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych. Warto także podkreślić, iż dupilumab jest wskazany w najnowszych wytycznych europejskich jako terapia zalecana dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest nie wystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane. Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne m.in. od NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*) czy G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w szerszym wskazaniu, tj. umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, kwalifikujących się do leczenia systemowego lub po niepowodzeniu takich terapii. Uznanie dupilumabu jako opcji leczenia AZS w wytycznych połączonych towarzystw naukowych polskich (PTD / PTA / PTP / PTMR 2019, Nowicki 2019b) oraz europejskich (EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS, Wollenberg 2018b), a także pozytywne rekomendacje refundacyjne m.in. NICE oraz rekomendacje niezależnych ekspertów publikowane w *Prescrire International*, są dodatkowymi przesłankami potwierdzającymi dużą wartość kliniczną leku w obszarze terapeutycznym, w którym nie było do pory dedykowanej terapii.

Dodatkowo, należy wspomnieć, że w ostatnim czasie dupilumab uzyskał również rejestrację we wskazaniu leczenia umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 12 - 17 lat, co dodatkowo potwierdza jego wartość w leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe

Dupilumab, atopowe zapalenie skóry, analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów we wnioskowanym programie lekowym, którą w praktyce klinicznej zastąpiłby dupilumab w przypadku jego refundacji, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a więc, zgodnie z przytoczonymi powyżej wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja stosowania emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. Wybierając miejscowy kortykosteroid należy wziąć pod uwagę kilka czynników, w tym siłę działania danej substancji czynnej, formulację, stan pacjenta i obszar ciała, na które będzie stosowany lek. W przypadku zaostrzeń choroby rekomendowana jest intensyfikacja terapii miejscowymi kortykosteroidami. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi (Nowicki 2019a, Wollenberg 2018a). Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi, emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy jako najlepsze leczenie wspomagające przyjmowane są w skojarzeniu z terapiami systemowymi, w związku z czym stanowią również uzupełnienie analizowanej interwencji.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED]. *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019*).

Kryterium	Charakterystyka
	[REDACTED]
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa 600 mg) + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C)	BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI; ○ SCORAD; ○ IGA; ○ POEM; ○ GISS; ○ NRS; ○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a).

Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. Większość informacji odnoszących się do epidemiologii tego schorzenia dotyczy populacji dziecięcych. W piśmiennictwie zdecydowanie mniej jest danych na temat częstości występowania AZS u osób dorosłych. Dane te kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). Znaczne różnice w częstości występowania choroby obserwuje się pomiędzy poszczególnymi krajami, np. we wschodniej części Finlandii wynosi ona 17,7%, podczas gdy w Rosji jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 7,9% (Silny 2013).

Zgodnie z najnowszym norweskim retrospektywnym badaniem, zapadalność na atopowe zapalenie skóry wśród dzieci do 6 lat wynosi 0,034 osobolat (Mohn 2018). W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Korzystając z powyższych danych oraz zakładając, że w Polsce żyje około 2,7 mln dzieci w wieku do 6

lat, liczbę nowych przypadków atopowego zapalenia skóry w tej grupie wiekowej można oszacować na około 91,5 tys./rok. Biorąc pod uwagę, że u 90% chorych atopowe zapalenie skóry zaczyna się przed 5 rokiem życia (Szczeklik 2016), liczba ta może oddawać rzeczywistą skalę problemu.

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

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

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

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

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

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

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

34,5%; w grupie dzieci 13-14 letnich: w Krakowie z 14,6% do 15,6%, w Poznaniu z 13,2% do 20,8% (Lis 2003).

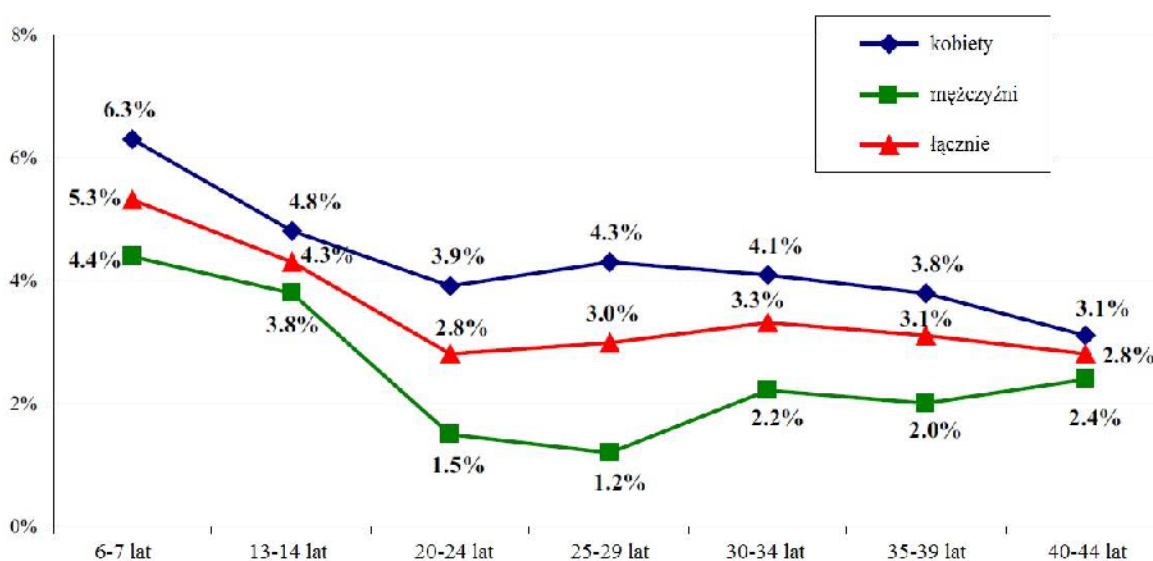
Projekt Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*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

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

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

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

Rys. 1. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).



Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wieloośrodkowe badanie objęło 16 238 osób, przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-

1999 (reprezentatywna grupa dorosłych i dzieci; zakres od 3 do 80 lat). Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 800 tys. - ok. 300 tys. dzieci i ok. 500 tys. dorosłych.

Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej częstość występowania AZS w Polsce wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim, a rozpowszechnienie AZS wśród dzieci wynosi 4,7-9,2%, a wśród osób dorosłych 0,9-1,4%, (Nowicki 2019a). Przyjmując średnie wartości częstości wskazane w stanowisku ekspertów liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 860 tys. - ok. 500 tys. dzieci i ok. 360 tys. dorosłych (przy podobnych jak w badaniu Liebhart 2014 wartościach całkowitej liczby chorych, nastąpiło odwrócenie struktury dorośli vs dzieci).



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

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

W dostępnych publikacjach nie zidentyfikowano częstości występowania poszczególnych stopni ciężkości choroby co może wynikać, z braku wprowadzania zunifikowanego podziału ciężkości choroby. Tym samym ocena stopnia ciężkości choroby oraz częstości występowania poszczególnych stopni jest utrudniona.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Dupilumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie leku

w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Informacje dotyczące substancji aktualnie refundowanych w Polsce we wskazaniu atopowego zapalenia skóry oraz poziom finansowania poszczególnych preparatów przedstawiono w osobnym dokumencie: [redacted] *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.*

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

- przyjęto a priori, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze i będą obejmować chorych niezależnie od nasilenia zmiany skórnych, tj. będą obejmować pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry przyjmujący dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami.
 - zawężenie populacji jest podyktowane wyłącznie specyficznymi zapisami programu lekowego i jest mało prawdopodobne odnalezienie dedykowanego badania klinicznego adresującego zarówno kryteria włączenia i jak wykluczenia z programu lekowego.

Interwencja (I):

- dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dawka początkowa 600mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych, DUPI ChPL) w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami (jako BSC)

Komparatory (C):

- obserwacja (placebo) + leczenie wspomagające (miejscowe kortykosteroidy i emolienty)

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

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

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,

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

Rodzaj badań:

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

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w analizowanej populacji chorych.

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

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- liczebność populacji pacjentów mniejsza niż 20 chorych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia dupilumabem,
- badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 7 listopada 2019 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 7 listopada 2019 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 7 listopada 2019 r.,

- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 7 listopada 2019 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 07.11.2019 r.), w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 7 listopada 2019 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

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

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	atopic dermatitis [MH]	19 161
#2	Atopic	40 663
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	125 111
#4	#2 AND #3	28 352

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#5	Disseminated	65 029
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	1 714
#7	#5 AND #6	45
#8	#1 OR #4 OR #7	28 373
#9	dupilumab [NM]	167
#10	dupilumab	480
#11	SAR231893	480
#12	Dupixent	480
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	480
#14	#8 AND #13	319

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'atopic dermatitis'/exp	42 126
#2	Atopic	67 135
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	163 862
#4	#2 AND #3	49 006
#5	Disseminated	92 507
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	3 317
#7	#5 AND #6	69
#8	#1 OR #4 OR #7	49 053
#9	'dupilumab'/exp	1 263
#10	dupilumab	1 317
#11	SAR231893	11
#12	Dupixent	54
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 325
#14	#8 AND #13	774
#15	#14 AND [embase]/lim	721

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 07.11.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1 637
#2	Atopic	6 134
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	9 966
#4	#2 AND #3	4 538
#5	Disseminated	3 357

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	155
#7	#5 AND #6	3
#8	#1 OR #4 OR #7	4 538
#9	dupilumab	258
#10	SAR231893	41
#11	Dupixent	6
#12	#9 OR #10 OR #11	269
#13	#8 AND #12	175
	#13 in Cochrane Reviews	2
	#13 in Cochrane Protocols	2
	#13 in Clinical Trials	171

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 07.11.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dupilumab	1

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 15.1, 15.2, 15.3)

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,

- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

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

W aneksie 15.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

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

W ramach przeprowadzonej analizy jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji

przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Wyniki dla jakości życia przedstawiono w postaci opisowej oraz w postaci wykresów z badania ze średnimi i miarami rozrzutu w kolejnych punktach czasowych badania. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

[REDACTED] Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 7 listopada 2019 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 9 publikacji, spośród których żadna nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu - publikacje odnosiły się do populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry leczonych dupilumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami bez względu na przyjmowane wcześniej leczenie. W związku z tym rozszerzono kryteria włączenia opracowań wtórnych na publikacje odnoszące się do leczenia pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą leczonych dupilumabem w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 publikację (NICE 2018), która spełniła rozszerzone kryteria włączenia do przeglądu.

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

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań wtórnych: NICE 2018, CADTH 2018, Ou 2018, Seger 2019, Snast 2018, Wang 2018 oraz Xu 2017.

Spis badań wyłączonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w Aneksie 15.5.

4.1.1 NICE 2018

W opracowaniu **NICE 2018** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania dupilumabu w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry z niewystarczającą odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwskazaniem do terapii miejscowych (emolienty, kortykosteroidy do stosowania miejscowego, inhibitory kalcyneuryny do stosowania miejscowego), dla których leczenie systemowymi lekami immunosupresyjnymi było niewskazane ze względu na nietolerancję lub inne przeciwskazania medyczne. W tym celu wykonano przegląd systematyczny literatury w bazach Medline, Embase, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trial and the Cochrane Database for Systematic Reviews. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na badaniach SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS.

Badania SOLO1 i SOLO2 to równoległe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne fazy II z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w monoterapii w porównaniu do placebo. W badaniu SOLO1 pacjentów randomizowano do grup: dupilumabu we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 300 mg raz na tydzień (N=223) lub w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (N=224) oraz placebo (N=224). W badaniu SOLO2 populację stanowili dorośli z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, nieodpowiednio kontrolowanym przez środki do stosowania miejscowego lub z medycznym przeciwwskazaniem do ich stosowania. Pacjentów randomizowano tak jak w badaniu SOLO 1, N=239, N=233, N=236, odpowiednio w każdym ramieniu.

Badania CAFE i CHRONOS (badania włączone do niniejszego raportu HTA, patrz niżej) to równoległe, podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne fazy III z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów miejscowych: u pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną A lub z nietolerancją lub medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia w badaniu CAFE oraz u pacjentów z niewystracającą odpowiedzią na leczenie miejscowymi kortykosteroidami w badaniu CHRONOS. W obydwu badaniach pacjentów randomizowano do trzech grup: dupilumabu we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 300 mg raz na tydzień lub w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie oraz placebo. Liczebność pacjentów w grupach wynosiła odpowiednio: N=110, N=107, N=110 (dla badania CAFE) i N=319, N=106, N=315 (dla badania CHRONOS).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych ze wszystkich włączonych badań po 16 tygodniach leczenia. Wyniki są spójnie i konsekwentnie wskazują na korzyści kliniczne leczenia dupilumabem.

Tab. 8. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem przedstawione w opracowaniu NICE 2018.

Pierwszorzędowy punkt końcowy		Odsetek pacjentów:	
		z IGA=0/1 oraz u których nastąpiła 2-punktowa lub większa poprawa w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, n (%)	z EASI-75, n (%)
CAFE	Placebo +TCS (n=108)	15 (13,9%)	32 (29,6%)
	Dupilumab Q2W+TCS (n=107)	43 (40,2%)	67 (62,6%)
	Dupilumab QW+TCS (n=110)	43 (39,1%)	65 (59,1%)
CHRONOS	Placebo +TCS (n=315)	39 (12,4%)	74 (23,5%)
	Dupilumab Q2W+TCS (n=106)	41 (38,7%)	73 (68,9%)
	Dupilumab QW+TCS (n=319)	125 (39,2%)	203 (63,6%)
SOLO 1	Placebo (n=224)	23 (10,3%)	33 (14,7%)
	Dupilumab Q2W (n=224)	85 (37,9%)	115 (51,3%)
	Dupilumab QW (n=223)	83 (37,2%)	117 (52,5%)
SOLO 2	Placebo (n=236)	20 (8,5%)	28 (11,9%)

Pierwszorzędowy punkt końcowy		Odsetek pacjentów:	
		z IGA=0/1 oraz u których nastąpiła 2-punktowa lub większa poprawa w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, n (%)	z EASI-75, n (%)
Dupilumab (n=233)	Q2W	84 (36,1%)	103 (44,2%)
Dupilumab (n=239)	QW	87 (36,4%)	115 (48,1%)

Uwaga: QW-raz na tydzień, Q2W-raz na 2 tygodnie.

W raporcie nie przeprowadzono meta-analizy ze względu na znaczną niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne dawki przyjmowanych leków, różne czasy leczenia, brak wspólnych komparatorów) a wyniki interpretowano niezależnie.

Ocena bezpieczeństwa stosowania dupilumabu na podstawie czterech badań wykazała, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach była ogólnie niska, chociaż większa w grupie placebo w badaniu SOLO 1 (5,4% w porównaniu do 3,1% i 0,9% odpowiednio dla grupy przyjmującej dupilumab raz na 2 tygodnie i raz na tydzień) oraz w badaniu SOLO 2 (6,8% w porównaniu do 2,5% i 3,8% odpowiednio dla grupy przyjmującej dupilumab raz na 2 tygodnie i raz na tydzień). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, infekcje oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Zaostrzenie atopowego zapalenia skóry było częstsze w grupie placebo niż w grupach dupilumabu, natomiast częstość występowania infekcji i zapalenia błony śluzowej nosa i gardła była porównywalna we wszystkich grupach.

Wykazane w badaniach klinicznych przewagi dupilumabu dały podstawę do wydania 1 sierpnia 2018 r. pozytywnej rekomendacji refundacyjnej przez NICE.

4.1.2 CADTH 2018

Celem opracowania **CADTH 2018** było zebranie dowodów dotyczących korzyści oraz szkodliwych skutków stosowania dupilumabu w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. W tym celu dokonano przeglądu systematycznego literatury w bazach Medline (1946-) oraz Embase (1946-). W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka oraz roku publikacji. Doniesienia konferencyjne zostały wykluczone z wyników przeglądu. Ponadto, w procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych oraz konsultowano się z producentem leku. Przeszukiwano również literaturę szarą. Przeglądu dokonano 23.11.2017 roku, jednakże dokonywano regularnych aktualizacji do 11.04.2018 roku, kiedy to odbyło się spotkanie grupy eksperckiej dokonującej oceny klinicznej leku.

Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 4 badania kliniczne: SOLO1, SOLO2, CAFE i CHRONOS.

Badania SOLO1 i SOLO2 to równoległe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne fazy II z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w monoterapii w porównaniu do placebo. W badaniu SOLO1 pacjentów randomizowano do grup: dupilumabu we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 300 mg raz na tydzień (N=223) lub w

dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (N=224) oraz placebo (N=224). W badaniu SOLO2 populację stanowili dorośli z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, nieodpowiednio kontrolowanym przez środki do stosowania miejscowego lub z medycznym przeciwwskazaniem do ich stosowania. Pacjentów randomizowano tak jak w badaniu SOLO 1, N=239, N=233, N=236, odpowiednio w każdym ramieniu.

Badania CAFE i CHRONOS (badania włączone do niniejszego raportu HTA, patrz niżej) to równoległe, podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne fazy III z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów miejscowych: u pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną A lub z nietolerancją lub medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia w badaniu CAFE oraz u pacjentów z niewystraczącą odpowiedzią na leczenie miejscowymi kortykosteroidami w badaniu CHRONOS. W obydwu badaniach pacjentów randomizowano do trzech grup: dupilumabu we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 300 mg raz na tydzień lub w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie oraz placebo. Liczebność pacjentów w grupach wynosiła odpowiednio: N=110, N=107, N=110 (dla badania CAFE) i N=319, N=106, N=315 (dla badania CHRONOS). Badanie CHRONOS, w odróżnieniu od pozostałych badań włączonych do przeglądu CADTH 2018, które trwały po 16 tygodni, trwało 52 tygodnie i miało na celu zbadanie długoterminowych efektów stosowania leku.

W raporcie nie przeprowadzono meta-analizy badań - wyniki interpretowano niezależnie. W badaniach wykorzystano te same narzędzia do oceny nasilenia choroby. Narzędzia te obejmowały skale EASI, IGA i SCORAD. Widoczna była spójność wyników pomiędzy pierwszorzędowymi punktami końcowymi (EASI i IGA) oraz drugorzędowym punktem końcowym (SCORAD). Niezależnie od tego, jaka miara została zastosowana, nasilenie choroby wykazało statystycznie istotny ($p < 0,0001$) spadek w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo w 16 tygodniu leczenia. Badanie CHRONOS wykazało stały statystycznie istotny ($p < 0,0001$) spadek ciężkości choroby dla wszystkich trzech punktów końcowych w 52 tygodniu.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w badaniach to zakażenia, co dotyczy zarówno grupy placebo, jak i dupilumabu. Częstość występowania zaostrzeń choroby lub wymaganych hospitalizacji była większa w grupie placebo w przypadku badań SOLO 1, SOLO 2 i CAFÉ. Badania, w których pacjenci przyjmowali dupilumab w monoterapii (SOLO 1 i SOLO 2, brak stosowania miejscowych kortykosteroidów) miały najwyższy odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzeń choroby lub wymagały hospitalizacji. We wszystkich badaniach pacjenci z grupy dupilumab mieli wyższe występowanie zaburzeń oka (w tym zapalenia spojówek), reakcje w miejscu wstrzyknięcia i zakażenia opryszczką w porównaniu z grupą placebo.

4.1.3 Ou 2018

Celem badania **Ou 2018** była ocena wpływu dupilumabu na występowanie zdarzeń niepożądanych u osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

W tym celu przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane oraz Web of Science pod kątem randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną z datą odcięcia do grudnia 2017 roku. Do przeglądu kwalifikowano badania w języku angielskim, w których populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym atopowym zapaleniem skóry, u których wartość wskaźnika IGA

(*Investigator's Global Assessment*) była równa 3 lub więcej podczas badania podstawowego i przesiewowego. Przyjmowanym lekiem w tych badaniach musiał być dupilumab, a punkty końcowe musiały zawierać zdarzenia niepożądane. Do analizy włączono 8 publikacji opisujących 4 randomizowane badania kliniczne, prowadzone wśród osób dorosłych z określonymi wartościami początkowymi definiującymi nasilenie choroby, w których porównywano bezpieczeństwo dupilumabu z placebo, z czego w dwóch badaniach (C4 oraz CHRONOS) dupilumab stosowano w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami.

Analiza zbiorcza zdarzeń niepożądanych wykazała mniejszą częstość występowania infekcji skórnych u pacjentów przyjmujących dupilumab (6,7%; 120/1790) niż tych, którzy dostawali placebo (13,3%; 121/912) [RR=0,54, 95% CI: 0,42; 0,69, $p<0,00001$, $I^2=0\%$]. Zakażenie wirusem opryszczki zgłosiło 6,1% (102/1663) pacjentów leczonych dupilumabem i 5,2% (43/832) przyjmujących placebo (RR=1,21, 95% CI: 0,84; 1,74, $p=0,30$, $I^2=15\%$). Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była podobna w grupie pacjentów przyjmujących dupilumab i placebo (odpowiednio: 110/1663=6,6% i 53/832=6,4%; RR=1,03, 95% CI: 0,53; 2,01, $p=0,94$, $I^2=71\%$). Częstość występowania zapalenia nosogardła i zapalenie spojówek wynosiła odpowiednio 15,7% (261/1663) i 8,0% (133/1663) w grupie leczonej dupilumabem oraz 13,9% (116/832) i 3,6% (30/832) w grupie otrzymujące placebo (odpowiednio: RR₁=1,06, 95% CI: 0,87; 1,31, $p=0,55$, $I^2=0\%$; RR₂=2,64, 95% CI: 1,79; 3,89, $p<0,0001$, $I^2=0\%$). Zakażenie dróg moczowych odnotowano u 25/1238 (2,0%) i 12/517 (2,3%) pacjentów przyjmujących odpowiednio dupilumab i placebo (RR=0,5895% CI: 0,28; 1,19, $p=0,14$, $I^2=0\%$). Ze względu na dużą heterogeniczność nie przeprowadzono meta-analizy dla infekcji innych niż infekcje skórne.

Wykazano również wyższe ryzyko występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio: RR=2,24, 95% CI: 1,68; 2,99, $p<0,0001$, $I^2=0\%$; RR=1,47, 95% CI: 1,05; 2,06, $p=0,03$, $I^2=0\%$). Zdarzenia niepożądane takie jak astma ($p=0,003$) i ból pleców ($p=0,05$) były rzadziej zgłaszane w grupie leczonej dupilumabem niż w grupie otrzymującej placebo, natomiast częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych była podobna. Dla niektórych zdarzeń niepożądanych nie przeprowadzono meta-analizy ze względu na odnotowanie ich tylko w jednym badaniu.

W przeglądzie systematycznym wykazano, że dupilumab powoduje niewiele skutków ubocznych, a jego stosowania może być związane ze zmniejszeniem ryzyka infekcji skórnych u dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry w porównaniu do placebo. Autorzy wskazują, że dupilumab wykazuje przewagę aspektach bezpieczeństwa nad aktualnie stosowanymi lekami w atopowym zapaleniu skóry.

4.1.4 Seger 2019

Celem badania **Seger 2019** było porównanie skuteczności terapii systemowych stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

W tym celu 2 niezależnych autorów przeszukało bazy Medline, Ovid oraz Embase pod kątem randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną z datą odcięcia od stycznia 1990 roku do lipca 2018 roku. Do przeglądu kwalifikowano jedynie raporty pełnotekstowe z badań, które prowadzone były z udziałem pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, w których zawarte zostały informacje dotyczące skuteczności

stosowanego leczenia. Jednocześnie wykluczono badania w innych językach niż język angielski oraz takie, w których nie opisano zaawansowania choroby i oceny jakości życia.

Do przeglądu włączono 41 badań, spełniających kryteria włączenia, w których raportowano działanie 17 różnych substancji czynnych, w tym między innymi: cyklosporyny, dupilumabu, azatiopryny czy metotreksatu. Wszyscy pacjenci uczestniczący w zidentyfikowanych badaniach mieli przewlekłe atopowe zapalenie skóry odporne na leczenie miejscowe.

Do przeglądu włączono 4 badania oceniające stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. W badaniach tych oceniono skuteczność dupilumabu w porównaniu do placebo w łącznej populacji 2 768 pacjentów. W trzeciej fazie badań, po 16 tygodniach leczenia dupilumabem odnotowano 76% poprawę wskaźnika EASI (Eczema Area and Severity Index), a po roku 66% spadek wskaźnika SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Oprócz zmniejszenia nasilenia choroby, stosowanie dupilumabu zwiększyło jakość życia wyrażoną poprzez poprawę DLQI (Dermatology Life Quality Index) o 9,1 i 10,9 punktów odpowiednio po 16 tygodniach i roku leczenia.

Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że spośród ocenianych terapii, dupilumab dysponuje najsilniejszymi dowodami klinicznymi potwierdzającymi jego skuteczność. Rekomendowana dawka 300 mg dupilumabu co dwa tygodnie stosowana z miejscowymi kortykosteroidami powoduje największą ogólną poprawę zarówno w aspektach klinicznych jak i jakości życia pacjentów po 1 roku stosowania. Ponadto, autorzy sugerują, że taki schemat dawkowania dupilumabu może poprawić przestrzeganie zaleceń w porównaniu do innych leków systemowych przyjmowanych raz dziennie.

4.1.5 Snast 2018

Celem badania **Snast 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środków biologicznych stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

W tym celu, w maju 2017 bez dodatkowych ograniczeń czasowych, przeszukano bazę Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Global Resource for Eczema Trials (GREAT). Ponadto do przeglądu włączono referencje zidentyfikowanych publikacji, abstrakty konferencyjne, strony internetowe, badania *post hoc* oraz trwające badania kliniczne z rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. Do przeglądu kwalifikowano badania w języku angielskim, prowadzone z udziałem pacjentów w każdym wieku ze zdiagnozowanym i trwającym minimum 8 lat atopowym zapaleniem skóry. Wykluczono badania, w których nie odnotowano zmiany minimum jednego punktu końcowego pod wpływem zastosowanego leczenia, badania na lekach, które wycofano z rynku, jak również badania opisujące przypadki stosowania określonego leczenia u mniej niż 5 pacjentów. Zidentyfikowano łącznie 23 badania, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu, w tym 13 randomizowanych badań klinicznych i 10 badań obserwacyjnych, dotyczących m.in. dupilumabu, nemolizumabu oraz omalizumabu.

Do analizy włączono 5 badań randomizowanych (jedno w fazie I, dwa w fazie II i dwa w fazie III) oceniających stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zarówno dupilumabu w monoterapii jak i w połączeniu z kortykosteroidami do stosowania miejscowego w porównaniu do placebo w łącznej populacji 2 801 pacjentów. Dla wszystkich ocenianych dawek, oprócz dawki 100 mg raz na 4 tygodnie, zaobserwowano

lepszą skuteczność dupilumabu w porównaniu do placebo. Wśród pacjentów otrzymujących dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, odpowiednio 55% i 38% uzyskało co najmniej 75% poprawę w skali EASI (EASI-75) i wartość IGA równą 0 lub 1 po leczeniu. W meta-analizie, zaobserwowano istotne statystycznie różnice dla parametrów: EASI-75 oraz IGA=0/1 na korzyść dupilumabu w dawce 300 mg raz na tydzień oraz 300 mg raz na 2 tygodnie w porównaniu do placebo. Łączne wartości ryzyka względnego (RR) wyniosły odpowiednio 3,3 (95%CI: 2,9; 3,6, $p<0,001$, $I^2=0\%$) dla parametru EASI-75 i 3,7 (95% CI: 3,2; 4,3, $p<0,001$, $I^2=0\%$) dla parametru IGA=0/1. Jednocześnie nie zaobserwowano różnic w skuteczności pomiędzy dwoma dawkami leku. Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było podobne u pacjentów przyjmujących dupilumab i placebo. Ponadto ryzyko wystąpienia co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego i wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w trakcie 52-tygodniowego leczenia było mniejsze dla dupilumabu.

Autorzy podkreślają, że spośród analizowanych terapii, jedynie dupilumab wykazał istotną klinicznie skuteczność leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego atopowego zapalenia skóry w badaniach wysokiej jakości. Wyższość stosowania dupilumabu nad stosowaniem placebo została utrzymana w przypadku dodania stosowania miejscowych kortykosteroidów (mGKS) do analizowanych interwencji.

4.1.6 Wang 2018

Celem badania **Wang 2018** była ogólna ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry.

Dwóch niezależnych autorów przeszukało bazy Pubmed, Embase i Cochrane, z datą odcięcia do 5 września 2017, bez ograniczeń językowych, w celu znalezienia randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych. Dodatkowo oceniono również artykuły przeglądowe i ich referencje. Do przeglądu kwalifikowano jedynie badania opisujące skuteczność (za pomocą parametrów EASI, IGA, NRS, BSA) i bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) stosowania dupilumabu u pacjentów dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry trwającym minimum 3 lata przed badaniem przesiewowym. Dodatkowymi kryteriami włączenia było zastosowanie określonej dawki leku (300 mg raz na tydzień/2 tygodnie) oraz określona charakterystyka początkowa pacjentów ($IGA\geq 3$, $EASI\geq 12$, $BSA\geq 10\%$, udokumentowana historia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami do stosowania miejscowego). Ostatecznie, zidentyfikowano 6 badań klinicznych, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu, z czego 2 badania oceniały stosowanie dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami.

Meta-analiza wykazała znaczącą skuteczność dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry we wszystkich punktach końcowych (łączna ilość pacjentów: 2447, 1547/900). Analiza wykazała, iż leczenie dupilumabem związane było ze znaczącym zmniejszeniem wartości EASI w porównaniu do placebo (SMD=-0,89, 95% CI: -1,00; -0,78, $p<0,001$, $I^2=45\%$) oraz większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wartość IGA równą 0 lub 1 (RR=3,82, 95% CI: 3,23; 4,51, $p<0,001$, $I^2=16\%$). Dodatkowo, u pacjentów leczonych dupilumabem zaobserwowano większą redukcję powierzchni ciała zajętej przez zmiany chorobowe (SMD=-0,83, 95% CI: -0,90; -0,75, $p<0,001$, $I^2=9\%$) i NRS (SMD=-0,81, 95% CI: -0,96; -0,66, $p<0,001$, $I^2=71\%$), jednak z dużą heterogenicznością w drugim przypadku.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie dupilumabu (42%) i placebo (43%) (RR=1,00, 95% CI: 0,96; 1,04, p=0,83, I²=11%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było: zapalenie nosogardła, zaostrzenie atopowego zapalenia skóry, ból głowy oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Przegląd systematyczny oraz meta-analiza, wykazały, że dupilumab stanowi obiecującą terapię we wskazaniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry ze względu na jego udowodnioną skuteczność w łagodzeniu objawów choroby, poprawę jakości życia pacjentów oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.

4.1.7 Xu 2017

Celem badania Xu 2017 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia dupilumabu w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych.

W tym celu przeszukano bazy Pubmed, Embase oraz Cochrane pod kątem randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych w języku angielskim z datą od 1 stycznia 2000 roku do 15 lipca 2017 roku. W celu uniknięcia wykluczenia istotnych badań, przejrzano i oceniono wszystkie referencje zidentyfikowanych publikacji. Do przeglądu kwalifikowano jedynie badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, trwającym minimum 3 lata, u których wartość IGA wynosiła 3 lub 4 (w skali 0-4). Dodatkowymi kryteriami włączenia do przeglądu była niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe oraz ocena określonych punktów końcowych: EASI (Eczema Area and Severity Index), NRS, BSA (powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi), odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi i poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Zidentyfikowano łącznie 7 badań klinicznych (4 publikacje, 2 705 pacjentów), spełniających kryteria włączenia do przeglądu i meta-analizy, z czego w dwóch badaniach (C4 i CHRONOS) dupilumab stosowano w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami.

Meta-analiza wykazała znaczącą skuteczność dupilumabu (w zakresie poszczególnych punktów końcowych) w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry. 34,2% (611/1789) pacjentów leczonych dupilumabem oraz 9,7% (89/916) pacjentów przyjmujących placebo uzyskało wartość IGA równą 0 lub 1 i jednocześnie 2-punktową lub większą zmianę w stosunku do wartości początkowych (RR=3,95, 95% CI: 3,37; 4,63, p<0,001). Zmiana wartości EASI w stosunku do wartości początkowych, była znacząco większa wśród pacjentów przyjmujących dupilumab niż wśród tych otrzymujących placebo (odpowiednio redukcja EASI o 20,9 i 10,8 punktów; WMD=-10,56, 95% CI: -11,37; -9,15, p<0,05). Jednocześnie w porównaniu do placebo dupilumab był bardziej skuteczny w zmniejszeniu wartości NRS (WMD=-2,22, 95% CI: -2,52; -1,93, p<0,05) i BSA (WMD=-11,55, 95% CI: -14,08; -9,02, p<0,05).

Stratyfikowana analiza porównująca dawkę leku oraz czas leczenia wykazała, że dawka 300 mg raz na 2 tygodnie jest tak samo skuteczna jak dawka 300 mg raz na tydzień w zakresie zmniejszenia wartości EASI, BSA, NRS oraz IGA u pacjentów z umiarkowanym lub średnim atopowym zapaleniem skóry. Ponadto, wyniki osiągnięte podczas 52-tygodniowego okresu leczenia osiągnięte w badaniu CHRONOS były podobne do wyników osiągniętych po 16-

tygodniowym okresie leczenia, co wskazuje na zadowalającą długoterminową skuteczność dupilumabu.

Ocena bezpieczeństwa stosowania dupilumabu wykazała, iż u 2 034 pacjentów wystąpiło minimum jedno zdarzenie niepożądane, z porównywalną częstością zarówno w grupie przyjmującej dupilumab (75,0%, 1342/1789) i placebo (75,5%, 692/916) [RR=1,00, 95% CI: 0,96; 1,03, p=ns]. Poważne zdarzenie niepożądane występowały rzadziej w obu grupach (dupilumab: 2,0%, 36/1789, placebo: 4,0%, 37/916). Różnica w ilości pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie.

W celu oceny wpływu dupilumabu na jakość życia pacjentów, przeprowadzono analizę zmiany wartości parametru DLQI. Zaobserwowano poprawę DLQI u pacjentów przyjmujących dupilumab (WMD=-5,16, 95% CI: -5,95; -4,37, p<0,05).

Autorzy opracowania wskazują, że dupilumab jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu umiarkowanego oraz ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych. Stosunek korzyści i ryzyka zaobserwowany podczas przeprowadzonej meta-analizy potwierdza rolę dupilumabu jako ukierunkowanej terapii biologicznej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, których nie można odpowiednio kontrolować za pomocą miejscowych leków.

4.1.8 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne Ou 2018, Seger 2018, Snast 2017, Wang 2018 oraz Xu 2017 charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań lub brakiem opisu źródeł finansowania badań. Opracowania NICE 2018 oraz CADTH 2018 charakteryzuje się umiarkowaną jakością. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018	CADTH 2018	Ou 2018	Segeer 2019	Snast 2018	Wang 2018	Xu 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018	CADTH 2018	Ou 2018	Segeer 2019	Snast 2018	Wang 2018	Xu 2017
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018	CADTH 2018	Ou 2018	Segeer 2019	Snast 2018	Wang 2018	Xu 2017
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Umiarkowana	Umiarkowana	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia

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

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 46 prac (pełne teksty i abstrakty), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 2).

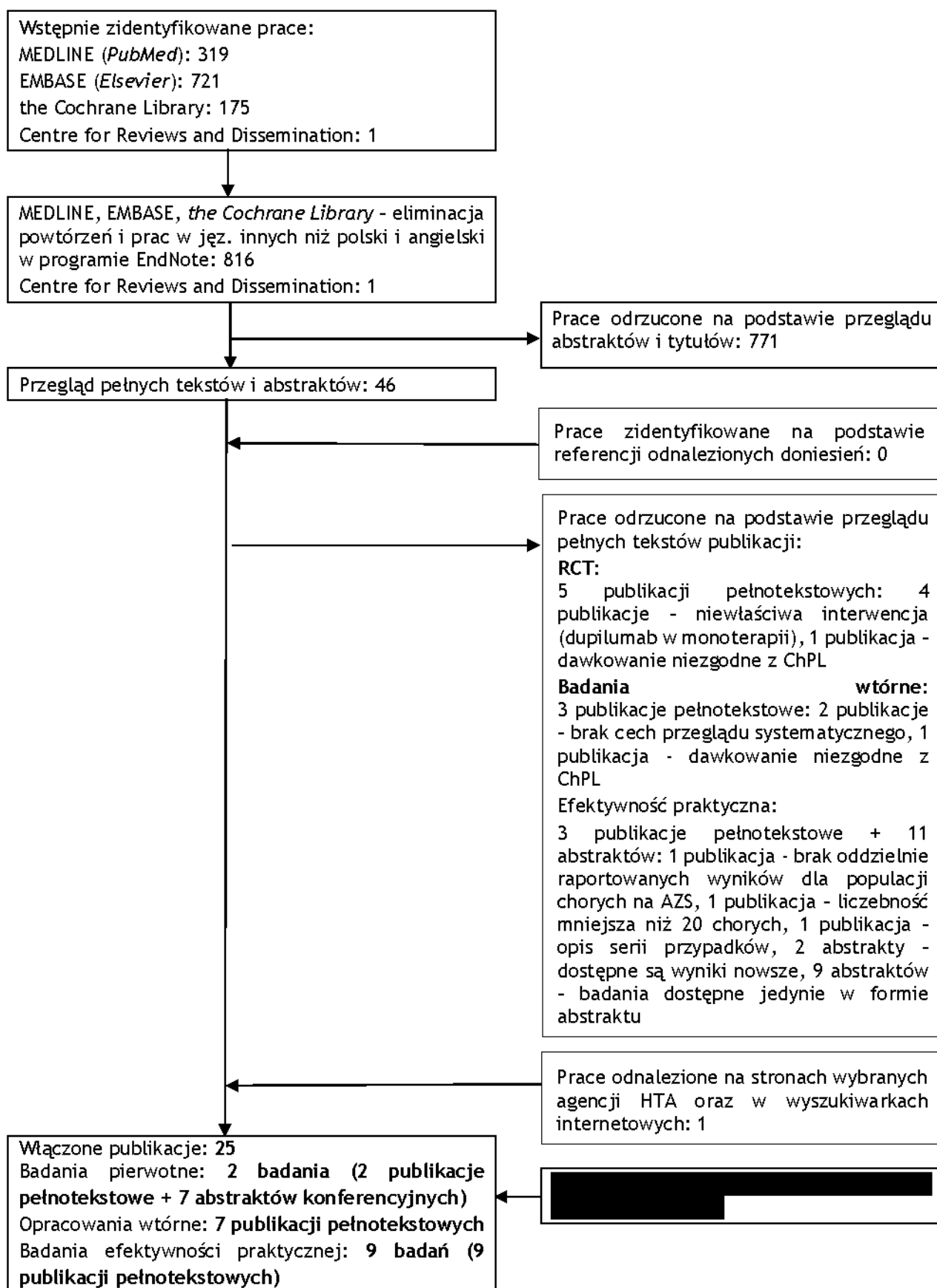
Do dnia 7 listopada 2019 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS). Badanie CAFE zostało przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia cyklosporyną A lub z przeciwwskazaniem do jej zastosowania, natomiast badanie CHRONOS zostało przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub immunosupresantami. Należy tutaj wspomnieć, że część pacjentów w badaniu CHRONOS odpowiada populacji pacjentów z badania CAFE, tj. chorzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, nie tolerują takiego leczenia lub takie leczenie nie powiodło się u tych chorych.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 15.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 15.5.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami ze stosowaniem leczenia miejscowego (miejscowe kortykosteroidy i emolienty, formalnie placebo; badania CAFE i CHRONOS) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Badanie **CAFE** to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów do stosowania miejscowego, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po leczeniu lub z przeciwwskazaniem do stosowania cyklosporyny A (CsA).

Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania CAFE oceniano za pomocą skali IGA (co najmniej 3 punkty), skali EASI (co najmniej 20 punktów) oraz powierzchni ciała zajętej przez zmiany chorobowe (co najmniej 10%).

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do odpowiedniego ramienia dupilumabu lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- początkowa wartość parametru IGA (3 lub 4) oznaczającego nasilenie choroby,
- wcześniejsze stosowanie cyklosporyny A (tak lub nie).

Dupilumab podawano pacjentom w ramieniu dupilumabu w dawce 300 mg raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie w zależności od ramienia przez 16 tygodni (pierwsza dawka 600 mg). Ze względu na zaślepienie badania, pacjenci otrzymujący dupilumab raz na 2 tygodnie, przyjmowali placebo w tygodniach, w których nie dostawali leku. Pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali placebo raz na tydzień.

Badanie składało się z 3 faz: fazy badań przesiewowych, fazy leczenia i obserwacji.

Faza badań przesiewowych trwała 28 dni przed randomizacją i zawierała okres standaryzacji dawki miejscowych kortykosteroidów (14 dni przed randomizacją). W fazie leczenia pacjenci byli randomizowani 1:1:1 do odpowiedniej z dwóch grup otrzymujących dupilumab lub grupy otrzymującej placebo. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego podawano wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniu. W czasie trwania fazy badań przesiewowych i fazy leczenia pacjenci stosowali emolienty minimum dwa razy dziennie przez siedem dni. Po 16 tygodniach leczenia, wszyscy pacjenci przeszli do fazy obserwacji, podczas której mogli kontynuować stosowanie miejscowych kortykosteroidów według uznania badacza. Podczas obserwacji pacjenci odbywali wizyty w celu oceny zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni od zakończenia leczenia. Pacjenci, którzy zakończyli badanie CAFE mogli wziąć udział w oddzielnym otwartym badaniu przedłużonym.

Do badania włączono 325 chorych, z czego 107 pacjentów z Polski.

Pacjenci mogli otrzymywać leki ratunkowe, w tym silne lub bardzo silne miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny lub leki ogólnoustrojowe, jeśli było to konieczne z medycznego punktu widzenia według uznania badacza (np. do kontrolowania objawów atopowego zapalenia skóry). Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie ratunkowe, uznawani byli za pacjentów po niepowodzeniu leczenia, ale kontynuowali wizyty u badaczy

i oceny stanu zdrowia. Osoby leczone miejscowymi lekami mogły kontynuować leczenie, podczas gdy osoby leczone ratunkowo ogólnoustrojowymi lekami zaprzestawały leczenia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocena bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy dostali leczenie.

Badanie **CHRONOS** to wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z placebo w skojarzeniu z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu leczenia miejscowego.

Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania CHRONOS oceniano za pomocą skali IGA (co najmniej 3 punkty) oraz skali EASI (co najmniej 16 punktów).

Pacjentów randomizowano 3:1:3 do odpowiedniego ramienia dupilumabu lub ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- początkowa wartość parametru IGA (3 lub 4), oznaczającego nasilenie choroby,
- region geograficzny (Azja i Pacyfik, zachodnia Europa, wschodnia Europa, Ameryka Północna)

Dupilumab podawano pacjentom w dawce 300 mg raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie w zależności od ramienia przez 52 tygodnie (pierwsza dawka 600 mg). Ze względu na zaślepienie badania, pacjenci otrzymujący dupilumab raz na 2 tygodnie, przyjmowali placebo w tygodniach, w których nie dostawali leku. Pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali placebo raz na tydzień.

Badanie składało się z 3 faz: fazy badań przesiewowych, fazy leczenia i obserwacji.

Faza badań trwała 35 dni. Następnie pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:1:3 do odpowiedniej z dwóch grup otrzymujących dupilumab lub grupy otrzymującej placebo. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego podawano wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniu, w przypadku lokalizacji ciała w których niewskazane jest stosowanie miejscowych kortykosteroidów, pacjenci mogli stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Faza obserwacji trwała dodatkowe 12 tygodni. Pacjenci, którzy zakończyli badanie CHRONOS mogli wziąć udział w oddzielnym otwartym badaniu przedłużonym.

Do badania włączono 740 chorych, z czego 144 pacjentów z Polski.

Po 2 tygodniach badania pacjenci z niedopuszczalnymi objawami atopowego zapalenia skóry mogli otrzymać leczenie ratunkowe złożone z lokalnie dopuszczonych do użycia sposobów leczenia według uznania badacza. Pacjenci otrzymujący miejscowo kortykosteroidy o dużej sile działania jako leki ratunkowe mogli kontynuować leczenie badanym lekiem. Jeśli leczenie ratunkowe było leczeniem ogólnoustrojowym lub fototerapią, stosowanie ocenianego leku było czasowo przerwane, ale można było je wznowić po przerwaniu leczenia ratunkowego i przejściu pięciokrotnego okresu wyptukiwania (leki ogólnoustrojowe) lub 1 miesiąc po zakończeniu fototerapii. Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie ratunkowe lub zaprzestali przyjmowania leku, mogli kontynuować wizyty u badaczy i oceny stanu zdrowia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, przy czym punkty końcowe raportowane po 52 tygodniach badania oceniano w populacji wszystkich pacjentów

randomizowanych do badania przed 27 kwietnia 2015 roku (łącznie 623 z 740 pacjentów), natomiast punkty końcowe raportowane dla punktów czasowych przed 52 tygodniem badania były oceniane w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono również w populacji ITT, przy czym 4 pacjentów z grupy przyjmującej dupilumab raz na tydzień otrzymała mniej wstrzyknień leku niż planowano (w ciągu trwania leczenia), dlatego wystąpienie zdarzeń niepożądanych u tych pacjentów analizowano w grupie przyjmującej dupilumab raz na dwa tygodnie.

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

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
CAFE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	73 ośrodki w: Austrii, Belgii, Niemczech, Irlandii, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i na Słowacji.	325 (w tym 107 polskich pacjentów): Dupilumab (217) - dwie dawki Placebo (108)	16 tygodni, 28 tygodni (ocena bezpieczeństwa) Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do leczenia dupilumabem w dawce 300 mg raz na tydzień, lub leczenia dupilumabem w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie, lub przyjmowania placebo.	dorośli ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem, po niepowodzeniu/nietolerancji lub z przeciwskazaniem do stosowania cyklosporyny A	<ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab, raz na tydzień + mGKS, N=110, • Dupilumab, raz na dwa tygodnie + mGKS, N=107, • Placebo + mGKS, N=108.
CHRONOS	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane, badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	161 ośrodków w: Australii, Kanadzie, Czechach, Japonii, Holandii, Nowej Zelandii, Polsce, Południowej Korei, Rumunii, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Stanach	740 (w tym 144 polskich pacjentów): Dupilumab (425) - dwie dawki Placebo (315)	16 tygodni (populacja ITT), 52 tygodnie (N=623, pacjenci randomizowani do 27 kwietnia 2015 roku) Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 3:1:3 do leczenia dupilumabem w dawce 300 mg raz na tydzień, lub	dorośli ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami	<ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab*, raz na tydzień + mGKS, N=319, • Dupilumab**, raz na dwa tygodnie + mGKS, N=106, • Placebo +mGKS, N=315

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
			Zjednoczonych, we Włoszech i na Węgrzech.		leczenia dupilumabem w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie, lub przyjmowania placebo.		

*do analizy bezpieczeństwa włączono 315 pacjentów,

**do analizy bezpieczeństwa włączono 110 pacjentów.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

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

*do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów randomizowanych, przy czym punkty końcowe raportowane po 52 tygodniach badania oceniano w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych do badania przed 27 kwietnia 2015 roku (łącznie 623 z 740 pacjentów), natomiast punkty końcowe raportowane dla punktów czasowych przed 52 tygodniem badania były oceniane w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. W analizie bezpieczeństwa 4 pacjentów z grupy przyjmującej dupilumab raz na tydzień, analizowano w grupie przyjmującej dupilumab raz na dwa tygodnie.

4.2.2 Ocena jakości badań

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

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

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

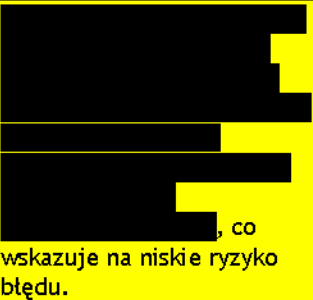
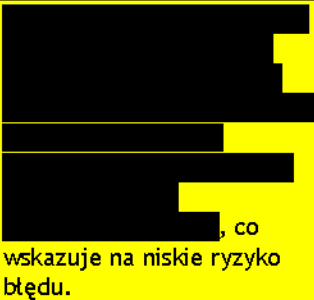
Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

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

* interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	CAFE	Komentarz (CAFE)	CHRONOS	Komentarz (CHRONOS)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaslepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaslepienie oceny efektów	nieznane	 , co wskazuje na niskie ryzyko błędu.	nieznane	 , co wskazuje na niskie ryzyko błędu.

Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Legenda:¹

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

¹ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CAFE	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18, • pacjenci z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry ze wskazaniem do leczenia silnymi kortykosteroidami (TCS) do stosowania miejscowego, • udokumentowana, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS, • pacjenci po leczeniu cyklosporyną A (CsA), bez wskazań do kontynuowania leczenia ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> - nietolerancję lub niedopuszczalną toksyczność CsA, - niewystarczającą odpowiedź na CsA, - leczenie wymagające zastosowania dawki CsA > 5 mg/kg/dzień lub czas trwania leczenia powyżej 1 roku, 	<ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu, • leczenie badanym lekiem w ciągu 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym, • nadwrażliwość i/lub nietolerancja kortykosteroidów lub jakichkolwiek innych składników zawartych w TCS zastosowanym w badaniu, • systematyczne leczenie CsA lub kortykosteroidami lub fototerapia w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub leczenie azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX), mykofenolanem mofetylu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, u których nie zastosowano leczenia cyklosporyną A, bez wskazania do leczenia CsA ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania medyczne, - stosowanie innych leków współdziałających, - zwiększoną wrażliwość na uszkodzenie nerek i/lub uszkodzenie wątroby, - zwiększone ryzyko poważnych infekcji, - nadwrażliwość na substancję czynną CsA lub substancje pomocnicze, • pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych: <ul style="list-style-type: none"> - EASI (Eczema Area Severity Index) ≥ 20, - IGA (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 (w skali 0-4 IGA), - zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany chorobowe wywołane atopowym zapaleniem skóry, • stosowanie stabilnej dawki emolientu (środka nawilżającego skórę) dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed badaniem początkowym. 	<p>(MMF) lub kinazą janusową (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie za pomocą środków biologicznych w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> - wszelkimi środkami niszczącymi komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab: w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub do momentu, gdy liczba limfocytów wróci do normy, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, - innymi lekami biologicznymi: w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, • regularne korzystanie (więcej niż 2 razy w tygodniu) z solarium w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, • szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, • przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwgrzybiczymi lekami przeciw pierwotniakom w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub powierzchowne zakażenie skóry w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym, • wcześniejsza immunosupresji, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. gruźlica (TB), histoplazmoza, listerioza, kokcydiodomikoza, pneumokostoza, aspergiloza) pomimo rozwiązania problemu zakażenia, lub niezwykle częste,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>nawracające lub długotrwałe zakażenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych, • pozytywny wynik testu na wykrycie antygeny powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV), • wystąpienie jednego z następujących kryteriów gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> - pozytywny wynik skórny testu tuberkulinowego podczas badania przesiewowego, - pozytywny wynik testu QuantiFERON®-TB lub T-Spot (testu immunologiczne służące do wykrywania bakterii wywołujących gruźlicę) podczas badania przesiewowego, • prześwietlenie klatki piersiowej (widok tylny i boczny) wykonane podczas lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z wynikami zgodnymi z wcześniejszym zakażeniem TB.
CHRONOS	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18, • pacjenci z atopowym zapaleniem skóry, zdiagnozowani 3 lub więcej lat przed badaniem przesiewowym, • udokumentowane, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS (z lub bez odpowiednich inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo w razie potrzeby) i/lub systematyczne leczenie w ciągu 6 miesięcy, • pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych: <ul style="list-style-type: none"> - EASI (Eczema Area Severity Index) ≥ 16, 	<ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu, • ważne działania niepożądane leków stosowanych miejscowo (np. nietolerancja na leczenie, nadwrażliwość, znaczna atrofia skóry, skutki ogólnoustrojowe) zgodnie z oceną badacza lub lekarza, • stosowanie któregośkolwiek z poniższych zabiegów w ciągu 4 tygodni przed badaniem początkowym, lub jakiegokolwiek warunek, który, według badacza, wymagałby prawdopodobnie takiego leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni badania: <ul style="list-style-type: none"> - leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - IGA (Investigator's Global Assessment) \geq 3 (w skali 0-4 IGA). 	<ul style="list-style-type: none"> sterydy ogólnoustrojowe, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, kinaza janusowa, interferon gamma (IFN-γ), azatiopryna, metotreksat, itp.) - fototerapia <ul style="list-style-type: none"> • szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem początkowym, • zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych, • pozytywny wynik testu na wykrycie antygeny powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV), • ostre zakażenie wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed badaniem początkowym, • wcześniejsza immunosupresja, • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planując ciążę lub karmienie piersią podczas badania.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS). Badanie CAFE zostało przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia cyklosporyną A lub z przeciwwskazaniem do jej zastosowania, natomiast badanie CHRONOS zostało przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub immunosupresantami. Należy tutaj wspomnieć, że część pacjentów w badaniu CHRONOS odpowiada populacji pacjentów z badania CAFE, tj. chorzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, nie tolerują takiego leczenia lub takie leczenie nie powiodło się u tych chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted table content]

W związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji:

- ITT z badania CAFE;

[Redacted table content]

Do obu badań włączono pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, ze stwierdzonym przewlekłym atopowym zapaleniem skóry, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję cyklosporyny A lub dla których leczenie cyklosporyną A było niewskazane ze względów medycznych. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grupy w której pacjenci otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień, dupilumab 300 mg raz na dwa tygodnie oraz grupy kontrolnej (placebo). W niniejszej analizie brano pod uwagę jedynie ramiona obydwu badań, w których pacjenci przyjmowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie lub placebo.

Procesy randomizacji w obydwu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Również we włączonych do analizy subpopulacjach pacjentów z obydwu badań charakterystyki początkowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy odpowiednimi grupami.

Ocena zgodności populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną znajduje się w rozdziale 4.2.4.1.

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

Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniu CAFE (populacja ITT oraz ██████████)

Charakterystyka	CAFE (ITT)		██████████		██████████	
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	██████████	██████████	██████████	██████████
Wiek, lata						
Średnia (SD)	37,5 (12,89)	38,9 (13,35)	██████████	██████████	█	█
Mediana (zakres)	38,0 (18-72)	37,5 (18-71)	██████████	██████████	█	█
Rasa, n (%)						
Biała	104 (97,2)	104 (96,3)	██████████	██████████	█	█
Azjatycka	2 (1,9)	2 (1,9)	██████████	██████████	█	█
Czarna lub afroamerykańska	0 (0)	0 (0)	██████████	██████████	█	█
Inna	0	2 (1,9)	██████████	██████████	█	█
Brak danych	1 (0,9)	0	██████████	██████████	█	█
Płeć, n (%)						
Mężczyzna	65 (60,7)	68 (63,0)	██████████	██████████	█	█
Kobieta	42 (39,3)	40 (37,0)	██████████	██████████	█	█
Czas trwania atopowego zapalenia skóry (lata)						
Średnia (SD)	29,6 (15,61)	29,2 (14,72)	██████████	██████████	██████████	██████████
Mediana (zakres)	29,0 (0-62)	28,5 (2-60)	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyniki w poszczególnych skalach nasilenia choroby i jakości życia						
EASI, średnia (SD)	33,3 (9,93)	32,9 (10,80)	██████████	██████████	██████████	██████████
EASI, mediana (zakres)	31,6 (20-70)	31,7 (20-72)	██████████	██████████	██████████	██████████
IGA, średnia (SD)	3,5 (0,50)	3,5 (0,50)	██████████	██████████	██████████	██████████

Charakterystyka	CAFE (ITT)					
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)				
IGA, mediana (zakres)	3,0 (3-4)	3,0 (3-4)				
IGA=3, n (%)	57 (53,3)	56 (51,9)				
IGA=4, n (%)	50 (46,7)	52 (48,1)				
NRS, średnia (SD)	6,6 (2,10)	6,4 (2,23)				
NRS, mediana (zakres)	7,0 (1-10)	6,9 (1-10)				
NRS \geq 3, n (%)	99 (92,5)	98 (90,7)				
NRS \geq 4, n (%)	94 (87,9)	91 (84,3)				
BSA, średnia (SD)	56,1 (17,83)	55,0 (20,51)				
BSA, mediana (zakres)	55,0 (22-99)	53,0 (17-100)				
SCORAD, średnia (SD)	68,6 (11,91)	67,0 (12,20)				
SCORAD, mediana (zakres)	66,7 (41-101)	67,5 (36-94)				
POEM, średnia (SD)	19,3 (6,21)	19,1 (5,99)^				
POEM, mediana (zakres)	20,0 (3-28)	19,0 (5-28)^				
GISS, średnia (SD)	9,3 (1,64)	9,4 (1,63)				
GISS, mediana (zakres)	9,0 (6-12)	9,0 (5-12)				
DLQI, średnia (SD)	14,5 (7,63)	13,2 (7,60)				
DLQI, mediana (zakres)	14,0 (0-28)	13,0 (1-30)				
HADS, średnia (SD)	12,8 (8,01)	13,0 (7,85)				
HADS, mediana (zakres)	13,0 (0-31)	13,0 (0-32)				
EQ-5D VAS, średnia (SD)	55,5 (22,77)	53,4 (24,53)				
EQ-5D VAS, mediana (zakres)	60,0 (2-90)	60 (2-96)				

Charakterystyka	CAFE (ITT)		██████████		██████████	
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	██████████	██████████	██████████	██████████
Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu wg EQ-5D, n (%)	29 (27,1)	26 (24,1)	█	█	█	█
Umiarkowany ból/dyskomfort wg EQ-5D, n (%)	69 (64,5)	73 (67,6)	█	█	█	█
Ogromny ból/dyskomfort wg EQ-5D, n (%)	9 (8,4)	9 (8,3)	█	█	█	█
Stany atopowe/alergiczne, n (%)						
Alergia pokarmowa	51 (47,7)	41 (38,0)	█	█	█	█
Inne alergię ^	76 (71,0)	71 (65,7)	█	█	█	█
Alergiczny nieżyt nosa	60 (56,1)	61 (56,5)	█	█	█	█
Alergiczne zapalenie spojówek	44 (41,1)	59 (54,6)	█	█	█	█
Astma	41 (38,3)	50 (46,3)	█	█	█	█
Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych	7 (6,5)	10 (9,3)	█	█	█	█
Pokrzywka	8 (7,5)	9 (8,3)	█	█	█	█
Atopowe zapalenie rogowki i spojówki	8 (7,5)	6 (5,6)	█	█	█	█
Polipy nosa	0 (0)	6 (5,6)	█	█	█	█
Eozynofilowe zapalenie przetyku	1 (0,9)	0 (0)	█	█	█	█
Wcześniejsze stosowanie leków	84 (78,5)	84 (77,8)	█	█	█	█

Charakterystyka	CAFE (ITT)		[REDACTED]		[REDACTED]	
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
immunosupresyjnych, n (%)						
Wcześniejsze stosowanie metotreksatu, n (%)	10 (9,3)	7 (6,5)	█	█	█	█
Wcześniejsze stosowanie azatiopryny, n (%)	7 (6,5)	6 (5,6)	█	█	█	█
Wcześniejsze stosowanie CsA, n (%)	69 (64,5)	72 (66,7)	█	█	█	█
Powody, dla których zaprzestano leczenia CsA, n (%)						
Nadwrażliwość na CsA	4 (3,7)	4 (3,7)	█	█	█	█
Nietolerancja/toksyczność	33 (30,8)	41 (38,0)	█	█	█	█
Niedostateczna odpowiedź na CsA	34 (31,8)	39 (36,1)	█	█	█	█
Inne	12 (11,2)	8 (7,4)	█	█	█	█

EASI - *Eczema Area and Severity Index*; IGA - *Investigator's Global Assessment*; NRS - numeryczna skala ocen; BSA - powierzchnia ciała zajęta przez chorobę (ang. *body surface area*); SCORAD - *SCORing atopic dermatitis*; POEM - *Patient-Oriented Eczema Measure*; GISS - *Global Individual Sign Score*; DLQI - *Dermatology Life Quality Index*; HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*; VAS - wizualna skala analogowa; CsA - cyklosporyna A.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.4.1 Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją docelową

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tab. 16. Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną.

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

*odsetki wyliczone z średniej i odchylenie standardowego przy założeniu rozkładu normalnego.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
CAFE	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*; • odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*; • średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (SCORAD-50); • odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, • średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4)*; • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4); • odsetek pacjentów z ≥ 3-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3); • Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia. • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4)*; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*; • odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D*; • zdarzenia niepożądane.
CHRONOS	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z wynikiem IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75). 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*; • odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*; • odsetek pacjentów z co najmniej 2-punktową redukcją w skali IGA*; • średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4)*; • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4); • odsetek pacjentów z ≥ 3-punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3); • Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi; • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4)*; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*; • odsetek dni, w których nie aplikowano środków/leków do stosowania miejscowego; • częstość zaostrzenia objawów atopowego zapalenia skóry wymagające zwiększania/intensyfikacji leczenia; • zdarzenia niepożądane.

- * Punkty końcowe oceniane w analizie *post-hoc*.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

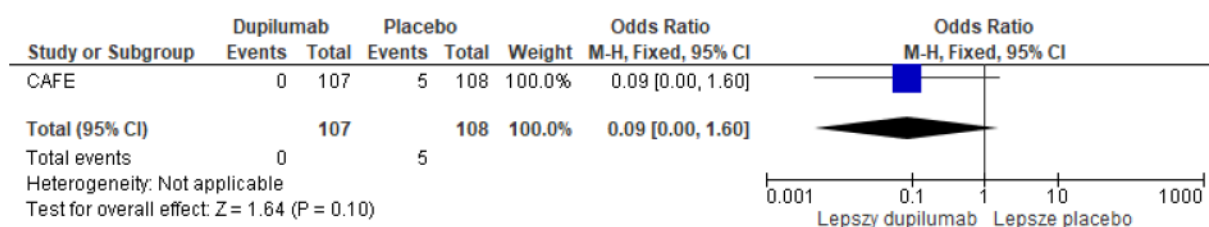
Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli. Pod uwagę wzięto jedynie ramiona badań, w których pacjenci przyjmowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie lub placebo.

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach CAFE oraz CHRONOS.

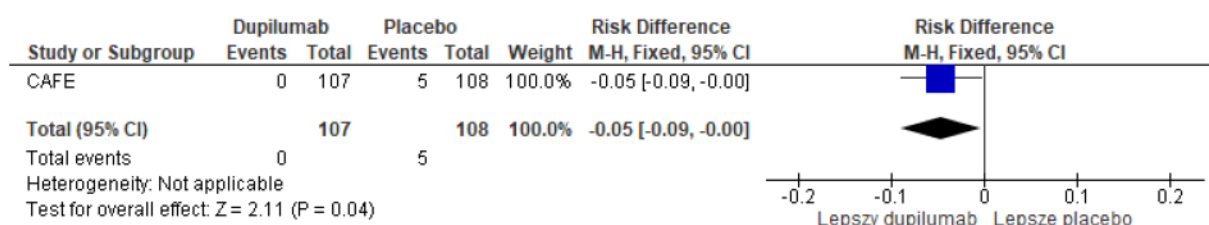
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
CAFE						
Dupilumab	107	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	108	5 (4,6)	2 (1,9)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
CHRONOS						
Dupilumab	106	13 (12,3)	0 (0)	3 (2,8)	4 (3,8)	6 (5,7)
Placebo	315	90 (28,6)	24 (7,6)	27 (8,6)	13 (4,1)	26 (8,3)

W badaniu CAFE zaobserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych, którzy przerwali leczenie w grupie placebo w porównaniu z dupilumabem dla parametru bezwzględnego, natomiast dla parametru względnego wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (OR = 0,09 [95%CI: 0,00; 1,60], p=ns; RD = -0,05 [95%CI: -0,09; -0,00], p=0,04), natomiast w przypadku badania CHRONOS zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w grupie placebo w porównaniu z dupilumabem zarówno dla parametru względnego, jak i bezwzględnego (OR = 0,35 [95%CI: 0,19; 0,66], p=0,001; RD = -0,16 [95%CI: -0,24; -0,08], p<0,0001).

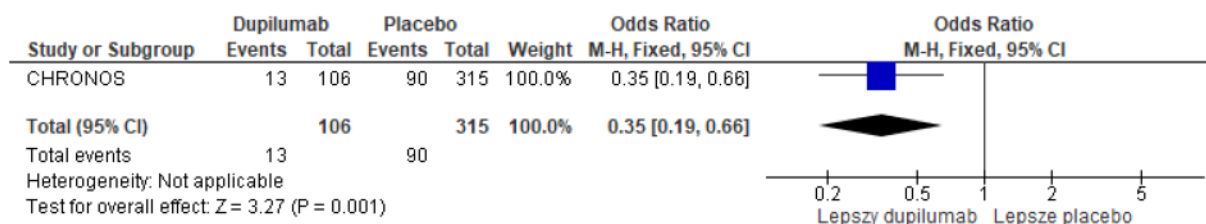
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CAFE (OR).



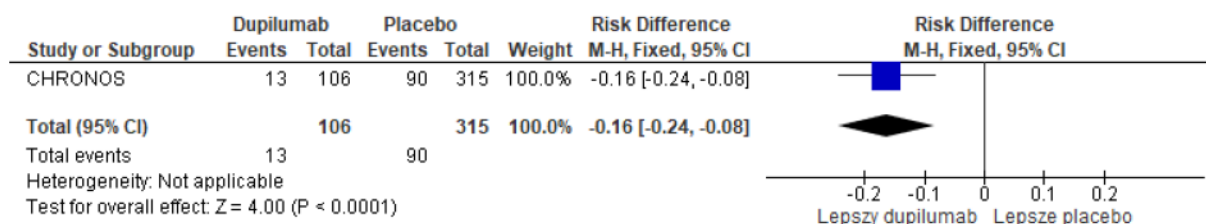
Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CAFE (RD).



Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CHRONOS (OR).



Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CHRONOS (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dorosłych chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.11.2019 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02755649 (CAFE)	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable	Badanie włączone do przeglądu CAFÉ,
NCT02260986 (CHRONOS)	Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS)	Badanie włączone do przeglądu CHRONOS,

Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.11.2019 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT02755649 (CAFE)	A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable	Badanie włączone do przeglądu CAFE,
NCT02260986 (CHRONOS)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	Badanie włączone do przeglądu CHRONOS,

5 Analiza skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzona na podstawie badania CAFE w populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia cyklosporyną A lub z przeciwskazaniem do jej zastosowania oraz na podstawie badania CHRONOS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub immunosupresantami. Mając na uwadze ocenę leku w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej, analiza została oparta na wynikach leczenia dupilumabem [REDACTED]

Okresy obserwacji w badaniach włączonych do analizy (CAFE oraz CHRONOS) wynosiły odpowiednio 16 i 52 tygodnie. W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji. Wykorzystanie danych obejmujących subpopulację chorych z badania CHRONOS daje możliwość weryfikacji skuteczności leczenia dupilumabem w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu CAFE, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) w analizie podstawowej nie przeprowadzono meta-analazy, a wyniki interpretowano niezależnie.

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów:
 - skala EASI:
 - odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75);
 - odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50);
 - odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90);
 - średnia procentowa zmiana w skali EASI w stosunku do wartości początkowych;
 - skala SCORAD:
 - średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych;
 - odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (SCORAD-50);
 - skala IGA:
 - odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2 -punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych,
 - skala POEM:
 - średnia zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych;

- odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4);
- Skala GISS:
 - średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych;
- Skala NRS:
 - średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych;
 - odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4);
 - odsetek pacjentów z ≥ 3 -punktową redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3);
- Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi;
- Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia.
- Jakość życia:
 - kwestionariusz DLQI:
 - średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych;
 - odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4);
 - skala HADS:
 - średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych;
 - odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów;
 - kwestionariusz EQ-5D:
 - odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D.

Opis kwestionariuszy stosowanych w badaniach do pomiaru jakości życia zamieszczono w aneksie 15.6.



5.1 Badanie CAFE

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla populacji ITT badania CAFE.

W badaniu CAFE zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano przy pomocy skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*), skali SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*), skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), skali POEM (ang. *Patient-oriented Eczema Measure*), skali GISS (ang. *Global Individual Sign Score*), skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), powierzchni ciała zajętej przez chorobę oraz średniej dawki przyjmowanych równoległe z ocenianą interwencją miejscowych kortykosteroidów.

Natomiast jakość życia pacjentów w badaniu CAFE oceniana była za pomocą kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), oraz kwestionariusza EQ-5D.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w postaci odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała, a także jakości życia dla porównania bezpośredniego dupilumabu z placebo na podstawie badania CAFE w populacji ITT przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.

Punkt końcowy*	Dupilumab (n= 107)	Placebo (n=108)	p-value**
Skala EASI			
EASI-75, n (%)	67 (62,6%)	32 (29,6%)	<0,001
EASI-50, n (%)	91 (85,0%)	47 (43,5%)	<0,001
EASI-90, n (%)	49 (45,8%)	13 (12,0%)	<0,001
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-79,8 (2,59)	-46,6 (2,76)	<0,001
Skala SCORAD			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-62,4 (2,48)	-29,5 (2,55)	<0,001
SCORAD-50, n (%)	71 (66,4%)	28 (25,9%)	<0,001
Skala IGA			
IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n (%)	43 (40,2%)	15 (13,9%)	<0,001
Skala POEM			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-11,9 (0,60)	-4,3 (0,62)	<0,001
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N1 (%)	89/106 (84,0%)	45/107 (42,1%)	<0,001
Skala GISS			
średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-55,2 (2,66)	-29,0 (2,75)	<0,001
Skala NRS			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-53,9 (3,14)	-25,4 (3,39)	<0,001

Punkt końcowy*	Dupilumab (n= 107)	Placebo (n=108)	p-value**
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (w 2 tygodniu), % (SE)	-17,2 (2,25)	-10,0 (2,24)	<0,05
4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych, n/N2 (%)	43/94 (45,7%)	13/91 (14,3%)	<0,001
Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi			
średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych***, % (SE)	-39,2 (1,72)	-19,6 (1,80)	<0,001
Stosowane dawki miejscowych leków			
średnia tygodniowa dawka TCS, g (SE)	15,0 (1,51)	25,1 (1,48)	<0,001

EASI-75/50/90 oznacza 75%/50%/90% lub większa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych (w skali EASI); SCORAD-50 oznacza 50% lub większa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych (w skali SCORAD); SE-błąd standardowy; N1 - liczba pacjentów z POEM \geq 4 w badaniu początkowym; N2 - liczba pacjentów z NRS \geq 4 w badaniu początkowym.

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

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania CAFE.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

Tab. 22. Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.

Punkt końcowy*	Dupilumab (n= 107)	Placebo (n=108)	p-value**
Skala DLQI			
DLQI: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych*** (SE)	-9,5 (0,46)	-4,5 (0,49)	<0,001
DLQI: 4-punktowa lub większa poprawa, n/N1 (%)	85/97 (87,6%)	42/95 (44,2%)	<0,001
Skala HADS			
HADS: średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych*** (SE)	-6,1 (0,54)	-2,3 (0,56)	<0,001
HADS-A i HADS-D [†] 8, n/N2 (%)	35/56 (62,5%)	22/60 (36,7%)	<0,01
Kwestionariusz EQ-5D			
EQ-5D domena 4 (ból/dyskomfort): brak problemu, n (%)	75 (70,1%)	40 (37,0%)	<0,001

N1 - liczba pacjentów z DLQI \geq 4 w badaniu początkowym; N2 - liczba pacjentów z HADS-A/HADS-D \geq 8 w badaniu początkowym.

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

** Różnice istotne statystycznie na podstawie badania CAFE.

*** Metoda najmniejszych kwadratów.

[†] Podskale obejmujące ocenę lęku (HADS-A; HADS anxiety) i depresji (HADS-D; HADS depression).

5.1.1 Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów

5.1.1.1 Skala EASI

W badaniu CAFE oceniano odsetek pacjentów osiągający odpowiednio co najmniej 50% (EASI-50), 75% (EASI-75) oraz 90% (EASI-90) poprawę nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych. Ocena EASI-75 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Ponadto, w badaniu CAFE, oceniano również średnią procentową zmianę w skali EASI. Zakres skali wynosi 0-72, a wyższy wynik wskazuje na wzrost ciężkości.

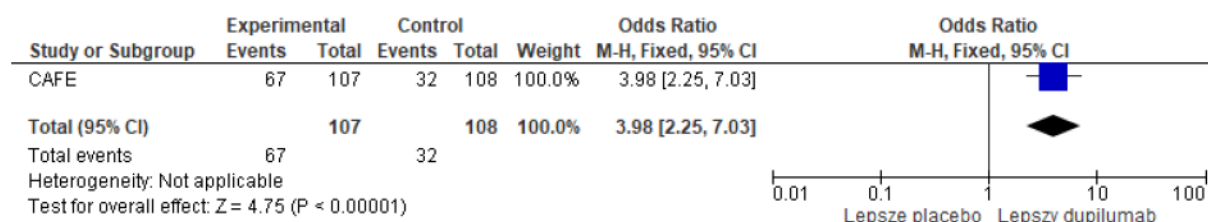
5.1.1.1.1 EASI-75

W grupie chorych leczonych dupilumabem obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w stosunku do wartości początkowych niż w grupie placebo (**62,6% vs 29,6%**) - OR=3,98 [95%CI: 2,25; 7,03] $p < 0,00001$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p < 0,00001$; $NNT_{16 \text{ tyg.}} = 4$ [95%CI: 3; 5]).

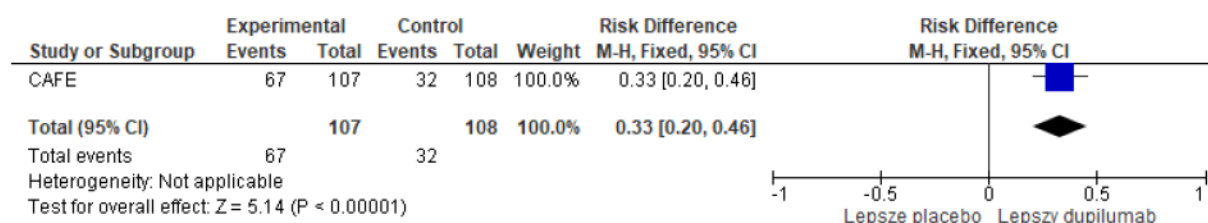
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EASI-75	107/108	3,98 [2,25; 7,03]	$p < 0,00001$	0,33 [0,20; 0,46]	$p < 0,00001$	4 [3; 5]

Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.1.2 EASI-50

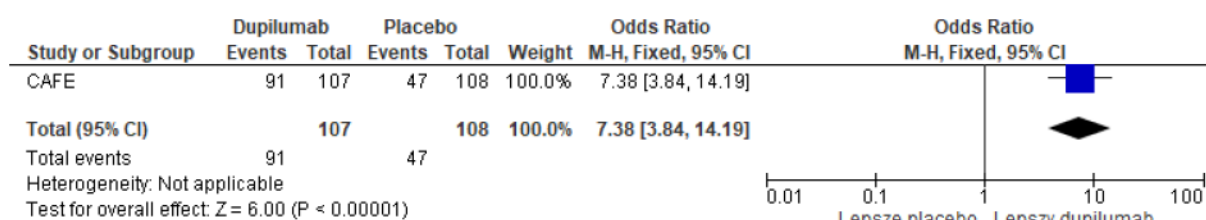
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła 50% lub większa poprawa nasilenia choroby w stosunku do wartości początkowych w skali EASI (EASI-50) wyniósł **85% w grupie dupilumabu oraz 43,5% w grupie placebo.**

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w wyniku EASI-50 na korzyść dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=7,38 [95%CI: 3,84; 14,19] $p < 0,00001$; RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53] $p < 0,00001$; $NNT_{16 \text{ tyg.}}=3$ [95%CI: 2; 4]).

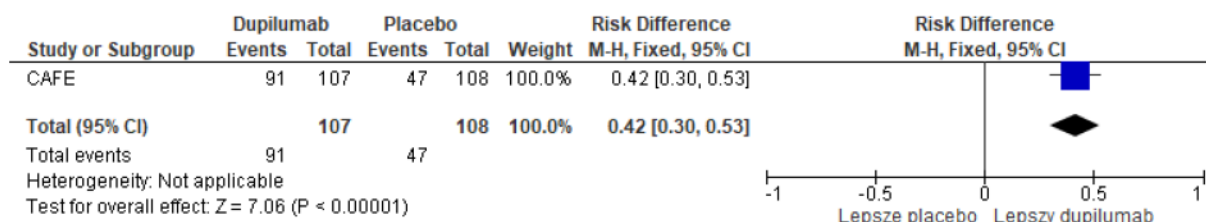
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EASI-50	107/108	7,38 [3,84; 14,19]	$p < 0,00001$	0,42 [0,30; 0,53]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.1.3 EASI-90

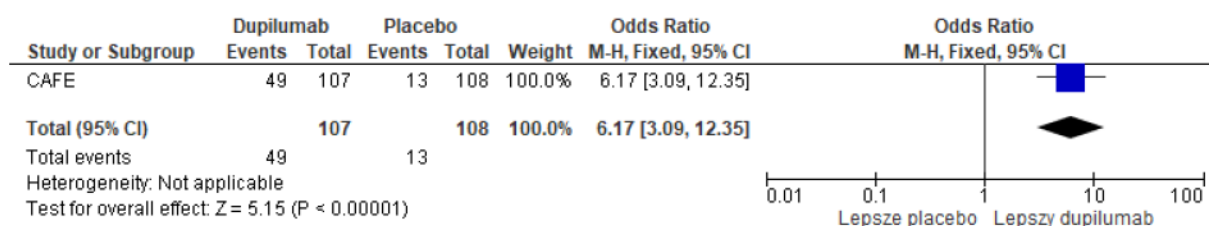
90% lub większą poprawę nasilenia choroby w skali EASI (EASI-90) w stosunku do wartości początkowych obserwowano u **45,8% pacjentów w grupie dupilumabu oraz u 12% pacjentów w grupie placebo.**

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w wyniku EASI-90 na korzyść dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=6,17 [95%CI: 3,09; 12,35] $p < 0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,22; 0,45] $p < 0,00001$; $NNT_{16 \text{ tyg.}}=3$ [95%CI: 3; 5]).

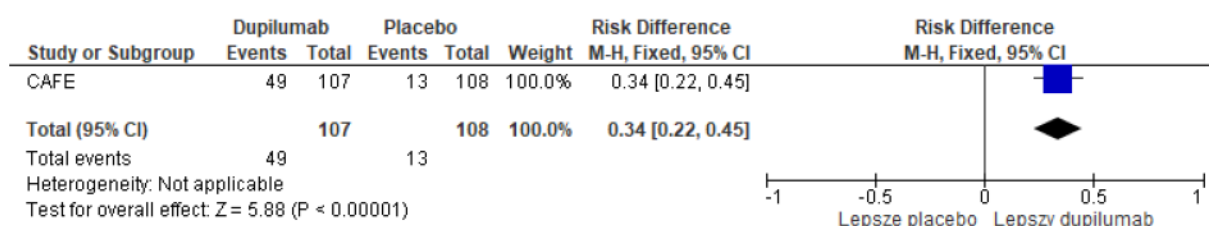
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EASI-90	107/108	6,17 [3,09; 12,35]	$p < 0,00001$	0,34 [0,22; 0,45]	$p < 0,00001$	3 [3; 5]

Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.1.4 Średnia procentowa zmiana w skali EASI w stosunku do wartości początkowych

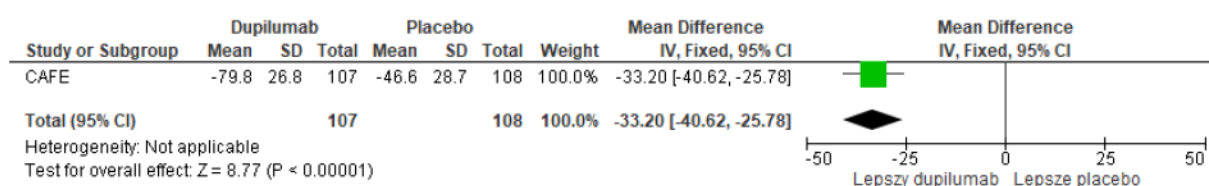
W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab, średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych **była równa -79,8%, natomiast w grupie otrzymującej placebo -46,6%.**

W analizie wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-33,20% [95%CI: -40,62; -25,78] p<0,00001).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CAFE w populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
EASI: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowych	107/108	-33,20% [-40,62; -25,78]	p<0,00001

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CAFE w populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.2 Skala SCORAD

W badaniu CAFE oceniano średnią procentową zmianę nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych, a także odsetek pacjentów osiągających co najmniej 50% poprawę nasilenia choroby w tej skali w stosunku do wartości początkowych. Maksymalny wynik skali wynosi 103, przy czym wyższe wyniki wskazują większą ciężkość choroby.

5.1.1.2.1 SCORAD-50

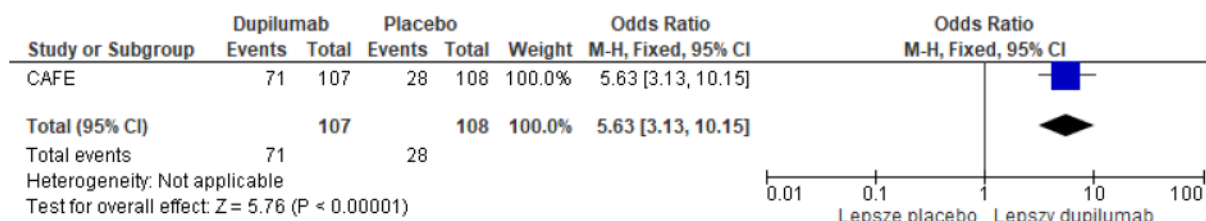
50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych nastąpiła u **66,4% pacjentów w grupie dupilumabu oraz u 25,9% pacjentów w grupie placebo**.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów ze SCORAD-50 na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,63 [95%CI: 3,13;10,15] $p < 0,00001$; RD=0,40 [95%CI: 0,28;0,53] $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

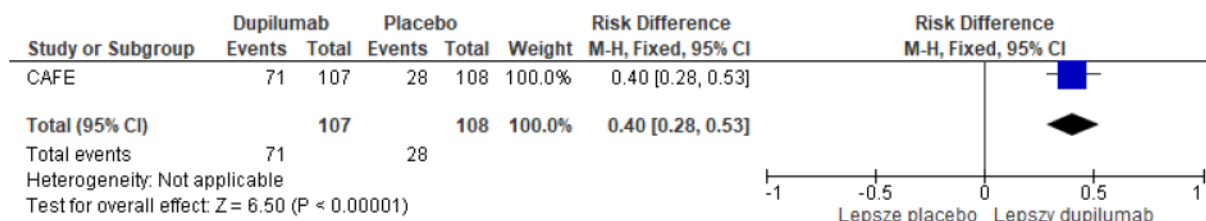
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
SCORAD-50	107/108	5,63 [3,13;10,15]	$p < 0,00001$	0,40 [0,28;0,53]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.2 Średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych

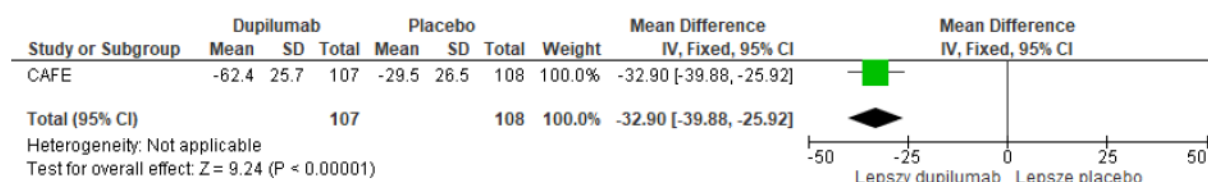
W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych była równa **-62,4%**, natomiast w grupie otrzymującej placebo **-29,5%**.

W analizie wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-32,90% [95%CI: -39,88; -25,92] p<0,00001).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
SCORAD: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	107/108	-32,90% [-39,88; -25,92]	p<0,00001

Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.3 Skala IGA

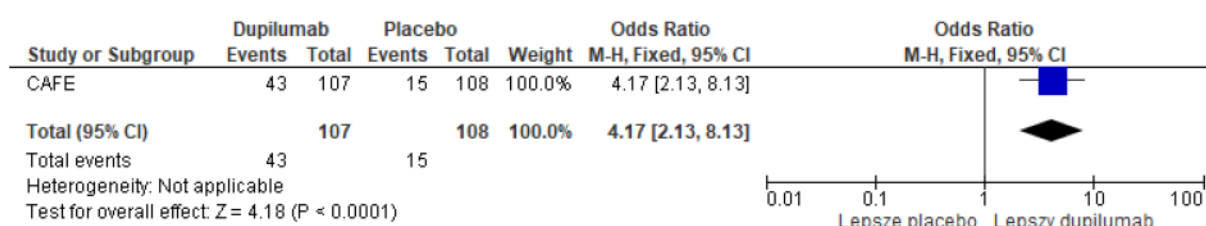
W badaniu CAFE oceniano odsetek pacjentów osiągających na koniec badania wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 oraz jednocześnie uzyskujący co najmniej 2-punktową poprawę nasilenia choroby w tej skali w stosunku do wartości początkowych. Skala IGA jest 5-stopniową skalą, gdzie wynik równy 0 oznacza brak zmian chorobowych, a wynik równy 4 oznacza ciężką postać choroby.

Pacjenci tacy stanowili odpowiednio **40,2% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 13,9% w grupie placebo**. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz określoną poprawą nasilenia choroby w skali IGA w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=4,17 [95%CI: 2,13; 8,13] p<0,0001; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,38] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).

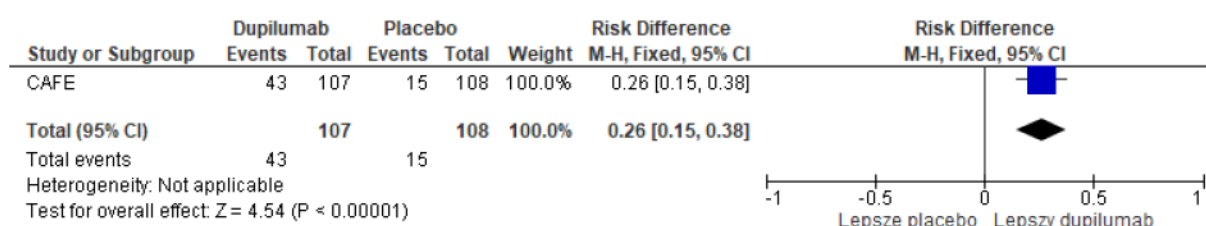
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IGA: IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych	107/108	4,17 [2,13; 8,13]	p<0,0001	0,26 [0,15; 0,38]	p<0,00001	4 [3; 7]

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.4 Skala POEM

W badaniu CAFE oceniano średnią zmianę nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek pacjentów doświadczający co najmniej 4-punktowej poprawy w tej skali. Wyniki w zakresie POEM wynoszą od 0 do 28, przy czym wyższy wynik wskazuje większe obciążenie objawami, a minimalna klinicznie istotna różnica została oszacowana na 4.

5.1.1.4.1 Średnia zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych była równa -11,9 natomiast w grupie otrzymującej placebo -4,3.

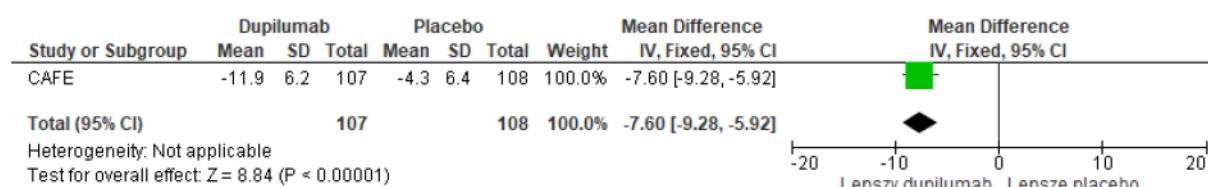
W analizie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu w zakresie poprawy wyników nasilenia choroby skali POEM w porównaniu z placebo (MD=-7,60 [95%CI: -9,28; -5,92] p<0,00001).

Mając na uwadze minimalną klinicznie istotną różnicę na poziomie 4 punktów, obserwowana redukcja na poziomie 7,6 pkt. oprócz istotności statystycznej wskazuje na istotną klinicznie poprawę nasilenia choroby w skali POEM chorych leczonych dupilumabem.

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
POEM: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych	107/108	-7,60 [-9,28; -5,92]	p<0,00001

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.4.2 4-punktowa lub większa poprawa w skali POEM w stosunku do wartości początkowych

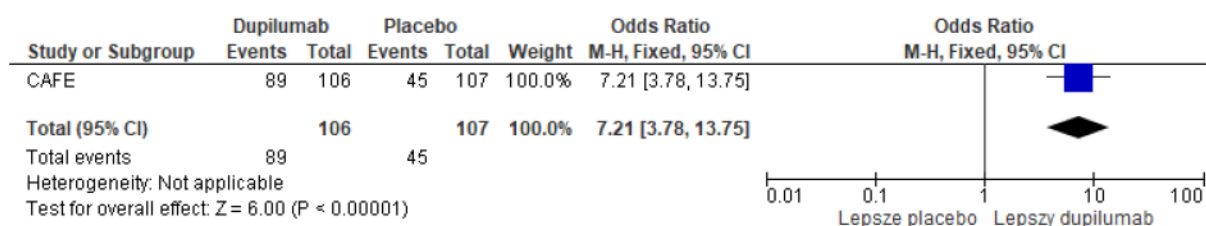
Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, dla których wartość parametru POEM była większa lub równa 4 w momencie rozpoczęcia badania.

Pacjenci z 4-punktową lub większą zmianą nasilenia choroby w skali POEM stanowili **84,0% pacjentów w grupie przyjmującej dupilumab oraz 42,1% w grupie otrzymującej placebo**. Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z istotną klinicznie 4-punktową lub większą poprawą nasilenia choroby w skali POEM w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=7,21 [95%CI: 3,78; 13,75] p<0,00001; RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,54] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

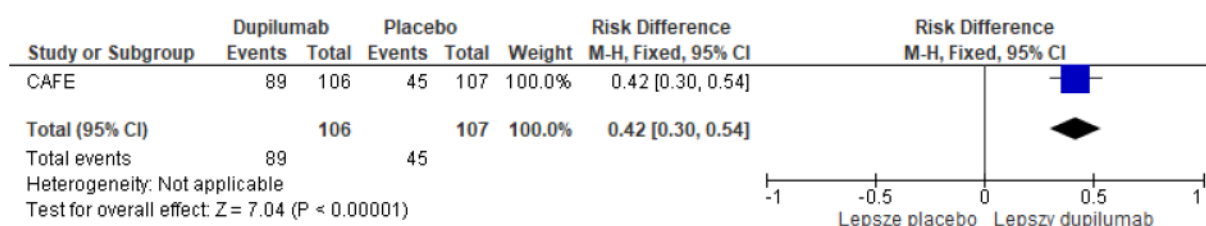
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
POEM: 4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	106/107	7,21 [3,78; 13,75]	p<0,00001	0,42 [0,30; 0,54]	p<0,00001	3 [2; 4]

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku od wartości początkowych (RD).



5.1.1.5 Skala GISS

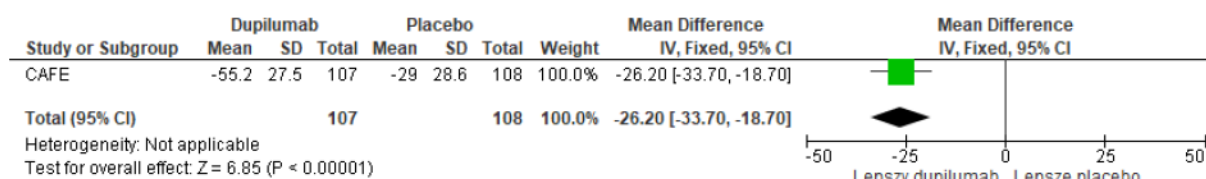
W badaniu CAFE oceniano średnią zmianę nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych. Wynik skali GISS może wynosić od 0 do 12, przy czym wyższy wynik wskazuje większą ciężkość choroby.

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych była równa **-55,2%** natomiast w grupie otrzymującej placebo **-29,0%**. Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy nasilenia choroby w skali GISS w porównaniu z placebo (MD=-26,20% [95%CI: -33,70; -18,70] p<0,00001).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
GISS: średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych	107/108	-26,20% [-33,70; -18,70]	p<0,00001

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.6 Skala NRS

W badaniu CAFE oceniano nasilenie świądu mierzone jako wynik skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*). Oceniano średnią procentową zmianę w tej skali po całym okresie leczenia (16 tygodni) oraz po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych. Ponadto oceniano również odsetek pacjentów, którzy doświadczają co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS po 16-tygodniowym okresie leczenia w skali NRS w stosunku do wartości początkowych. Pomiar intensywności świądu przy pomocy skali NRS jest raportowany przez pacjenta za pomocą 11-punktowej skali, gdzie wynik równy 0 oznacza brak świądu, a wynik równy 10 oznacza największy wyobraźalny świąd.

5.1.1.6.1 Średnia procentowa zmiana w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych

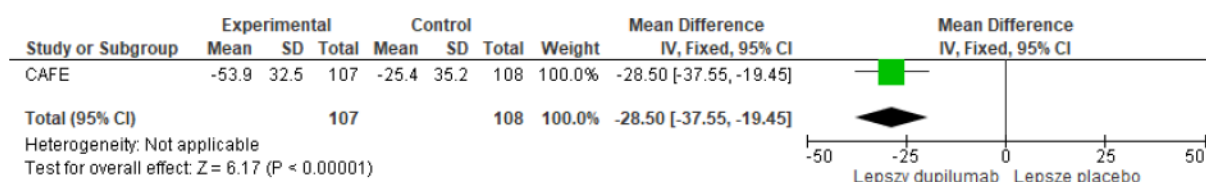
W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych była równa -53,9% natomiast w grupie otrzymującej placebo -25,4%.

W analizie wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (MD=-28,50% [95%CI: -37,55; -19,45] p<0,00001).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
NRS: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych	107/108	-28,50% [-37,55; -19,45]	p<0,00001

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.6.2 Średnia procentowa zmiana w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych

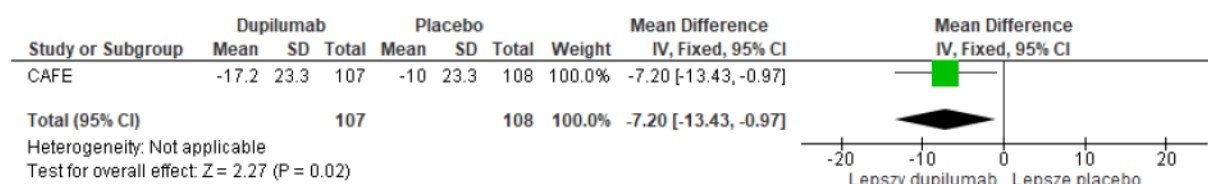
W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 2 tygodniach leczenia była równa **-17,2%** natomiast w grupie otrzymującej placebo **-10,0%**.

W analizie wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego skalą NRS po 2 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (MD=-7,20% [95%CI: -13,43; -0,97] p=0,02).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
NRS: średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych (w 2 tygodniu)	107/108	-7,20% [-13,43; -0,97]	p=0,02

Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.6.3 4-punktowa lub większa poprawa w skali NRS w stosunku do wartości początkowych

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

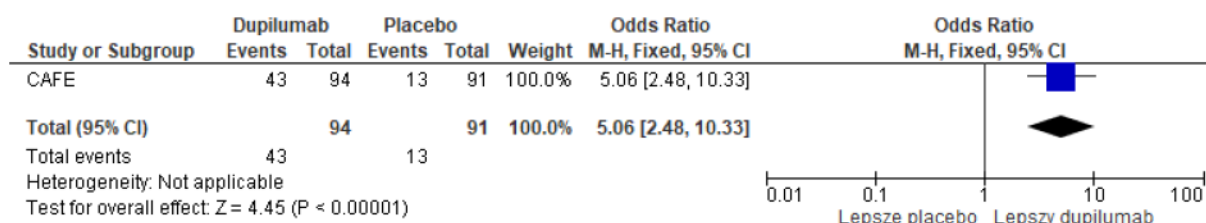
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy **45,7%** w grupie przyjmującej dupilumab oraz **14,3%** w grupie otrzymującej placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z określoną poprawą nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,06 [95%CI: 2,48; 10,33] p<0,00001; RD=0,31 [95%CI: 0,19; 0,44] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]).

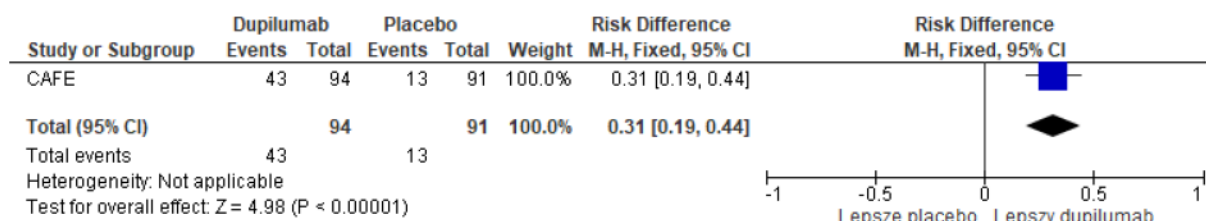
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
NRS: 4-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	94/91	5,06 [2,48; 10,33]	p<0,00001	0,31 [0,19; 0,44]	p<0,00001	4 [3; 6]

Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.6.4 3-punktowa lub większa poprawa w skali NRS w stosunku do wartości początkowych

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

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych, był równy **56,6% w grupie przyjmującej dupilumab oraz 19,4% w grupie otrzymującej placebo.**

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z określoną poprawą nasilenia świądu w stosunku do wartości początkowych w skali NRS na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,41 [95%CI: 2,86; 10,26] p<0,00001; RD=0,37 [95%CI: 0,25; 0,50] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]).

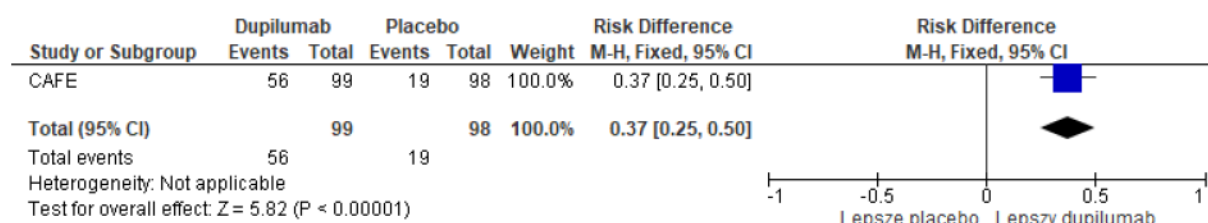
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
NRS: 3-punktowa lub większa poprawa w stosunku do wartości początkowych	99/98	5,41 [2,86; 10,26]	p<0,00001	0,37 [0,25; 0,50]	p<0,00001	3 [2; 4]

Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.1.7 Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi

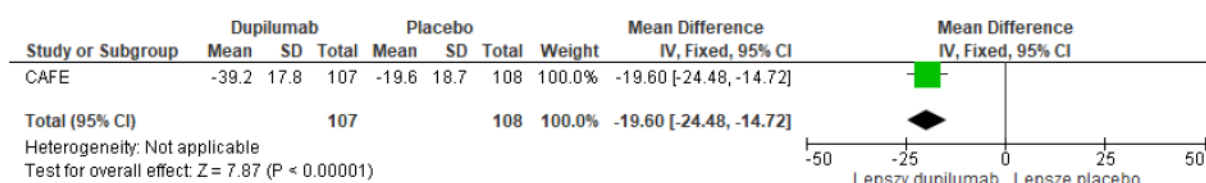
W badaniu CAFE oceniano średnią zmianę powierzchni ciała pacjentów pokrytą zmianami chorobowymi.

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia procentowa zmiana w powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w stosunku do wartości wyjściowych była równa -**39,2%** natomiast w grupie otrzymującej placebo -**19,6%**. W analizie wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmiany powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-19,60% [95%CI: -24,48; -14,72] p<0,00001).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Powierzchnia ciała pokrytej zmianami chorobowymi: średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych	107/108	-19,60% [-24,48; -14,72]	p<0,00001

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.1.8 Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów

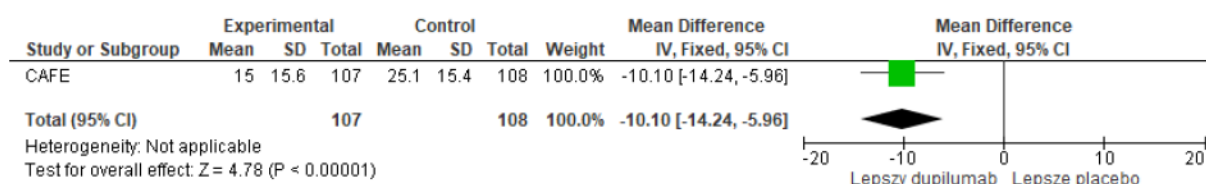
W badaniu CAFE oceniano średnią tygodniową dawkę miejscowych kortykosteroidów stosowanych w połączeniu z ocenianą interwencją.

Średnia tygodniowa dawka przyjmowanych kortykosteroidów do stosowania miejscowego była równa **15,0 g u pacjentów przyjmujących dupilumab oraz 25,1 g u pacjentów otrzymujących placebo**. Analiza skuteczności wykazała przyjmowanie istotnie statystycznie mniejszej ilości mGKS podczas trwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-10,10 g [95%CI: -14,24; -5,96] p<0,00001).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Średnia tygodniowa dawka (g) TCS	107/108	-10,10 g [-14,24; -5,96]	p<0,00001

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów (MD).



5.1.2 Jakość życia

5.1.2.1 Kwestionariusz DLQI

W badaniu CAFE oceniano średnią zmianę jakości życia mierzoną kwestionariuszem DLQI. Oceniana zmianę w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek pacjentów osiągający co najmniej 4-punktową poprawę w tej skali.

Kwestionariusz DLQI służy do pomiaru jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych. Wyniki DLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów na jakość życia, a minimalną klinicznie istotną różnicę oszacowano zmianę wynoszącą 4 punkty (Basra 2015).

5.1.2.1.1 Średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych

W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana w wynikach kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych była równa -9,5 natomiast w grupie otrzymującej placebo -4,5.

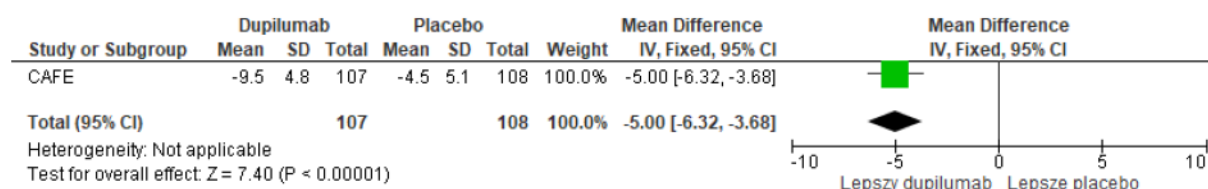
W analizie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w porównaniu z placebo (MD=-5,00 [95%CI: -6,32; -3,68] p<0,00001).

Mając na uwadze minimalną klinicznie istotną różnicę na poziomie 4 punktów, obserwowana redukcja na poziomie 5 pkt. oprócz istotności statystycznej wskazuje na istotną klinicznie poprawę jakości życia chorych leczonych dupilumabem.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w kwestionariuszu DLQI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
DLQI: średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	107/108	-5,00 [-6,32; -3,68]	p<0,00001

Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI (MD).



5.1.2.1.2 4-punktowa lub większa poprawa w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych

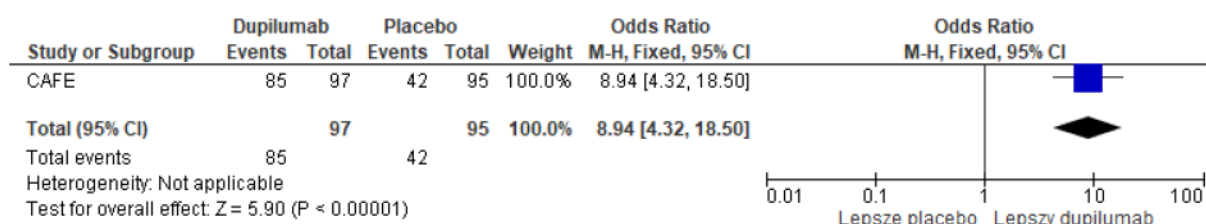
Ocenę tak zdefiniowanego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, dla których wartość parametru DLQI była większa lub równa 4 w momencie rozpoczęcia badania.

Istotną klinicznie 4-punktową lub większą poprawę jakości życia ocenioną kwestionariuszem DLQI obserwowano u **87,6% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 44,2% w grupie placebo**. Analiza skuteczności wykazała istotny statystycznie większy odsetek pacjentów z istotną klinicznie 4-punktową lub większą poprawą jakości życia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=8,94 [95%CI: 4,32; 18,50] $p < 0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,31; 0,55] $p < 0,00001$; $NNT_{16 \text{ tyg.}} = 3$ [95%CI: 2; 4]).

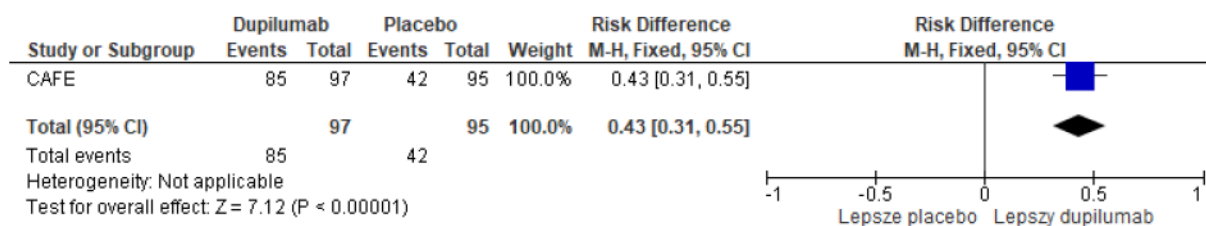
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DLQI: 4-punktowa lub większa poprawa	97/95	8,94 [4,32; 18,50]	$p < 0,00001$	0,43 [0,31; 0,55]	$p < 0,00001$	3 [2; 4]

Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych (OR).



Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych (RD).



5.1.2.2 Skala HADS

W badaniu CAFE oceniano średnią zmianę lęku i depresji wg skali HADS w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów. Skala HADS służy do pomiaru lęku i depresji. Całkowity wynik HADS mieści się w zakresie 0-42 (zakres wyników podskali HADS-A i HADS-D wynosi 0-23) przy czym wyższy wynik wskazuje większe obciążenie objawami lęku i depresji. Wartość poniżej 8 wskazuje na brak objawów lęku i depresji (Zigmond 1983).

5.1.2.2.1 Średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych

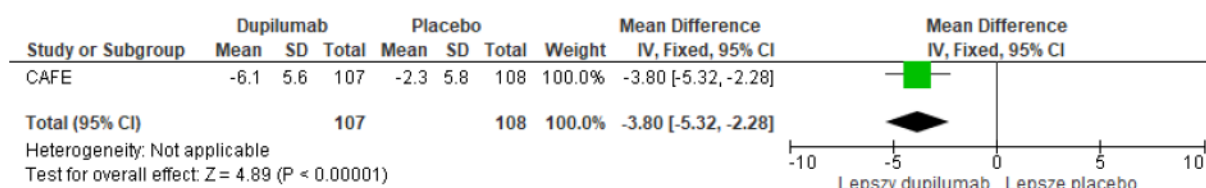
W grupie pacjentów przyjmujących dupilumab średnia zmiana oceny leku i depresji w skali HADS w stosunku do wartości początkowych była równa **-6,1 natomiast w grupie otrzymującej placebo -2,3**.

W analizie wykazano istotną statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmiany wyników leku i depresji w skali HADS w porównaniu z placebo (MD=-3,80 [95%CI: -5,32; -2,28] p<0,00001).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana oceny lęku i depresji w skali HADS w stosunku do wartości początkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
HADS: średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	107/108	-3,80 [-5,32; -2,28]	p<0,00001

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych (MD).



5.1.2.2.2 Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D <8

Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono tylko u pacjentów, dla których wartość tych parametrów była większa lub równa 8 w momencie rozpoczęcia badania.

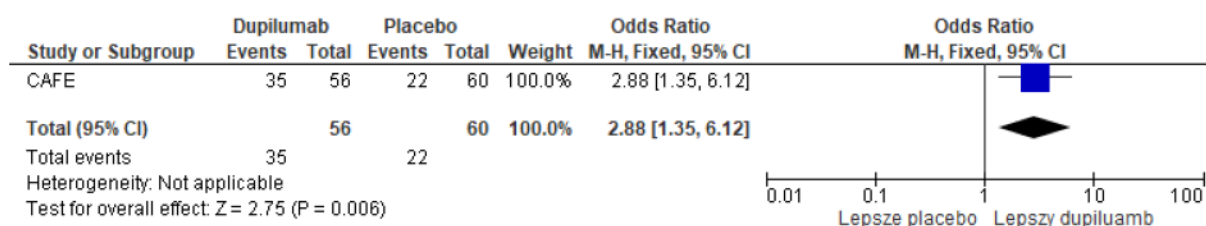
Pacjenci, dla których wartości parametrów HADS-A i HADS-D były mniejsze od 8 (tj. chorzy z brakiem objawów leku i depresji) stanowili **62,5% pacjentów w grupie przyjmującej dupilumab oraz 36,7% w grupie otrzymującej placebo**.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z HADS-A oraz HADS-D mniejszym niż 8 (brak objawów leku i depresji) na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=2,88 [95%CI: 1,35; 6,12] p=0,006; RD=0,26 [95%CI: 0,08; 0,43] p=0,004; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 13]).

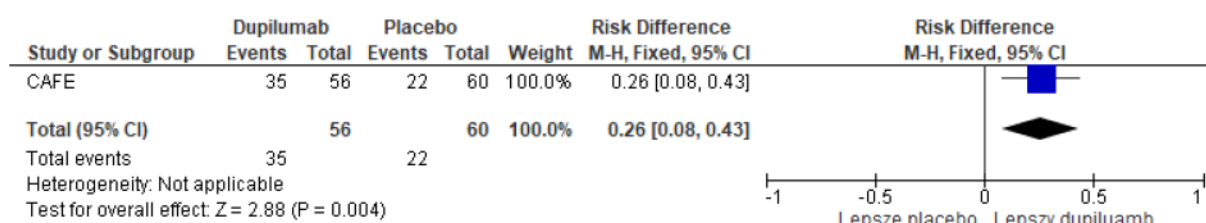
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji).

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
HADS-A i HADS-D<8	56/60	2,88 [1,35; 6,12]	p=0,006	0,26 [0,08; 0,43]	p=0,004	4 [3; 13]

Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji) (OR).



Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji) (RD).



5.1.2.3 Kwestionariusz EQ-5D - domena 4 „Ból/Dyskomfort”

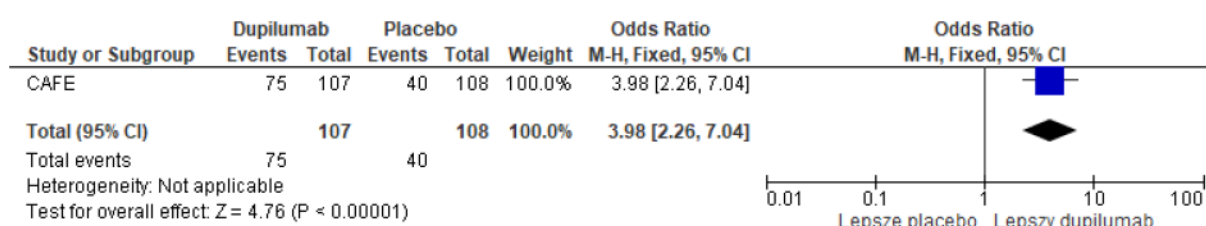
W badaniu CAFE oceniano odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D (domena 4 kwestionariusza)

Pacjenci nieodczuwający bólu i dyskomfortu (realizacja domeny 4 kwestionariusza na poziomie „1”) stanowili **70,1% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 37,0% w grupie placebo**. Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, którzy nie odczuwali bólu i dyskomfortu (w skali EQ-5D) na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=3,98 [95%CI: 2,26; 7,04] $p < 0,0001$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p < 0,0001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).

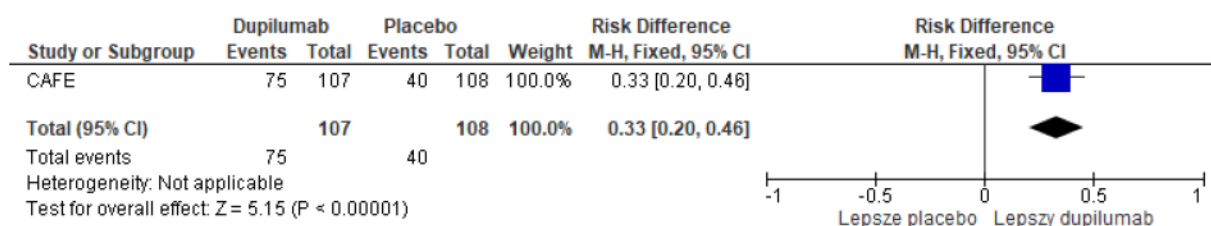
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EQ-5D domena 4 (ból/dyskomfort): brak problemu	107/108	3,98 [2,26; 7,04]	$p < 0,0001$	0,33 [0,20; 0,46]	$p < 0,0001$	4 [3; 5]

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D (OR).



Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D (RD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania CAFE w populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia cyklosporyną A lub z przeciwwskazaniem do jej zastosowania oraz na podstawie badania CHRONOS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub immunosupresantami. W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT badania CAFE [REDACTED]

Okresy obserwacji w badaniach włączonych do analizy (CAFE oraz CHRONOS) wynosiły odpowiednio 16 i 52 tygodnie. W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji. Wykorzystanie danych obejmujących subpopulację chorych z badania CHRONOS daje możliwość weryfikacji skuteczności leczenia dupilumabem w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu CAFE, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) w analizie podstawowej nie przeprowadzono meta-analizy, a wyniki interpretowano niezależnie.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy dostali leczenie (wszyscy pacjenci w badaniu, pełna populacja ITT), przy czym w badaniu CHRONOS 4 pacjentów w z grupy przyjmującej dupilumab raz na tydzień otrzymała mniej wstrzyknięć leku niż planowano (w ciągu trwania leczenia), dlatego wystąpienie zdarzeń niepożądanych u tych pacjentów analizowano w grupie przyjmującej dupilumab raz na dwa tygodnie [REDACTED].

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane łącznie:
- Zdarzenia niepożądanych w podziale ze względu na intensywność zdarzeń,
- Zdarzenia niepożądane związane z lekiem,
- Zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania,
- Zgony,
- Poważne zdarzenia niepożądane,
- Poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem,
- Poważne zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania,
- Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie według MedDRA.

6.1 Badanie CAFE

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego dupilumabu z placebo na podstawie badań CAFE (populacja ITT) przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie wzięto pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 2% pacjentów w dowolnym ramieniu badania.

Tab. 59. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo.

Zdarzenie	CAFE	
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n=108)
Zdarzenia niepożądane	77 (72,0%)	75 (69,4%)
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	36 (33,6%)	20 (18,5%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0	1 (0,9%)
Zgon	0	0
Poważne zdarzenia niepożądane	2 (1,9%)	2 (1,9%)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem	0	0
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0	0
Zdarzenia niepożądane (kategorie MedDRA) raportowane przez co najmniej 2% pacjentów w dowolnym ramieniu badania		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	49 (45,8%)	44 (40,7%)
Zapalenie nosogardła	22 (20,6%)	18 (16,7%)
Zapalenie spojówek	12 (11,2%)	3 (2,8%)
Opryszczka ustna	3 (2,8%)	0
Zapalenie gardła	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Opryszczka pospolita	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	22 (20,6%)	21 (19,4%)
Atopowe zapalenie skóry	8 (7,5%)	16 (14,8%)
Zaburzenia oka	21 (19,6%)	15 (13,9%)
Alergiczne zapalenie spojówek	16 (15,0%)	7 (6,5%)
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9 (8,4%)	12 (11,1%)

Zdarzenie	CAFE	
	Dupilumab (n=107)	Placebo (n= 108)
Zapalenie spojówek pojawiające się w trakcie leczenia	30 (28,0%)	12 (11,1%)
Zapalenie spojówek	12 (11,2%)	3 (2,8%)
Alergiczne zapalenie spojówek	16 (15,0%)	7 (6,5%)



6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

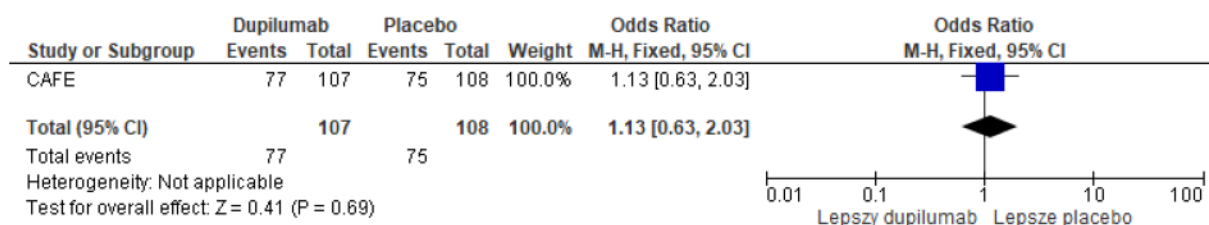
Zdarzenia niepożądane w badaniu CAFE występowały u 72,0% pacjentów przyjmujących dupilumab i 69,4% otrzymujących placebo.

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie dupilumabu i placebo (OR=1,13 [95%CI=0,63; 2,03] p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,10; 0,15] p=ns).

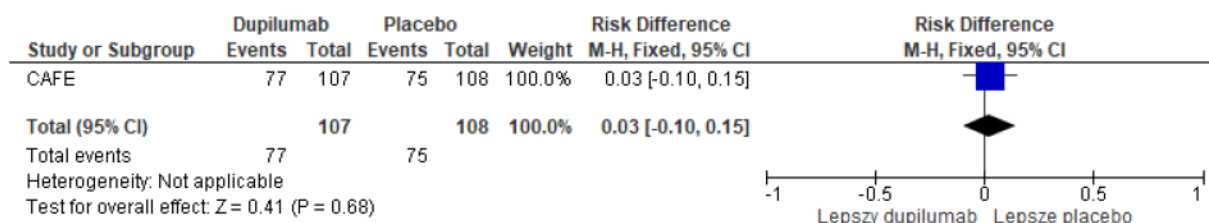
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CAFE	107/108	1,13 [0,63; 2,03]	ns	0,03 [-0,10; 0,15]	ns	na

Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



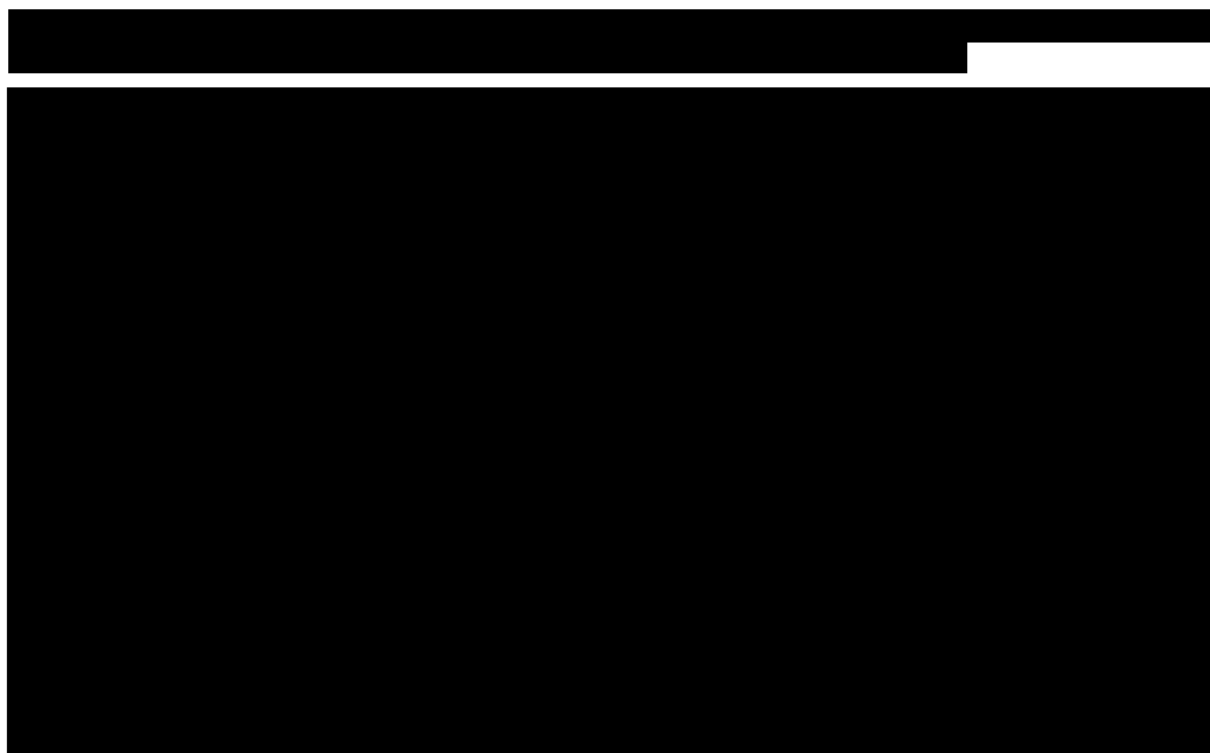
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



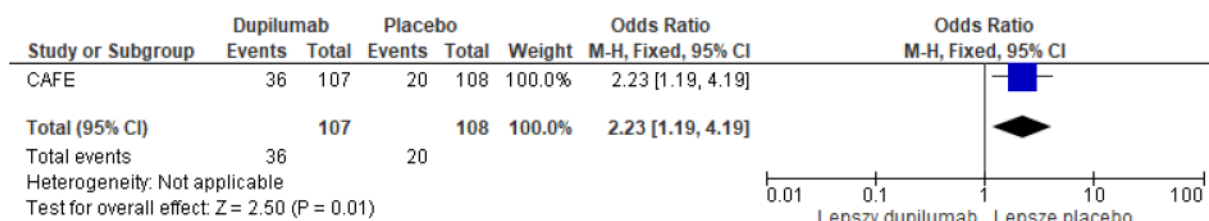
6.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z lekiem

W badaniu CAFE istotnie statystycznie częściej (33,6%) w grupie dupilumabu raportowano zdarzenia niepożądane związane z lekiem w porównaniu z placebo (18,5%) (OR=2,23 [95%CI: 1,49; 4,19] p=0,01; RD=0,15 [0,04; 0,27] p=0,01; NNH_{16 tyg.}=6 [95%CI: 3; 25]).

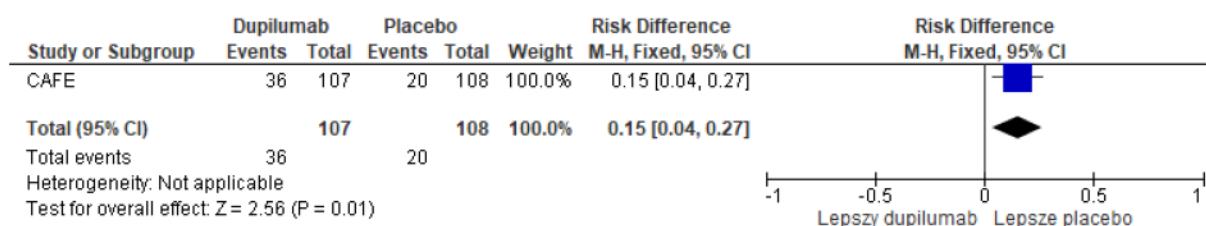
Tab. 62. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CAFE	107/108	2,23 [1,19; 4,19]	p=0,01	0,15 [0,04; 0,27]	p=0,01	6 [3; 25]

Rys. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (OR).



Rys. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

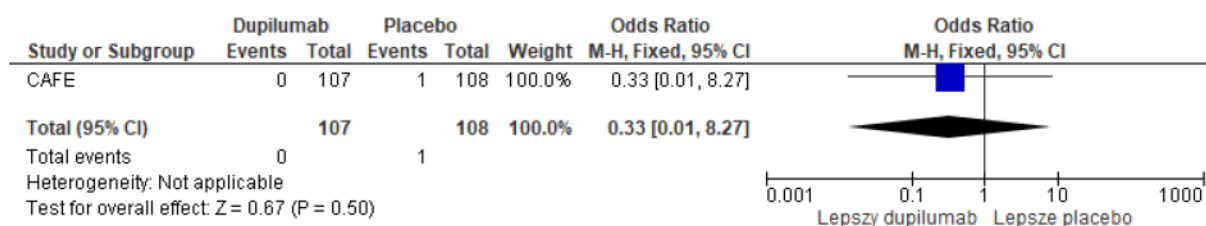
W badaniu CAFE w grupie dupilumabu nie zgłoszono żadnego zdarzenie niepożądanego powodującego trwale przerwanie badania, natomiast w grupie placebo wystąpiło u jednego pacjenta (częstość 0,9%).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących trwale przerwanie badania (OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,27] p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02] p=ns).

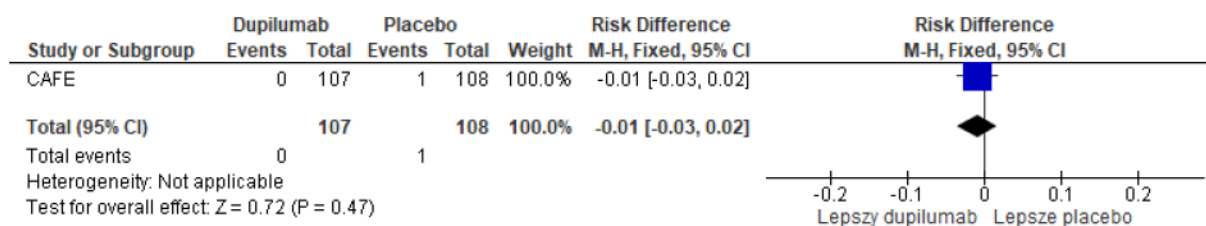
Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwale przerwanie badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CAFE	107/108	0,33 [0,01; 8,27]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na

Rys. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwale przerwanie badania (OR).



Rys. 67. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwale przerwanie badania (RD).



6.1.5 Poważne zdarzenia niepożądane

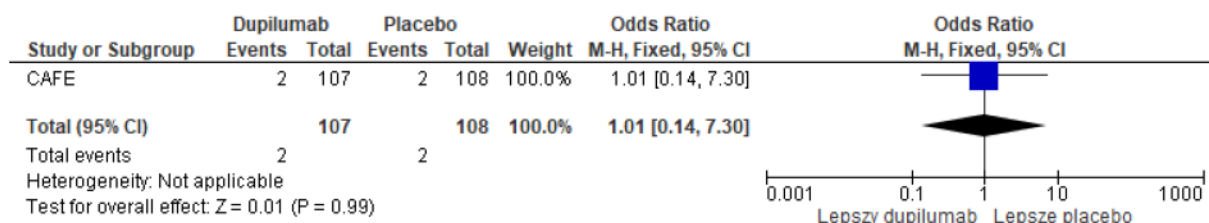
W badaniu CAFE częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie dupilumabu jak i w grupie placebo była równa 1,9%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=1,01 [95%CI: 0,14; 7,30] p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,04; 0,04] p=ns).

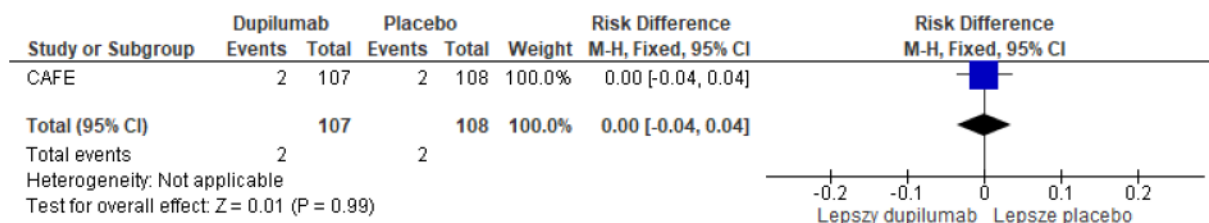
Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CAFE	107/108	1,01 [0,14; 7,30]	ns	0,00 [-0,04 ;0,04]	ns	na

Rys. 68. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.6 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Dla kategorii MedDRA raportowanych w badaniu CAFE:

- częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dupilumabu (3,7%) w porównaniu do częstości (11,1%) występowania tych zdarzeń w grupie placebo (OR=0,31 [0,10; 1,00] p=0,049; RD=-0,07 [-0,14; -0,004] p=0,03),
- częstość występowania infekcji skórnych (rozstrzygniętych, wyłączając infekcje opryszczkowe) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dupilumabu (1,9%) w porównaniu do częstości (8,3%) występowania tych zdarzeń w grupie placebo (OR=0,21 [95%CI: 0,04; 0,99] p=0,049; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01] p=0,03),

- częstość występowania zapalenia spojówek pojawiającego się w trakcie leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie dupilumabu (28,0%) niż w grupie placebo (11,1%) (OR=3,12 [95%CI: 1,50;6,49] p=0,002; RD=0,17 [95%CI: 0,07;0,27] p=0,001; NNH_{16 tyg.}=5 [95%CI: 3;14]).

Częstości występowania pozostałych kategorii MedDRA zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu nie były statystycznie istotne.

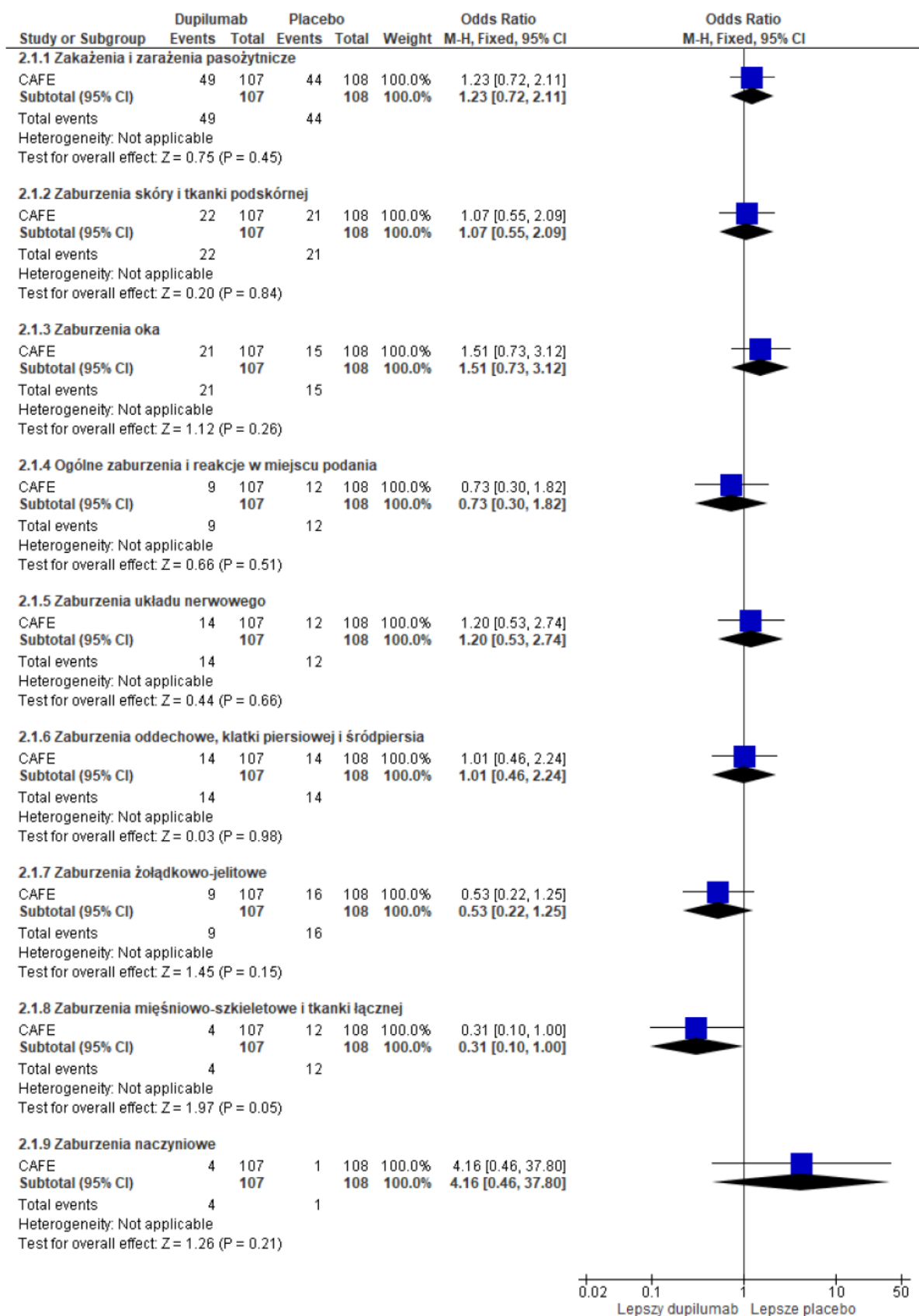
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CAFE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze łącznie	107/108	1,23 [0,72; 2,11]	ns	0,05 [-0,08; 0,18]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej łącznie	107/108	1,07 [0,55; 2,09]	ns	0,01 [-0,10; 0,12]	ns	na
Zaburzenia oka łącznie	107/108	1,51 [0,73; 3,12]	ns	0,06 [-0,04; 0,16]	ns	na
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania łącznie	107/108	0,73 [0,30; 1,82]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego łącznie	107/108	1,20 [0,53; 2,74]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia łącznie	107/108	1,01 [0,46; 2,24]	ns	0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe łącznie	107/108	0,53 [0,22; 1,25]	ns	-0,06 [-0,15; 0,02]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej łącznie	107/108	0,31 [0,10; 1,00]	P=0,049	-0,07 [-0,14; -0,004]	P=0,04	na
Zaburzenia naczyniowe łącznie	107/108	4,16 [0,46; 37,80]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego łącznie	107/108	1,01 [0,25; 4,15]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
Infekcje skóry (rozstrzygnięte, wyłączaając infekcje opryszczkowe) łącznie	107/108	0,21 [0,04; 0,99]	p=0,049	-0,06 [-0,12; -0,01]	p=0,03	na
████████████████████	██████	██████████	█	██████████	█	█
████████████████████	██████	██████████	█	██████████	█	█
████████████████████	██████	██████████	█	██████████	█	█

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

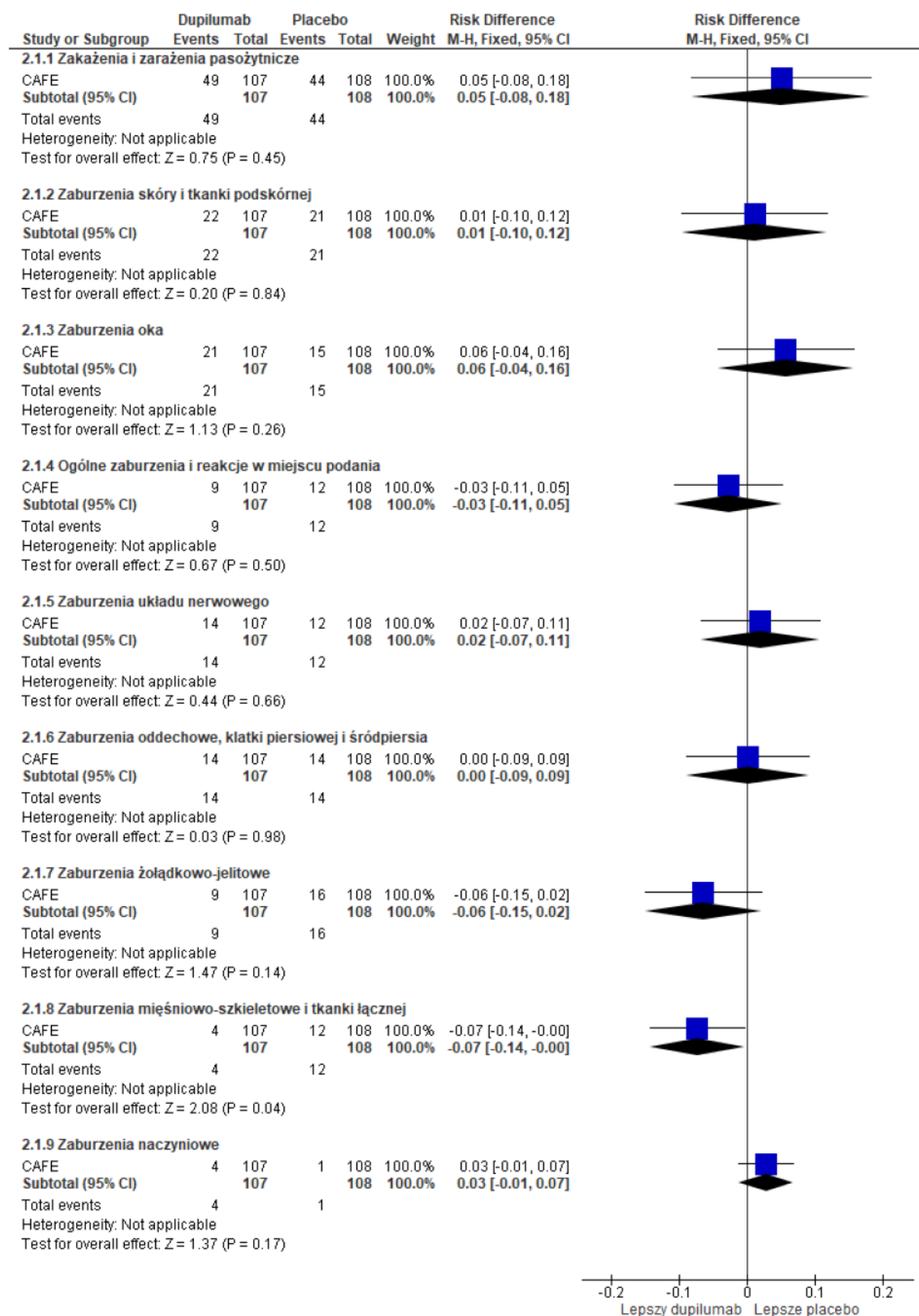
Rys. 70. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na MedDRA, część 1 (OR).



[Redacted text]

[Redacted text]

Rys. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA, część 1 (RD).



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

6.1.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie dupilumabu i placebo za wyjątkiem:

- Zapalenia spojówek - istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane, w grupie placebo w porównaniu do dupilumabu (OR=4,42 [95%CI: 1,21; 16,15] p=0,02; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15] p=0,01; NNH_{16 tyg.}=12 [95%CI: 6; 50]);
- Alergicznego zapalenia spojówek - w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania była istotnie statystycznie większa w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergicznego zapalenia spojówek w obu grupach (OR=2,54 [95%CI: 1,00; 6,44] p=ns; RD=0,08 [95%CI: 0,003; 0,17] p=0,043; NNH_{16 tyg.}=11 [95%CI: 6; 366]);
- Alergicznego nieżyty nosa - w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania była istotnie statystycznie większa w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alergicznego nieżyty nosa w obu grupach (OR=7,49 [95%CI: 0,91; 61,96] p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11] p=0,03; NNH_{16 tyg.}=16 [95%CI: 9; 100]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CAFE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zapalenie nosogardła	107/108	1,29 [0,65; 2,58]	ns	0,04 [-0,07; 0,14]	ns	na
Zapalenie spojówek	107/108	4,42 [1,21; 16,15]	p=0,02	0,08 [0,02; 0,15]	p=0,01	12 [6; 50]
Opryszczka ustna	107/108	7,27 [0,37; 142,42]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
Zapalenie gardła	107/108	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
Opryszczka pospolita	107/108	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Atopowe zapalenie skóry	107/108	0,46 [0,19; 1,12]	ns	-0,07 [-0,16; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oka						
Alergiczne zapalenie spojówek	107/108	2,54 [1,00; 6,44]	ns	0,08 [0,003; 0,17]	p=0,043	11 [6; 366]
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania						
Zmęczenie	107/108	4,16 [0,46; 37,80]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Obrzęk obwodowy	107/108	0,14 [0,01; 2,75]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy	107/108	1,13 [0,44; 2,91]	ns	0,01 [-0,07; 0,09]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia						

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Alergiczny nieżyt nosa	107/108	7,49 [0,91; 61,96]	ns	0,06 [0,01; 0,11]	p=0,03	16 [9; 100]
Kaszel	107/108	4,16 [0,46; 37,80]	ns	0,03 [-0,01; 0,11]	ns	na
Ból w jamie ustnej i gardle	107/108	1,53 [0,25; 9,34]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Katar	107/108	0,14 [0,01; 2,75]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Astma	107/108	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Biegunka	107/108	1,53 [0,25; 9,34]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Ból brzucha	107/108	0,11 [0,01; 2,03]	ns	-0,04 [-0,08; 0,002]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból pleców	107/108	0,33 [0,03; 3,23]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego						
Limfadenopatia	107/108	0,50 [0,09; 2,76]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

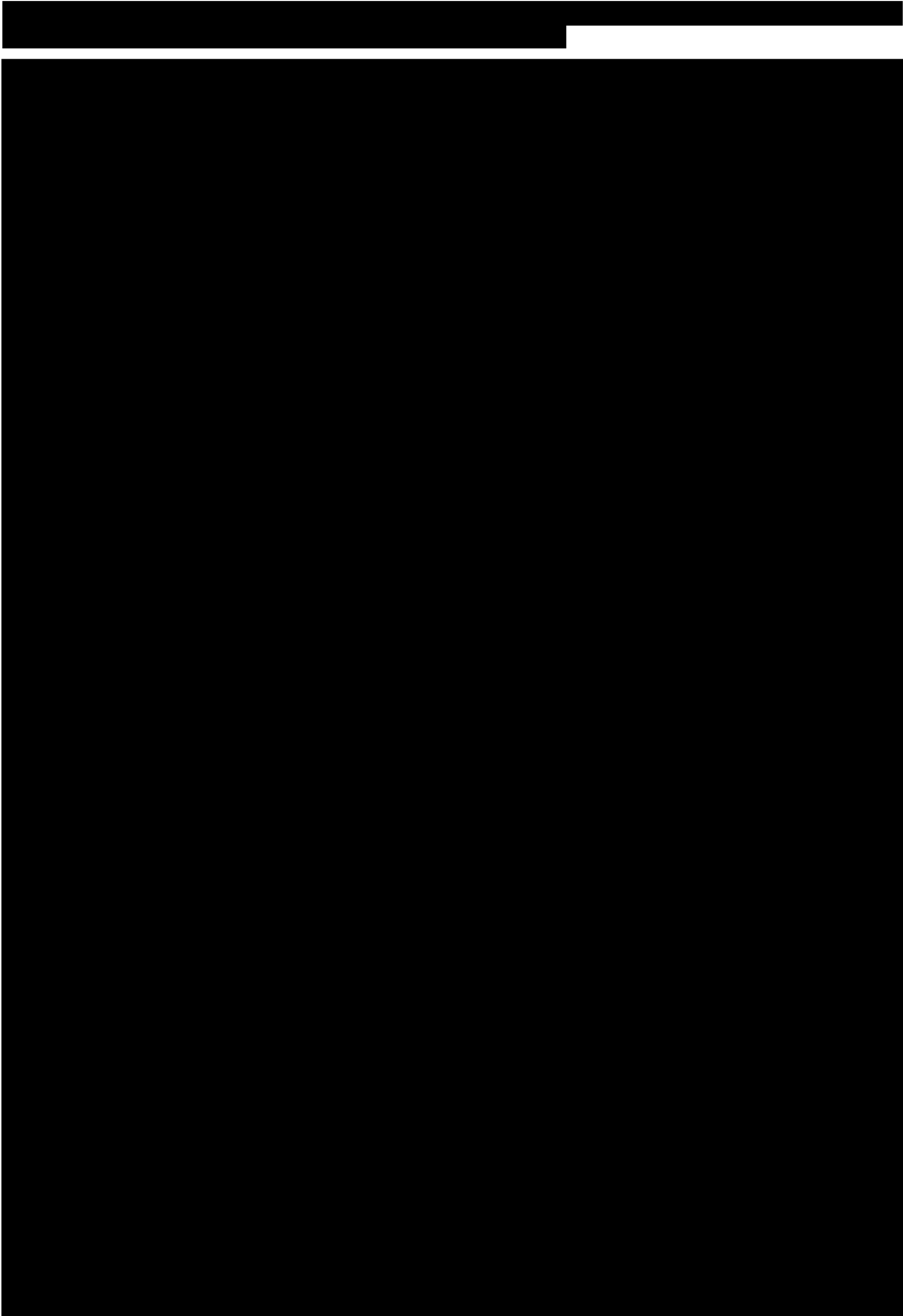
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

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

7 Długofalowe efekty leczenia dupilumabem

Długofalową (do 148 tygodni leczenia) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu zostały potwierdzone w otwartej przedłużonej fazie badania (ang. *open-label extension*, OLE), w której uczestniczą dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich 12 podobnych badaniach dupilumabu faz 1-3 w tym wskazaniu (badanie NCT01949311, dalej Thaci 2019: doniesienie konferencyjne Thaci 2019 oraz publikacja Deleuran 2020 - publikacja zidentyfikowana po dacie odcięcia przeszukiwania).

W publikacji Deleuran 2020 z badania NCT01949311 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w 76 tyg. horyzoncie obserwacji mając na uwadze datę odcięcia danych na dzień 11 kwietnia 2016 r. W ramach doniesienia konferencyjnego Thaci 2019 z badania NCT01949311 przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w 144 tyg. horyzoncie obserwacji (data odcięcia danych na dzień 1 grudnia 2018 r.).

W analizowanej fazie przedłużonej wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień, a planowany czas badania to 3 lata lub do czasu rejestracji dupilumabu w danym kraju.

Do badania Thaci 2019 zostali włączeni również pacjenci stosujący placebo w badaniach randomizowanych oraz pacjenci, którzy mimo kwalifikacji do badań fazy 3, nie uczestniczyli w nich. W badaniu nie wzięli natomiast udziału pacjenci, którzy w czasie wcześniejszych badań klinicznych dupilumabu doświadczyli zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem dupilumabem, które doprowadziło do przerwania leczenia lub mieli poważnie zdarzenie niepożądane związane z dupilumabem. Do otwartej przedłużonej fazy badania zostali zakwalifikowani m.in. chorzy z badania CHRONOS, przy czym ze względu na specyficzną populację chorych i heterogeniczność populacji wyniki analizy nie objęły populacji z badania CAFE.

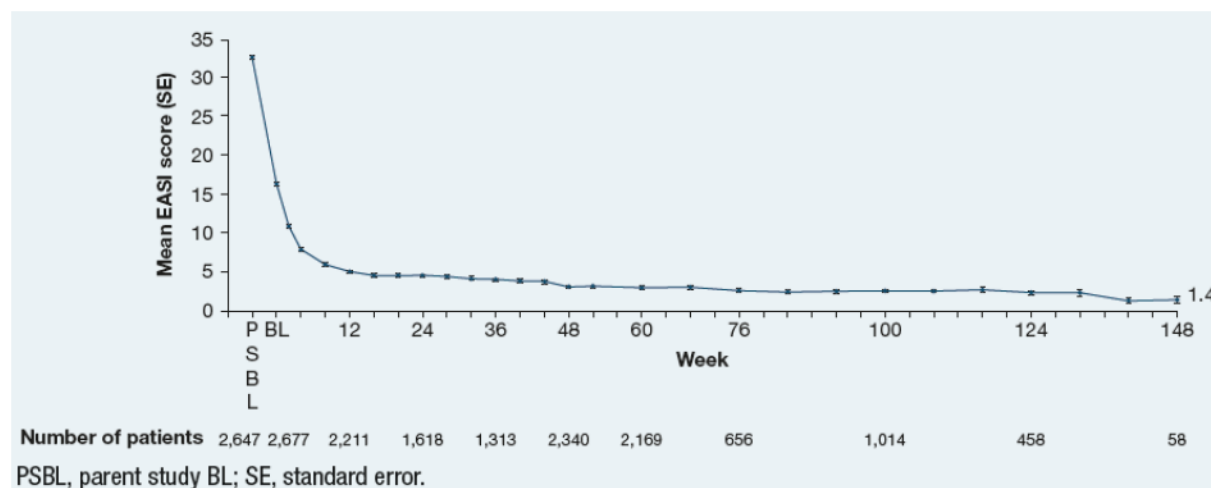
W poszczególnych krajach, w tym w Polsce, protokół zakładał kontynuację leczenia dłużej niż 3 lata. Ostatecznie w badaniu uczestniczyło 2 678 pacjentów (średnia wieku 39,2; 60,2% mężczyzn), z czego 2 207 pacjentów przyjmowało dupilumab przez co najmniej rok, 1 028 przez co najmniej 2 lata, a 347 przez co najmniej 3 lata (dane z datą odcięcia 1 grudnia 2018 r.). Najczęstszą przyczyną wycofania się pacjenta z badania było zakończenie finansowania przez sponsora, jak określono w protokołach w krajach, w których dupilumab został zarejestrowany. Z 492 wycofań przez pacjenta, 255 było spowodowanych dostępnością komercyjną leku lub zakończeniem badania.

Przed przystąpieniem do macierzystych badań pacjenci charakteryzowali się średnim wynikiem w skali IGA wynoszącym 3,5 punktu (48,6% pacjentów miała IGA = 4) oraz średnim wynikiem w skali EASI wynoszącym 32,8 punktu, natomiast przed rozpoczęciem przedłużonej fazy badania, wskaźniki te wynosiły średnio odpowiednio 2,7 punktu oraz 16,4 punktu.

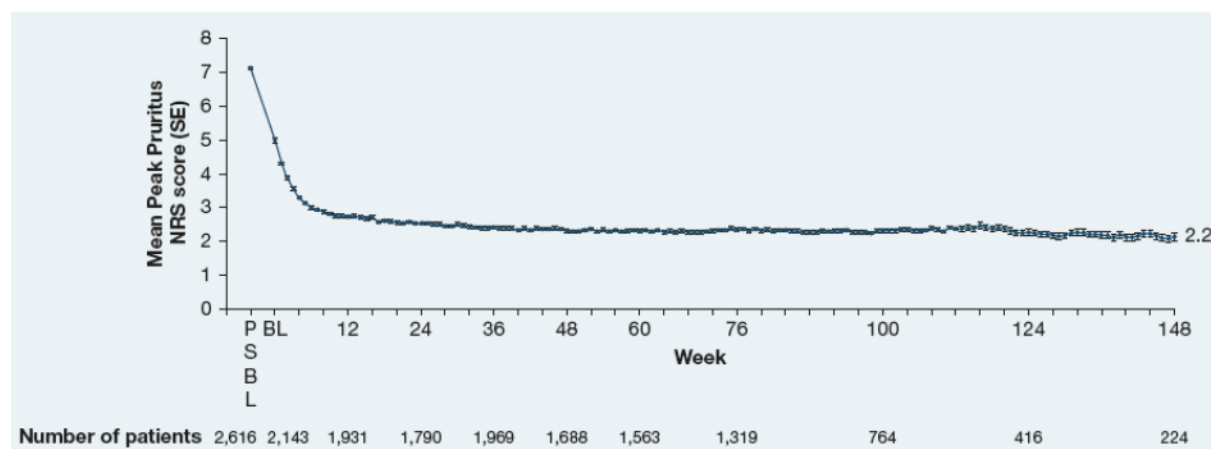
Nastąpiła szybka, postępująca i ciągła poprawa wyników EASI i NRS do 24 tygodnia badania, a obserwowana poprawa utrzymywała się do 148 tygodnia leczenia, czyli najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych grudzień 2018 r.). Osiągnięte niskie poziomy wyników EASI i NRS odpowiadają odpowiednio brakowi lub bardzo łagodnym zmianom skórnym i świądowi. Analogicznie, średni wynik skali POEM spadł gwałtownie do 12.

tygodnia, po czym zaobserwowano trwałe utrzymanie odpowiedzi do tygodnia 148. Ponadto, prawie 90% pacjentów osiągnęło co najmniej 5-punktowe zmniejszenie wyników DLQI do 12. tygodnia, przy czym również zaobserwowano utrzymanie tej poprawy do 148 tygodnia. Średnie wartości ocenianych punktów końcowych w czasie przedstawiono na poniższych wykresach.

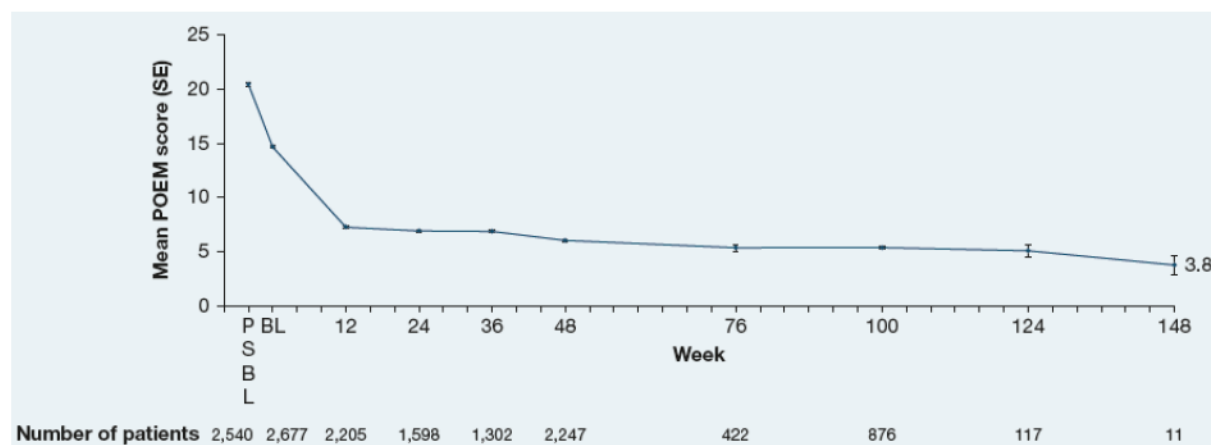
Rys. 86. Średnia wartość skali EASI w czasie w badaniu Thaci 2019.



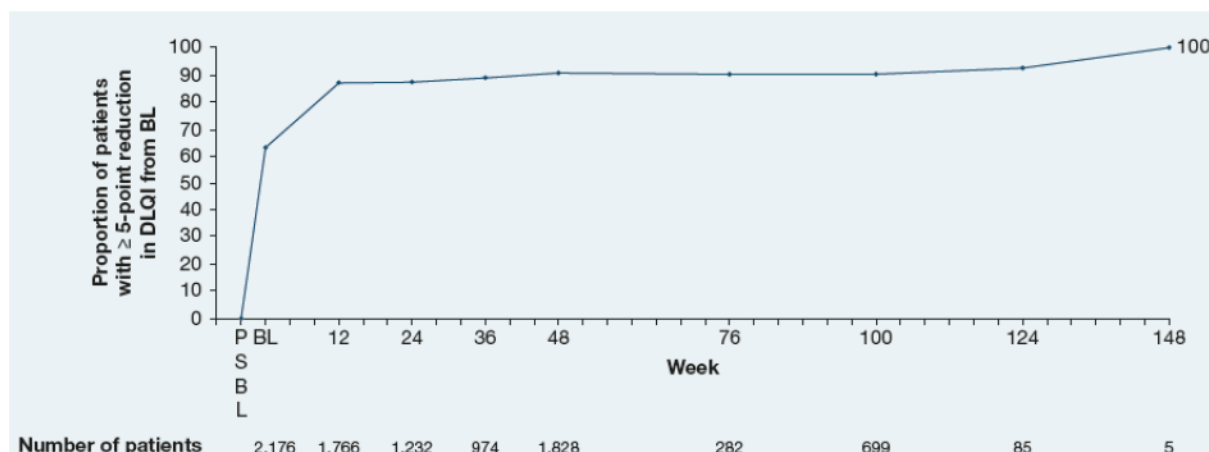
Rys. 87. Średnia wartość skali NRS w czasie w badaniu Thaci 2019.



Rys. 88. Średnia wartość skali POEM w czasie w badaniu Thaci 2019.



Rys. 89. Odsetek pacjentów z co najmniej 5-punktowym zmniejszeniem wyniku DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI wynoszącym co najmniej 5) w badaniu Thaci 2019.



W otwartym długotrwałym badaniu Thaci 2019 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli, zapalenie spojówek, atopowe zapalenie skóry, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, opryszczka jamy ustnej i reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie te zdarzenia zaobserwowano wcześniej w badaniach dupilumabu i nie wykryto nowych zagrożeń podczas długotrwałego leczenia dupilumabem. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowany o ekspozycję był niższy w porównaniu z pacjentami w badaniu CHRONOS. Wskaźnik częstości występowania zapalenia spojówek skorygowany o ekspozycję był o około 50% niższy niż obserwowany w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co tydzień w badaniu CHRONOS i nieco wyższy niż ten obserwowany w grupie placebo tego badania. Większość przypadków zapalenia spojówek miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a większość pacjentów nie przerywała leczenia z powodu wystąpienia tego zdarzenia. Ponad 85% tych zdarzeń ustąpiło po standardowym leczeniu, bez przerywania leczenia dupilumabem. 26 (1,0%) pacjentów miało ciężkie zapalenie spojówek, z których 14 ostatecznie zaprzestało stosowania badanego leku. Spośród 26 przypadków ciężkiego zapalenia spojówek badacz uznał tylko 1 za związany z przyjmowanym leczeniem. Ogólnie dupilumab był dobrze tolerowany z małą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Podsumowując, badanie otwarte Thaci 2019 wykazało, że dupilumab w dawce 300 mg podawanej raz w tygodniu stosowany długofalowo (do 3 lat) wykazuje stałą wysoką skuteczność obserwowaną w wielu miarach oceny nasilenia choroby, zmniejszając objawy choroby i poprawiając jakość życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (*PubMed*, *Embase*, *The Cochrane Library*) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 23 prace (12 publikacji pełnotekstowych i 11 abstraktów), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 15.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 15.5.



Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 9 badań. Ich ogólną charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Rys. 95. Charakterystyka badań skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Amario-Hita 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	13 ośrodków w Hiszpanii	70 chorych	24 tygodnie	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu leczenia systemowego	Dupilumab ± leczenie miejscowe
Ariens 2019	Obserwacyjne, prospektywne	3 ośrodki w Holandii	138 chorych	16 tygodni	Dorośli pacjenci z ciężkim do leczenia AZS	Dupilumab ± leczenie miejscowe
De Wijs 2019	Obserwacyjne, prospektywne	2 ośrodki w Holandii	95 chorych	10.2017 - 09.2018 (wyniki raportowane dla okresu leczenia 16 tygodni)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu leczenia systemowego	Dupilumab + leczenie miejscowe ± inne leczenie systemowe
Faiz 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	29 ośrodków we Francji	241 chorych	Mediana czasu obserwacji: 3,8 miesiąca	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu/nieto-lerancji lub przeciwwskazania do leczenia	Dupilumab + leczenie miejscowe

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
					systemowego, w tym cyklosporyny	
Fagnoli 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	39 ośrodków we Włoszech	109 chorych	16 tygodni	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu, nietolerancji lub przeciwwskazaniach do leczenia cyklosporyną A	Dupilumab + leczenie miejscowe
Olesen 2019	Obserwacyjne, prospektywne	1 ośrodek w Danii	43 chorych	3 miesiące	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu/nietolerancji lub przeciwwskazania do leczenia systemowego	Dupilumab + leczenie miejscowe
Ruiz-Vilaverde 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	5 ośrodków w Hiszpanii	30 chorych	52 tygodnie	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu/nietolerancji lub przeciwwskazania do leczenia systemowego	Dupilumab ± leczenie miejscowe

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Uchida 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	1 ośrodek w Japonii	22 chorych	1 miesiąc	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS po niepowodzeniu/nieto-lerancji lub przeciwwskazania do miejscowych kortykosteroidów lub takrolimusu	Dupilumab + leczenie miejscowe
Wang 2019	Obserwacyjne, retrospektywne	1 ośrodek w USA	77 chorych	01.05.2017 - 25.01.2019 (średni czas obserwacji dla 58 pacjentów, którzy dalej przyjmują terapię wynosi 11,7 miesiąca)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim ze zdiagnozowaną chorobą od co najmniej 3 lat po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii systemowej	Dupilumab ± leczenie miejscowe ± inne leczenie systemowe

9.1 Amario-Hita 2019

Celem retrospektywnego badania **Amario-Hita 2019** była ocena skuteczności stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej. W badaniu oceniano zmiany wyników ciężkości choroby mierzonej skalami EASI, SCORAD oraz VAS (świąd) po 24 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych. Jakość życia oceniano przy pomocy skali DLQI.

W badaniu wzięło udział 70 dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Mediana wieku wynosiła 38,8 lat (zakres: 18 - 70), natomiast 78,6% pacjentów stanowili mężczyźni. 57,1% pacjentów miało alergiczny nieżyt nosa, 52,9% miało astmę, natomiast 48,6% miało zapalenie spojówek. Jeśli chodzi o wcześniejsze linie leczenia, wszyscy pacjenci stosowali doustne kortykosteroidy, 97,1% stosowało cyklosporynę, a 67,1% było poddanych fototerapii. 31,3% pacjentów stosowało *off-label* terapię biologiczną (głównie omalizumab, ustekinumab, efalizumab i tralokinumab). Łącznie 74,2% pacjentów stosowało wcześniej co najmniej 3 systemowe terapie. Leczenie wspomagające zostało przepisane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. Miejscowe kortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny stosowano u 66 pacjentów w momencie rozpoczęcia badania, leki przeciwhistaminowe stosowano u 10 pacjentów, natomiast doustne kortykosteroidy przepisano 5 pacjentom. Żaden pacjent nie był leczony wspomagająco innym leczeniem systemowym. Charakterystyka początkowa populacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tab. 75. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Amario-Hita 2019.

Charakterystyka	Pacjenci (n=70)
Wiek, lata, mediana	38,8
Mężczyźni, n (%)	55 (78,6)
EASI, średnia	28,1
SCORAD, średnia	62,1
VAS (świąd), średnia	7,9
DLQI, średnia	13,2
Wcześniejsze leczenie cyklosporyną, n (%)	68 (97,1)
Wcześniejsze leczenie fototerapią, n (%)	47 (67,1)
Co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia systemowego, n (%)	52 (74,2)
Wspomagające stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny, n (%)	66 (94,3)

Po 24 tygodniach leczenia dupilumabem zaobserwowano redukcję parametru EASI o 79,3% (do 6,5 punktu), parametru SCORAD o 69,3% (do 15 punktów), parametru VAS o 69,9% (do 2,4 punktu), natomiast parametr DLQI zmniejszył się o 62,8% (do 4,9 punktu). W 24 tygodniu badania jedynie 29 pacjentów z 66 stosowało miejscowe kortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny jako leczenie wspomagające. Stosowanie leków przeciwhistaminowych zmniejszyło się z 10 pacjentów do 7, natomiast przyjmowanie doustnych glikokortykosteroidów w 24 tygodniu badania konieczne było u 2 pacjentów spośród 5, którym przepisano to leczenie na początku badania. Wyniki badania Amario-Hita 2019 zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tab. 76. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Amario-Hita 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 70)	Wartość po 24 tygodniach (n = 70)
EASI, średnia	28,1	6,5 (-79,3%)
SCORAD, średnia	62,1	15 (-69,3%)
VAS, średnia	7,9	2,4 (-69,9%)
DLQI, średnia	13,2	4,9 (-62,8%)

Profil bezpieczeństwa był korzystny, zgłoszono 6 przypadków łagodnego zapalenia spojówek, które ustąpiły bez odstawienia dupilumabu, wszystkie u pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek w wywiadzie. Nie zgłoszono żadnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zaobserwowana skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo dupilumabu były zgodne z wynikami badań klinicznych. Odnotowano znaczną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych AZS, mierzonych za pomocą EASI, SCORAD i VAS, a także jakości życia pacjentów. Dupilumab wykazał korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w trudnej do leczenia populacji pacjentów po niepowodzeniu wielu linii leczenia systemowego.

9.2 Ariens 2019

Celem obserwacyjnego, prospektywnego badania **Ariens 2019** była ocena skuteczności 16-sto tygodniowej terapii dupilumabem w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z opornym na leczenie atopowym zapaleniem skóry. Drugorzędowym celem było zbadanie, na które biomarkery wpływa leczenie dupilumabem i czy korelują one ze szlakami związanymi z patogenezą AZS. W badaniu oceniano zmiany wyników ciężkości choroby mierzonej skalami EASI, POEM oraz NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych. Jakość życia oceniano przy pomocy skali DLQI oraz kwestionariusza EQ-5D.

W badaniu wzięło udział 138 dorosłych pacjentów z opornym na leczenie atopowym zapaleniem skóry leczonych w 3 ośrodkach w Holandii pomiędzy listopadem 2017 roku a wrześniem 2018 roku. Średnia wieku wynosiła 43,4 lat, 62,3% pacjentów stanowili mężczyźni. 136 pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie systemowe, z czego 60,9% (84 pacjentów) stosowało co najmniej dwie linie leczenia systemowego. 131 pacjentów stosowało wcześniej cyklosporynę A, 55 metotreksat, 46 azatioprynę. 100 pacjentów miało alergiczny nieżyt nosa, 90 miało astmę, 70 alergię pokarmową, natomiast 101 miało zapalenie spojówek.

Mediana wyniku w skali EASI w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 19,9 (IQR 13,6 - 28,3), średni tygodniowy wynik w skali NRS wynosił 7 (IQR 6,0 - 8,0). Pacjenci zgłaszali wysokie wyniki POEM - mediana 20,0 (IQR 16,0-23,0) oraz DLQI - mediana 12,5 (IQR 8,0-19,0). Większość pacjentów zgłaszała w kwestionariuszu EQ-5D-5L problemy z normalną aktywnością (88 pacjentów - 64,7%), ból/dyskomfort (116 pacjentów - 85,3%) i lęk/depresję (78 pacjentów - 57,4%). W badaniu dozwolone było jednoczesne stosowanie miejscowych kortykosteroidów.

Charakterystyka początkowa populacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tab. 77. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Ariens 2019.

Charakterystyka	Pacjenci (n=138)
Wiek, lata, średnia (SD)	43,4 (15,4)
Mężczyźni, n (%)	86 (62,3)
Alergiczny nieżyt nosa, n (%)	100 (72,5)
Astma, n (%)	90 (65,2)
Alergia pokarmowa, n (%)	70 (50,7)
Alergiczne zapalenie spojówek, n (%)	89 (64,5)
Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych w atopowym zapaleniu skóry, n (%)	136 (98,6)
Historia ≥ 2 doustnych terapii immunosupresyjnych, n (%)	84 (60,9)
Stosowanie wcześniej cyklosporyny A, n (%)	131 (94,9)
Stosowanie wcześniej metotrekastu, n (%)	55 (39,9)
Stosowanie wcześniej azatiopryny, n (%)	46 (33,3)
Stosowanie wcześniej mykofenalu mofetylu, n (%)	40 (39,0)
EASI, mediana (IQR)	19,9 (13,6-28,3)*
Tygodniowy średni NRS, mediana (IQR)	7 (6,0-8,0)
POEM, mediana (IQR)	20 (16,0-23,0)*
DLQI, mediana (IQR)	12,5 (8,0-19,0)**

* Wynik dotyczący 135 pacjentów,

** Wynik dotyczący 136 pacjentów.

Po 16 tygodniach leczenia średnia procentowa zmiana wyniku EASI wyniosła -73%. W 16 tygodniu EASI-50, EASI-75 i EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio u 114 (86%), 82 (62%) i 32 (24%) pacjentów. Odsetek pacjentów osiągających EASI ≤ 7 (łagodne AZS) w 16 tygodniu wynosił 71%. Tygodniowy średni wynik NRS istotnie zmniejszył się od wartości początkowej (Średni NRS = 6,9, SD = 2,1) do tygodnia 16 (średni NRS = 3,1, SD = 2,2) ($p < 0,001$). W 16 tygodniu 79 pacjentów (57%) osiągnęło poprawę o 4 punkty średniego tygodniowego wyniku NRS. Wynik DLQI znacznie spadł od wartości początkowej (średnia = 13,4, SD = 7,2) do 16 tygodnia (średnia = 4,3, SD = 4,2) ($p < 0,001$), a 78% pacjentów osiągnęło ≥ 4 -punktową poprawę wyniku DLQI po 16 tygodniach leczenia. Wynik POEM istotnie spadł od wartości początkowej (średnia = 19,7, SD = 5,5) do 16 tygodnia (średnia = 7,7, SD = 5,9) ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w podskali bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji EQ-5D-5L wzrósł od wartości początkowej (15% i 43%) do 16. tygodnia (48% i 70%). W celu ustalenia, czy uzyskano istotną klinicznie odpowiedź, badano odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w co najmniej jednej z 3 kluczowych domen (EASI-75 lub NRS ≥ 4 punkt poprawy lub DLQI ≥ 4 punkt poprawy) po 16 tygodniach leczenia dupilumabem. U 129 pacjentów dostępne były dane obejmujące wszystkie wymienione wyniki po 16 tygodniach leczenia dupilumabem. Istotną klinicznie odpowiedź uzyskano u 89% pacjentów (115 na 129). U 11% (14 ze 129 pacjentów) nie uzyskano klinicznie istotnej poprawy w co najmniej jednej z kluczowych dziedzin.

Poszczególne wyniki skuteczności po 16 tygodniach leczenia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tab. 78. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ariens 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 138)	Wartość po 16 tygodniach (n = 136)
EASI, mediana (IQR)	19,9 (13,6-28,3)*	4,0 (2,0-10,0)^
EASI-50, n (%)	-	114 (85,7)
EASI-75, n (%)	-	82 (61,7)
EASI-90, n (%)	-	32 (24,1)
EASI ≤ 7 , n (%)	8 (5,9)	96 (70,6)
Tygodniowy średni NRS, mediana (IQR)	7,0 (6,0-8,0)**	3,0 (1,0-5,0)^
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali NRS	-	79 (57,2)
DLQI, mediana (IQR)	12,5 (8,0-19,0)***	3,0 (2,0-6,0)*^
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali DLQI	-	102 (77,9)
POEM, mediana (IQR)	20,0 (16,0-23,0)*	7,0 (3,0-12,0)^

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 138)	Wartość po 16 tygodniach (n = 136)
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w skali POEM		119 (93,0)
EQ-5D, odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w zakresie bólu/dyskomfortu, n (%)	20 (14,7) ^{***}	63 (48,1) ^{****}
EQ-5D, odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” w zakresie lęku/depresji, n (%)	58 (42,6) ^{***}	92 (70,2) ^{****}

* Wynik dotyczący 135 pacjentów,

** Wynik dotyczący 137 pacjentów,

*** Wynik dotyczący 136 pacjentów,

**** Wynik dotyczący 131 pacjentów,

^ Wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) wg badania Ariens 2019.

Dwóch pacjentów przerwało leczenie dupilumabem w 16-tygodniowym okresie obserwacji. U jednego pacjenta z historią wyraźnego zwyrodnienia brzeżnego obu oczu i niedowidzenia lewego oka rozwinęło się zapalenie spojówek obu oczu podczas leczenia dupilumabem. Leczenie dupilumabem zostało przerwane po 12 tygodniach u tego pacjenta. U innego pacjenta z atopowym zapaleniem rogówki i spojówek w wywiadzie wystąpiło przekrwienie spojówki z dolegliwościami wzrokowymi. Badanie okulistyczne wykazało postępującą zwyrodnienie brzeżne lewego oka. Ponieważ nie można było wykluczyć udziału dupilumabu w rozwoju tego zaburzenia, leczenie dupilumabem przerwano po 12 tygodniach.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia dupilumabem były podrażnienie oka u 34 pacjentów (25%) (w tym objawy suchości oczu, swędzenia i łzawienia) i zapalenie spojówek u 47 pacjentów (34%) (objawy i oznaki, w tym przekrwienie spojówki). Spośród 47 pacjentów, u których rozwija się zapalenie spojówek podczas leczenia dupilumabem, 20 pacjentów (15%) miało łagodne zapalenie, a 27 pacjentów (20%) miało zapalenie spojówek od umiarkowanego do ciężkiego. Inne stosunkowo często zgłaszane działania niepożądane obejmowały ból głowy u 14 pacjentów (10%), reakcję w miejscu wstrzyknięcia u 7 pacjentów (5%) i dolegliwości żołądkowo-jelitowe u 7 pacjentów (5%).

Skuteczność kliniczna leczenia dupilumabem w badanej kohorcie pacjentów była zgodna z wynikami zaobserwowanymi w badaniach klinicznych dupilumabu fazy 3 (badania SOLO, CAFE oraz CHRONOS). Podsumowując, leczenie dupilumabem znacznie poprawiło objawy AZS u pacjentów z oporną na leczenie chorobą, a większość pacjentów osiągnęła klinicznie istotną odpowiedź po 16 tygodniach leczenia. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w tej grupie codziennych praktyk było zapalenie spojówek.

9.3 de Wijs 2019

Celem obserwacyjnego badania **de Wijs 2019** była ocena skuteczności stosowania dupilumabu we wskazaniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry w praktyce klinicznej. W badaniu oceniano zmiany wyników ciężkości choroby mierzonej skalami EASI oraz IGA. Ponadto, oceniano zmiany wyników raportowanych przez pacjentów: DLQI, NRS oraz POEM.

W badaniu wzięło udział 95 chorych, z czego 62% stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 42 lata. 65% pacjentów miało astmę, 45% alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, a 72% alergiczne zapalenie spojówek lub rogówki. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii dupilumabem byli leczeni lekami ogólnoustrojowymi, z czego 72% pacjentów stosowało co najmniej 2 linie leczenia, głównie cyklosporynę (88%) oraz metotreksat (58%). Mediana wyniku IGA na początku badania wynosiła 3 punkty, mediana wyniku EASI - 18,6 punktów, POEM - 21,4 punktów, NRS - 7,4 punktów, natomiast DLQI - 12,5 punktów. Wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Pacjenci przerywali lub kontynuowali inne leczenie systemowe podczas rozpoczynania terapii dupilumabem. Przyjmowanie tych terapii było monitorowane. Ponadto, pacjenci stosowali emolienty, miejscowe kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny, co nie było monitorowane w czasie badania.

Zmiana parametru EASI w 16 tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych wynosiła -61% (95%CI: -71%; -46%). Analogiczne zmiany parametrów POEM, NRS mierzonego dla ostatnich 24h i ostatnich 7 dni wynosiły odpowiednio: -53% (95%CI: -63%; -44%), -41% (95%CI: -53%; -30%) oraz -57% (95%CI: -99%; -23%). 38% pacjentów w badaniu osiągnęło redukcję w skali IGA do wartości 0 lub 1. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu de Wijs 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 79. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu de Wijs 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 95)	Wartość po 16 tygodniach (n = 95)	Procentowa zmiana po 16 tygodniach (n = 95)
EASI, średnia (95%CI)	18,6 (16,0-21,4)	7,3 (5,4-10,0)	-61% (-71%; -46%)
POEM, średnia (95%CI)	21,4 (19,7-23,3)	10,1 (7,9-12,2)	-53% (-63%; -44%)
NRS (ostatnie 7 dni), średnia (95%CI)	7,4 (6,2-8,6)	4,4 (3,6-5,5)	-41% (-53%; -30%)
NRS (ostatnie 24 godziny), średnia (95%CI)	7,5 (6,1-8,9)	3,2 (2,2-4,3)	-57% (-99%; -23%)
DLQI, średnia (95%CI)	12,5 (10,5-14,5)	4,3 (2,8-5,9)	-66% (-75%; -47%)
IGA 0 lub 1, n (%)	0 (0)	36 (38)	38%

Spośród 62 pacjentów, którzy używali innych terapii systemowych podczas rozpoczynania terapii dupilumabem, 43 postanowiło kontynuować tę terapię przez okres badania. Spośród tych pacjentów, 34 (79%) zakończyło terapię w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia dupilumabem.

59 (62%) pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane związane z oczami, włączając zaczerwienienie, swędzenie, pieczenie, łzawienie czy uczucie ciała obcego. U 9 pacjentów zdiagnozowano alergiczne zapalenie spojówek, u 2 zapalenie powiek i u kolejnych 2 zespół suchego oka. Dodatkowo, 12 epizodów reaktywacji wirusa opryszczki zgłoszono u 8 (8%)

pacjentów, z nawracającymi zakażeniami podczas obserwacji u 3 pacjentów. Nie stwierdzono klinicznie znaczących zmian wartości laboratoryjnych w przypadku korzystania z innych leków ogólnoustrojowych.

5 pacjentów przerwało leczenie dupilumabem: jeden z powodu mono-artretyzmu w prawej kostce, który rozpoczął się kilka dni po pierwszym podaniu leku, czterej z powodu braku odpowiedzi na leczenie odpowiednio po 9, 15, 17 i 18 tygodniach terapii.

Badanie de Vijs 2019 potwierdziło wysoką skuteczność dupilumabu w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry w praktyce klinicznej. Zaobserwowana redukcja ocenianych parametrów była zgodna ze skutecznością dupilumabu obserwowaną w toku badań klinicznych. Stwierdzono wysoki odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z oczami oraz opryszczką.

9.4 Faiz 2019

Celem obserwacyjnego badania **Faiz 2019** była ocena skuteczności stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu oceniano zmiany wyników ciężkości choroby mierzonej skalami EASI oraz SCORAD po 3 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych. Jakość życia oceniano przy pomocy skali DLQI.

W badaniu wzięło udział 241 dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Mediana wieku wynosiła 37 lat, natomiast 60% pacjentów stanowili mężczyźni. 232 pacjentów stosowało wcześniej miejscowe kortykosteroidy, natomiast 179 pacjentów stosowało wcześniej cyklosporynę. Mediana przyjmowanych wcześniej linii leczenia systemowego wynosiła 2,9. 129 pacjentów miało alergiczny nieżyt nosa, 155 miało astmę, natomiast 101 miało zapalenie spojówek.

Wynik w skali SCORAD w momencie rozpoczęcia badania oraz po 3 miesiącach leczenia został zmierzony u 163 (67,6%) pacjentów. W przypadku skali EASI oraz DLQI komplet wyników zmierzono odpowiednio u 82 (34%) i 85 (35,5%) pacjentów. Wśród pacjentów u których dokonano oceny nasilenia choroby w skali SCORAD w momencie rozpoczęcia badania i po 3 miesiącach leczenia dupilumabem, mediana czasu przyjmowania dupilumabem wynosiła 4,3 miesiąca, mediana wieku wynosiła 36 lat, a 60,5% pacjentów było płci męskiej. 98,4% pacjentów stosowało wcześniej miejscowe kortykosteroidy, a cyklosporynę stosowało 71% pacjentów. Mediana przyjmowanych wcześniej linii leczenia systemowego wynosiła 2,8. 98 (62,4%) pacjentów miało alergiczny nieżyt nosa, 103 (64,8%) miało astmę, natomiast 74 (46,8%) miało zapalenie spojówek.

Łącznie 188 pacjentów włączonych do badania w skojarzeniu z dupilumabem stosowało leczenie wspomagające w postaci miejscowych kortykosteroidów. Charakterystyka początkowa populacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tab. 80. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Faiz 2019.

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (n=241)	Pacjenci u których zmierzono wynik SCORAD po 3 miesiącach (n=163)
Okres obserwacji, miesiące, mediana	3,8	4,3
Wiek, lata, mediana	37	36
Mężczyźni, n (%)	144 (60)	98 (60,5)
EASI, mediana	18,3	18,2
SCORAD, mediana	54	56
DLQI, mediana	14	14
Wcześniejsze leczenie cyklosporyną, n (%)	179 (74,9)	115 (71)
Wcześniejsze leczenie fototerapią, n (%)	154 (65,3)	98 (62)
Wcześniejsze leczenie miejscowymi kortykosteroidami, n (%)	232 (98,7)	157 (98,7)

Mediana wyniku SCORAD po 3 miesiącach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza niż ta zmierzona w momencie rozpoczęcia badania (25 ± 21 vs. $56 \pm 27,4$; $p < 10^{-9}$). Mediana procentowej zmiany parametru SCORAD wynosi $-52,5\% \pm 44\%$. W przypadku parametrów EASI oraz DLQI, mediany wyników po 3 miesiącach leczenia również były istotnie statystycznie mniejsze niż te zmierzone w momencie rozpoczęcia badania (EASI: $4,1 \pm 6,8$ vs $17,9 \pm 15,4$; $p < 10^{-9}$; DLQI: 4 ± 8 vs 13 ± 11 ; $p < 10^{-9}$). Po 3 miesiącach leczenia 86 z 163 (52,8%) pacjentów uzyskało zmniejszenie wyniku w skali SCORAD o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych (SCORAD 50), natomiast 27 (16,6%) pacjentów uzyskało zmniejszenie wyniku w skali SCORAD o co najmniej 75% w stosunku do wartości początkowych (SCORAD 75). W przypadku skali EASI, 59 z 82 (72%) pacjentów osiągnęło parametr EASI 50 i 40 (48,8%) pacjentów osiągnęło EASI 75. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Faiz 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 81. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Faiz 2019.

Punkt końcowy	N (% całości populacji badanej)	Wartość początkowa	Wartość po 3 miesiącach	p
SCORAD, mediana (IQR)	163 (67,6)	56 (27,4)	25 (21)	<10 ⁻⁹
EASI, mediana (IQR)	82 (34,0)	17,9 (15,4)	4,1 (6,8)	<10 ⁻⁹
DLQI, mediana (IQR)	85 (35,3)	13 (11)	4 (8)	<10 ⁻⁹
SCORAD, mediana procentowej zmiany (IQR)	163 (67,6)	-	-52,5 (44)	-
EASI, mediana procentowej zmiany (IQR)	82 (34,0)	-	-71,3 (41,3)	-
DLQI, średnia zmiana (SE)	85 (35,3)	-	-7,3 (0,8)	-
SCORAD 50, n (%)	163 (67,6)	-	86 (52,8)	-
SCORAD 75, n (%)	163 (67,6)	-	27 (16,6)	-
EASI 50, n (%)	82 (34,0)	-	59 (72)	-
EASI 75, n (%)	82 (34,0)	-	40 (48,8)	-

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 171 z 241 (71%) pacjentów. W porównaniu do wyników badań klinicznych, w niniejszym badaniu zaobserwowano wysoki odsetek zapalenia spojówek (38,2%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych nie miała podłoża wirusowego lub bakteryjnego, a ich przyczyny pozostały nieznane. Występowanie lub nawrót zapalenia spojówek podczas leczenia dupilumabem było istotnie związane z historią medyczną wcześniejszego atopowego zapalenia spojówek. Częstość występowania eozynofilii w badaniu Faiz 2019 również była większa niż w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabem w populacji dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Podobnie jak w przypadku zapalenia spojówek, występowanie eozynofilii związane było z historią eozynofilii, astmy oraz alergicznego nieżyty nosa. 5 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z eozynofilią.

Podsumowując, obserwacyjne badanie Faiz 2019 wykazało podobną skuteczność dupilumabu w leczeniu AZS u dorosłych w praktyce klinicznej jaką zaobserwowano w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednakże, badanie wykazało większą częstość zapalenia spojówek i eozynofilii, które zagrażały kontynuacji leczenia.

9.5 Fagnoli 2019

Celem retrospektywnego badania **Fagnoli 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Skuteczność leczenia oceniano w tygodniu 4 i 16 tygodniu przy pomocy skali EASI, NRS oraz DLQI.

Do badania zakwalifikowano łącznie 109 chorych (38 kobiet oraz 71 mężczyzn) leczonych w 39 ośrodkach we Włoszech pomiędzy czerwcem 2018 roku i lutym 2019 roku. Do leczenia kwalifikowano pacjentów co najmniej 18-nasto letnich, z rozpoznaniem choroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, wynikiem skali EASI wynoszącym co najmniej 24 punkty, oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją do leczenia cyklosporyną lub po niepowodzeniu tego leczenia.

Średni wiek pacjentów wynosił 37,9 lat (SD = 14,7, zakres: 19 - 80). Średni wiek zdiagnozowania choroby wynosił 14,2 lata (zakres: 0 - 77), średnie BMI wynosiło 23,9 (zakres: 17 - 34,6). Najczęściej występującymi alergicznymi chorobami współistniejącymi były: alergiczny nieżyt nosa (44,9%), astma (38,5%), zapalenie spojówek (33,0%) i alergia pokarmowa (15,6%). Większość pacjentów była leczona cyklosporyną (88,9%), doustnymi kortykosteroidami (88,1%), fototerapią (45,8%), metotreksatem (24,7%), azatiopryną (16,5%), omalizumabem (7,3%) i mykofenolanem mofetylu (0,9%). Początkowa wartość EASI w tej kohorcie pacjentów wynosiła 33,3 (SD=16,1), średni wynik skali NRS w domenie swędzenia wynosił 8,4 (SD = 1,3), a w domenie snu 6,9 (SD=2,5). Średni początkowy wynik w skali DLQI wynosił 17,6 (SD=6,2).

Wynik skali EASI został istotnie statystycznie zmniejszony do 15,3 punktów (SD=12,7) po 4 tygodniach leczenia dupilumabem oraz do 9,2 punktów (SD = 10,2) po 16 tygodniach ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Po 4 tygodniach leczenia 59,6% pacjentów osiągnęło EASI-50, a odsetek ten wzrósł do 87,2% po 16 tygodniach leczenia. Analogiczne parametry EASI-75 oraz EASI-90 zostały osiągnięte odpowiednio przez 28,4% i 9,3% pacjentów po 4 tygodniach oraz 60,6% i 32,4% pacjentów po 16 tygodniach. Odsetek pacjentów z EASI-50 i EASI-75 w tygodniu 16 był podobny do obserwowanego w badaniach klinicznych, w których badano dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami, oraz wyższy niż w badaniach z zastosowaniem dupilumabu w monoterapii. Jednoczesne leczenie miejscowymi środkami przeciwzapalnymi jest powszechną praktyką w praktyce dermatologicznej, a wyniki są zgodne z wynikami innych badań efektywności praktycznej.

Średnia procentowa redukcja w skali NRS (domena swędzenia) wynosiła 51,5% po 4 tygodniach oraz 69,5% po 16 tygodniach ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Dla domeny snu analogiczna redukcja wynosiła odpowiednio 52,5% po 4 tygodniach oraz 72,3% po 16 tygodniach ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Średnia procentowa redukcja wyniku skali DLQI wynosiła 52,9% po 4 tygodniach oraz 69,1% po 16 tygodniach ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia dupilumabem z badania Fagnoli 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 82. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Fargnoli 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n=109)	Wartość po 4 tygodniach (n=109)	Wartość po 16 tygodniach (n=106)
EASI, średnia (SD)	33,3 (16,1)	15,3 (12,7)	9,2 (10,2)
EASI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	54,2%	72,5%
EASI 50, %	-	59,6	87,2
EASI 75, %	-	28,4	60,6
EASI 90, %	-	9,3	32,4
NRS (swędzenie), średnia (SD)	8,4 (1,3)	4,1 (2,3)	2,5 (2,6)
NRS (swędzenie), średnia redukcja od wartości początkowej	-	51,5%	69,5%
NRS (sen), średnia (SD)	6,9 (2,5)	3,3 (2,4)	1,9 (2,2)
NRS (sen), średnia redukcja od wartości początkowej	-	52,5%	72,3%
DLQI, średnia (SD)	17,6 (6,2)	8,3 (6,4)	5,4 (6,2)
DLQI, średnia redukcja od wartości początkowej	-	52,9%	69,1%

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 19,2% (21/109) pacjentów i wszystkie miały łagodne nasilenie. Zapalenie spojówek było najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u 12/109 pacjentów (11%), a następnie bóle stawów (2), ból głowy (2), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (2), zmęczenie (1), zapalenie mieszków włosowych (1) i krwawienie z odbytu, prowadzące do przerwania leczenia (1).

Podsumowując, dupilumab wykazał skuteczność w zmniejszaniu nasilenia choroby, świądu, utraty snu i poprawy jakości życia oraz korzystny profil bezpieczeństwa w grupie dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego, trudnym do leczenia atopowym zapaleniem skóry, potwierdzając dane z badań klinicznych.

9.6 Olesen 2019

Celem obserwacyjnego badania **Olesen 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry. W badaniu oceniano zmiany oceny ciężkości choroby mierzonej skalą EASI oraz VAS, a jakość

życia badano przy pomocy skali DLQI. Ponadto, w badaniu oceniano również markery serologiczne.

Do badania zakwalifikowano łącznie 43 chorych (15 kobiet oraz 28 mężczyzn). Spośród tych pacjentów, 4 osoby uczestniczyły w badaniu klinicznym fazy 3 dupilumabu i kontynuowały leczenie po jego zakończeniu. Informacje dotyczące ciężkości choroby, poszczególnych raportowanych wyników oraz markerów serologicznych dla tych pacjentów nie zostały uzyskane. Mediana wieku pacjentów wynosiła 42 lata (zakres: 18 - 78). 65% pacjentów miało historię astmy, 77% kataru siennego, a 29% - zapalenia spojówek. Mediana wyniku EASI w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 24,5 punktu, mediana wyniku VAS dla domeny snu wynosiła 7 punktów, natomiast dla domeny swędzenia 8 punktów. Mediana wyniku DLQI w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 11,5 punktu. Wszyscy pacjenci, oprócz dwóch, stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Pozostała dwójka chorych stosowała zredukowaną dawkę ze względu na małą wagę ciała oraz pojawienie się tików.

Wszyscy pacjenci mieli historię leczenia co najmniej dwoma lekami immunosupresyjnymi, które zostały przerwane ze względu na niepowodzenie leczenia lub wystąpienie skutków ubocznych. Pacjenci przyjmowali przede wszystkim metotreksat, azatioprynę oraz cyklosporynę. Dwóch pacjentów przyjmowało leczenie systemowe w trakcie badania: jeden pacjent przyjmował azatioprynę w ciągu pierwszego miesiąca przyjmowania dupilumabu, a drugi prednizolon przez dwa tygodnie. Wszyscy pacjenci stosowali leczenie wspomagające w postaci emolientów oraz leczenia miejscowego w momencie rozpoczęcia badania oraz w przypadku zaostrzeń choroby.

Średnia redukcja wyniku skali EASI w stosunku do wartości początkowych wynosiła 19,6 punktu (72,4%) po pierwszym miesiącu leczenia dupilumabem oraz 22,6 punktu (76,7%) po trzech miesiącach. Po pierwszym miesiącu terapii 82,4% pacjentów osiągnęło co najmniej 50% poprawę nasilenia choroby mierzoną w skali EASI (EASI 50), natomiast po trzech miesiącach terapii odsetek ten wynosił już 90%. W przypadku parametru EASI 75, został on osiągnięty u 58,8% pacjentów po pierwszym miesiącu leczenia oraz u 63,3% pacjentów po 3 miesiącu leczenia. Wyniki skali VAS, DLQI oraz markery również znacząco zmalały po rozpoczęciu stosowania dupilumabu. Największe różnice zaobserwowano pomiędzy rozpoczęciem badania a pierwszym miesiącem, natomiast różnice między pierwszym a trzecim miesiącem nie były tak znaczące, nie licząc parametru IgE, które małało znacząco w ciągu całego okresu badania. Średnia procentowa redukcja w skali VAS dotyczącej swędzenia wynosiła 70,3% po pierwszym miesiącu oraz 67,5% po trzech miesiącach, natomiast odsetki te dla skali VAS dotyczącej snu wynosiły odpowiednio 71,2% oraz 66,6%. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Olesen 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 83. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Olesen 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wartość po 1 miesiącu	p (wartość po 1 miesiącu vs wartość początkowa)	Wartość po 3 miesiącach	p (wartość po 3 miesiącach vs wartość początkowa)	p (wartość po 3 miesiącach vs wartość po 1 miesiącu)
EASI, średnia (SD)	27,3 (13,9), n=38	7,7 (7,6), n=34	<0,001	5,9 (5,7), n=30	<0,001	0,112
EASI, procentowa zmiana od wartości początkowej, % (SD)	-	72,4 (22,4)	-	76,7 (21,8)	-	-
EASI 50, % (n/N)	-	82,4 (28/34)	-	90,0 (27/30)	-	-
EASI 75, % (n/N)	-	58,8 (20/34)	-	63,3 (19/30)	-	-
EASI 90, % (n/N)	-	23,5 (8/34)	-	33,3 (10/30)	-	-
VAS (swędzenie), średnia (SD)	7,3 (2,3), n=35	2,4 (2,3), n=30	<0,001	2,4 (2,5), n=26	<0,001	0,836
VAS (sen), średnia (SD)	5,7 (3,2), n=35	1,2 (2,0), n=30	<0,001	1,2 (2,2), n=25	<0,001	0,606
DLQI, średnia (SD)	12,9 (5,0), n=18	5,5 (6,0), n=19	<0,001	8,8 (8,3), n=13	<0,001	0,385

7 pacjentów (18,4%) zgłosiło zapalenie spojówek w trakcie badania, z czego 3 pacjentów miało historię zapalenia spojówek przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Żaden z tych przypadków nie doprowadził do przerwania stosowanej terapii. Dwoje pacjentów (4,7%) przerwało leczenie: jedna pacjentka z powodu ciąży, oraz jeden pacjent z powodu ostrej gorączki w pierwszych tygodniach leczenia.

Rezultaty badania efektywności praktycznej dupilumabu Olesen 2019 są zbieżne z rezultatami opublikowanych randomizowanych badań klinicznych fazy 3.

9.7 Ruiz-Vilaverde 2019

Celem obserwacyjnego badania **Ruiz-Vilaverde 2019** była długofalowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry. W badaniu oceniano zmiany ciężkości choroby mierzonej skalą SCORAD oraz VAS, a jakość życia badano przy pomocy skali DLQI. Wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w

dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Wyniki oceniano po 4, 12, 24 i 52 tygodniach.

W badaniu wzięło udział 30 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Mediana wieku wynosiła 42,11 lat, a 70,4% pacjentów stanowili mężczyźni. Najczęściej występującymi chorobami współistniejącymi były: alergiczny nieżyt nosa (55,5%), astma (37%) oraz zapalenie spojówek (33,4%). Charakterystykę początkową zaprezentowano w tabeli poniżej.

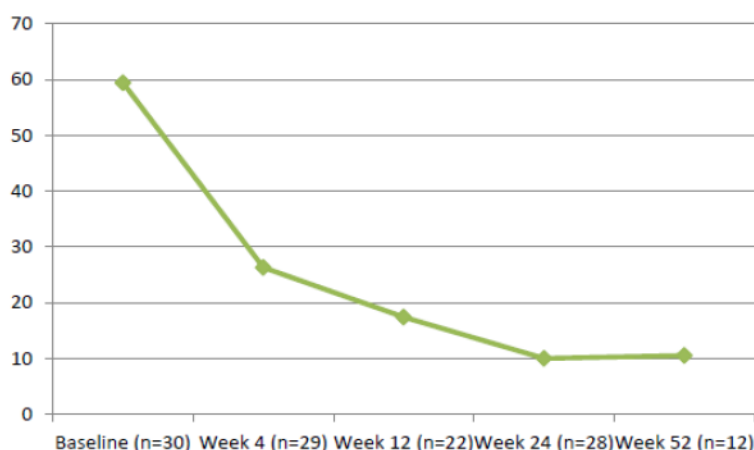
Tab. 84. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Ruiz-Valverde 2019.

Charakterystyka	Pacjenci (n=30)
Wiek, lata, mediana	42,11
Mężczyźni, n (%)	19 (70,37)
SCORAD, mediana	59,4
VAS (świad), mediana	8,3
DLQI, mediana	19
Wcześniejsze leczenie cyklosporyną, %	96,29
Wcześniejsze leczenie fototerapią, %	40,74

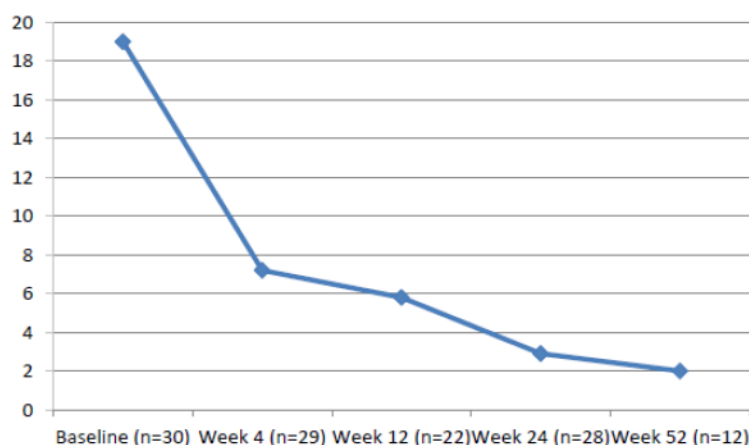
Leczenie wspomagające zostało przepisane zgodnie z decyzją kliniczną lekarza. Miejscowe kortykosteroidy stosowano u 10 pacjentów na początku badania, utrzymując ich stosowanie do 52 tygodnia w 4 przypadkach. Stosowanie leków przeciwhistaminowych zmniejszyło się z 4 do 2 pacjentów w trakcie obserwacji. Doustne kortykosteroidy podawano 5 pacjentom, co było konieczne w 1 przypadku w 52. tygodniu. Na początku leczenia 2 pacjentów leczono jednocześnie metotreksatem, a kolejnego mofetylem mykofenolanu, które stopniowo zawieszano.

Wyniki po 52 tygodniach badania dostępne są dla 12 pacjentów. Po 52 tygodniach leczenia średni wynik skali SCORAD zmniejszył się z 59,4 punktów na początku badania do 10,5 punktu (82,3%), natomiast świad mierzony skalą VAS zmniejszył się z 8,3 punktów do 2,1 punktu (74,7%). W tym samym okresie wynik skali DLQI zmniejszył się z 19 punktów do 2 (89,5%). Należy zaznaczyć, że prezentowane powyżej efekty zdrowotne obserwowane były już w 24 tygodniu badania w większej populacji chorych (n=28) i utrzymały się do 52 tygodnia. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019 przedstawiono na poniższych wykresach i tabeli.

Rys. 96. Wyniki SCORAD w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.



Rys. 97. Wyniki DLQI w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.



Tab. 85. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n=30)	Wartość po 52 tygodniach (n=12)	Zmiana po 52 tygodniach
SCORAD, średnia	59,4	10,5	-82,3%
VAS (świad), średnia	8,3	2,1	-74,7%
DLQI, średnia	19	2	-89,5%

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były zapalenie spojówek (5; 16,6%). Wszystkie przypadki były przemijające i nie wymagały odstawienia leczenia. Inne zgłaszane zdarzenia niepożądane to zapalenie warg, łagodne zaostrzenie choroby, ginekomastia i owrzodzenia, wszystkie przejściowe i leczone bez odstawienia dupilumabu.

Zaobserwowana w praktyce klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia odpowiadają skuteczności i bezpieczeństwu dupilumabu obserwowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Maksymalna odpowiedź na leczenie została osiągnięta po 24 tygodniach leczenia. Odpowiedź ta utrzymywała się do końca okresu obserwacji trwającego 52 tygodnie,

co wskazuje na długofalowe korzyści ze stosowania dupilumabu oraz dobry profil bezpieczeństwa.

9.8 Uchida 2019

Celem obserwacyjnego badania **Uchida 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. W badaniu oceniano zmiany ciężkości choroby mierzonej skalą EASI, VAS oraz POEM, a jakość życia badano przy pomocy skali DLQI. Wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). Ponadto pacjenci przyjmowali również miejscowe kortykosteroidy i/lub takrolimus.

W badaniu wzięło udział łącznie 22 japońskich pacjentów (20 mężczyzn i 2 kobiety) ze zdiagnozowanym atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Średni wiek pacjentów wynosił 41,4 lat (zakres: 23 - 56). 10 (45,5%) pacjentów miało astmę lub jej historię. Początkowe wartości parametrów EASI, VAS, POEM oraz DLQI nie zostały podane.

Zgodnie z podanymi informacjami, średni spadek parametru EASI w badaniu wynosił 43,5% po pierwszym miesiącu leczenia dupilumabem oraz 69,2% po trzech miesiącach leczenia dupilumabem. Wynik skal DLQI, POEM oraz VAS zmniejszyły się znacząco po jednym miesiącu od rozpoczęcia terapii dupilumabem, w publikacji nie przedstawiono jednak wartości liczbowych.

Zapalenie spojówek raportowano u 8 (34,6%) pacjentów, z czego troje z nich miało historię alergicznego zapalenia spojówek. Wszystkie te przypadki wystąpiły w ciągu 2 do 6 tygodni od rozpoczęcia terapii dupilumabem. Ponadto obserwowano również łagodne reakcje w miejscach podania u jednego pacjenta oraz odrastanie włosów u jednego pacjenta z łysieniem plackowatym. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia dupilumabem.

W badaniu zaobserwowano znaczącą poprawę wyników i dobry profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów z AZS w warunkach codziennej praktyki klinicznej, podobne do tych zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Niektórzy pacjenci wykazywali jedynie nieznaczną poprawę objawów choroby w rejonie głowy i szyi, przy jednoczesnej dobrej odpowiedzi na leczenie w rejonie tułowia i kończyn. W praktyce klinicznej, zapalenie spojówek występowało częściej niż w badaniach klinicznych, jednak było ono kontrolowane u większości pacjentów.

9.9 Wang 2019

Celem obserwacyjnego badania **Wang 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w praktyce klinicznej w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmianę powierzchni ciała zajętej zmianami chorobowymi. W przypadku całkowitego zaniku objawów, pacjent osiągał całkowitą odpowiedź na leczenie. W przypadku zmniejszenia nasilenia zmian skórnych, pacjent kwalifikowany był jako osiągający częściową odpowiedź.

Średni wiek pacjentów wynosił 47 lat. 35 (45%) pacjentów stanowili mężczyźni. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii dupilumabem przyjmowali leczenie miejscowe. 73 pacjentów (95%) przyjmowało wcześniej ogólnoustrojowe kortykosteroidy, 25 (32%)

przyjmowało cyklosporynę, 12 (16%) fototerapię. Poszczególni pacjenci przyjmowali również terapie systemowe. Wszyscy pacjenci stosowali dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa: 600 mg). W trakcie badania 73 pacjentów stosowało leczenie wspomagające podczas terapii dupilumabem (59 pacjentów przyjmowało miejscowe kortykosteroidy).

Z 77 pacjentów włączonych do badania, 23 (30%) osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, 43 (56%) osiągnęło częściową ale stabilną odpowiedź, a 11 (14%) nie doświadczyło odpowiedzi na leczenie lub doświadczyło zaostrzenia choroby. Z tych 11 pacjentów, 10 stosowało dupilumab krócej niż 18 tygodni (średnio 8 tygodni dla tych pacjentów). 58 pacjentów w chwili publikacji badania ciągle przyjmowało terapię (średni czas przyjmowania terapii wynosił dla tych pacjentów 11,7 miesiąca). Jeden pacjent, który osiągnął całkowitą odpowiedź przestał przyjmować dupilumab i pozostał w stanie stabilnej remisji objawów na co najmniej 6 tygodni. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Wang 2019 przedstawiono poniżej.

Tab. 86. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Wang 2019.

Odpowiedź na leczenia dupilumabem	n (%)
Całkowita odpowiedź	23 (30)
Częściowa odpowiedź	43 (56)
Brak odpowiedzi	7 (9)
Zaostrzenie choroby	4 (5)

Zdarzenia niepożądane były raportowane przez 20 pacjentów (26%). Większość zdarzeń stanowiły suchość oczu (8), zapalenie spojówek (6) lub zapalenie rogówki (3). Zdarzenia te ustąpiły po zastosowaniu odpowiednich środków leczniczych. 18 pacjentów przerwało leczenie dupilumabem z powodów innych niż kompletna remisja choroby: zdarzenia niepożądane (6), brak minimalnej poprawy objawów choroby (9), problemy z ubezpieczeniem (2) oraz śmierć z powodów niezwiązanych z leczeniem (1).

Dupilumab wykazał świetną skuteczność i był bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów. Wyższy niż w badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie może wynikać z braku przestrzegania terapii w praktyce klinicznej, która nie jest obserwowana w badaniach klinicznych. Badanie wykazało, że dupilumab stanowi obiecującą opcję w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry. Ponadto, autorzy sugerują, że pacjenci wymagają co najmniej 16-tygodniowej terapii aby osiągnąć odpowiedź na leczenie.

9.10 Ocena jakości badań

Do oceny badań włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej dupilumabu charakteryzowały się umiarkowaną jakością (4-6/8 pkt w skali NICE). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

Tab. 87. Ocena jakości badań efektywności praktycznej w skali NICE.

Pytanie	Amario-Hita 2019	Ariens 2019	de Wijs 2019	Faiz 2019	Fagnoli 2019	Olesen 2019	Ruiz-Vilaverde 2019	Uchi da 2019	Wang 2019
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Pytanie	Amario-Hita 2019	Ariens 2019	de Wijs 2019	Faiz 2019	Fagnoli 2019	Olesen 2019	Ruiz-Vilaverde 2019	Uchi da 2019	Wang 2019
włączani kolejno?									
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	4/8	6/8	6/8	5/8	5/8	4/8	4/8	4/8	4/8

10 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa dupilumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) – dostęp 12.11.2019 r.

10.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu dupilumabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa – dostęp 12.11.2019 r.

10.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dupilumabu (EMA) – dostęp 12.11.2019 r.

10.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dupilumabu (FDA) – dostęp 12.11.2019 r.

10.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA - dostęp 12.11.2019 r.

Tab. 88. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	94	15	109
Zaburzenia serca	52	55	107
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	2	8
Zaburzenia ucha i błędnika	13	11	24
Zaburzenia endokrynologiczne	5	7	12
Zaburzenia oka	397	230	627
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	116	101	217
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	441	345	786
Zaburzenia wątroby	12	5	17
Zaburzenia układu immunologicznego	88	44	132
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	661	398	1 059
Zranienia, zatrucia i powiktłania związane z procedurami	155	295	450
Nieprawidłowe wyniki badań	138	71	209
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21	29	50
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	188	111	299
Choroby nowotworowe	80	64	144
Zaburzenia układu nerwowego	217	160	377
Ciąża, połóg i okres okotoporodowy	8	5	13
Problemy związane z produktem	8	7	15
Zaburzenia psychiczne	67	63	130
Zaburzenia nerek i układu moczowego	18	33	51
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12	10	22
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	135	134	269
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	474	352	826
Sytuacje społeczne	8	11	19
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	28	152	180
Zaburzenia naczyniowe	55	53	108
Łącznie	1 867	1 206	3 073

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 12.11.2019 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2019) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 12.11.2019 r.

Tab. 89. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	182
Zaburzenia serca	121
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	7
Zaburzenia ucha i błędnika	73
Zaburzenia endokrynologiczne	14
Zaburzenia oka	3 528
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	869
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	5 174
Zaburzenia wątroby	36
Zaburzenia układu immunologicznego	376
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 022
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 682
Nieprawidłowe wyniki badań	523
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	124
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 042
Choroby nowotworowe	143
Zaburzenia układu nerwowego	1 119
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	14
Problemy związane z produktem	180
Zaburzenia psychiczne	598
Zaburzenia nerek i układu moczowego	65
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	99
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	744
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 903
Sytuacje społeczne	49
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	221
Zaburzenia naczyniowe	264
Łącznie	27 990

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 12.11.2019 r.

11 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

12 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

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

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

Przyjęto *a priori*, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze i będą obejmować chorych niezależnie od nasilenia zmian skórnych, tj. będą obejmować pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry przyjmujący dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami.

Do dnia 7 listopada 2019 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS).

Badanie CAFE to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów do stosowania miejscowego, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po leczeniu lub z przeciwwskazaniem do stosowania cyklosporyny A (CsA), natomiast badanie CHRONOS to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z placebo przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów do stosowania miejscowego, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami. Należy tutaj wspomnieć, że część pacjentów w badaniu CHRONOS odpowiada populacji pacjentów z badania CAFE, tj. chorzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, nie tolerują takiego leczenia lub takie leczenie nie powiodło się

u tych chorych. [REDACTED]

W obydwu badaniach pacjentów randomizowano do jednego z trzech ramion: dupilumabu w dawce 300 mg raz na tydzień, dupilumabu w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie oraz ramienia placebo. W niniejszej analizie wzięto pod uwagę jedynie ramiona badań, w których pacjenci stosowali dupilumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. 300 mg raz na dwa tygodnie. Do analizy wykorzystano wyniki pochodzące z najdłuższych możliwych okresów obserwacji tj. 16 i 52 tygodnie odpowiednio w badaniu CAFE i badaniu CHRONOS. Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego (ocena Cochrane).

Ocenę skuteczności w badaniach CAFE i CHRONOS przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani. Ocenę bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy dostali leczenie, przy czym w badaniu CHRONOS 4 pacjentów w z grupy przyjmującej dupilumab raz na tydzień otrzymała mniej wstrzyknięć leku niż planowano (w ciągu trwania leczenia), dlatego wystąpienie zdarzeń niepożądanych u tych pacjentów analizowano w grupie przyjmującej dupilumab raz na dwa tygodnie (w [REDACTED] Wykorzystanie danych obejmujących [REDACTED] daje możliwość weryfikacji skuteczności leczenia dupilumabem w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu CAFE, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia - badanie CAFE 16 tygodni, badanie CHRONOS 52 tygodnie) nie przeprowadzono meta-analizy, a wyniki interpretowano niezależnie.

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

określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego, ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W obydwu włączonych do analizy badaniach klinicznych, badacze posługiwali się tymi samymi narzędziami umożliwiającymi ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych i jakości życia, co umożliwia porównanie charakterystyk początkowych danych populacji pomiędzy badaniami oraz wyników końcowych. Zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów oceniano przy pomocy skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*), skali SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*), skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), skali POEM (ang. *Patient-oriented Eczema Measure*), skali GISS (ang. *Global Individual Sign Score*), skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), powierzchni ciała zajętej przez chorobę oraz średniej dawki przyjmowanych równoległe z ocenianą interwencją miejscowych kortykosteroidów, natomiast jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), oraz kwestionariusza EQ-5D. Wyniki w zakresie jakości życia dostępne są jedynie dla populacji ITT. Należy zauważyć, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wykorzystywane w niniejszej analizie są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że oceniane punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego (są istotne klinicznie).

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku populacji ITT badania CAFE,

Analiza wyników badania CAFE (ITT), wykazała, że stosowanie dupilumabu w wnioskowanej populacji chorych związane jest z m.in.:

- Prawie 4-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CAFE, w porównaniu do placebo (OR=3,98 [95%CI: 2,25; 7,03] $p < 0,00001$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).
- Ponad 4-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia choroby w skali IGA o co najmniej 2 punkty i jednoczesnego osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w porównaniu do placebo (OR=4,17 [95%CI: 2,13; 8,13] $p < 0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,38] $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).
- Ponad 5-krotnie większą szansą zmniejszenia świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo (OR=5,06 [95%CI: 2,48; 10,33] $p < 0,00001$; RD=0,31 [95%CI: 0,19; 0,44] $p < 0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]).
- poprawą jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI o średnio 5 punktów w porównaniu z placebo (MD=-5,00 [95%CI: -6,32; -3,68] $p < 0,00001$);
 - mając na uwadze minimalną klinicznie istotną różnicę na poziomie 4 punktów, obserwowana redukcja na poziomie 5 pkt. oprócz istotności

statystycznej wskazuje na istotną klinicznie poprawę jakości życia chorych leczonych dupilumabem;

- ponadto, wykazano prawie 9-krotnie większą szansę poprawy jakości życia o 4 pkt. (minimalna istotna klinicznie zmiana) w skali DLQI u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu do placebo (OR=8,94 [95%CI: 4,32; 18,50] $p<0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,31; 0,55] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- poprawą zmiany oceny lęku i depresji w skali HADS o średnio 3,8 punktu w porównaniu z placebo (MD=-3,80 [95%CI: -5,32; -2,28] $p<0,00001$);
 - ponadto, pacjenci nie odczuwający objawów lęku i depresji stanowili 62,5% pacjentów w grupie przyjmującej dupilumab oraz 36,7% w grupie otrzymującej placebo, co oznacza prawie 3-krotnie większą szansę nie odczuwania objawów lęku i depresji w grupie leczonej dupilumabem w porównaniu do placebo (OR=2,88 [95%CI: 1,35; 6,12] $p=0,006$; RD=0,26 [95%CI: 0,08; 0,43] $p=0,004$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 13]).
- Pacjenci nieodczuwający bólu i dyskomfortu stanowili 70,1% pacjentów w grupie dupilumabu oraz 37,0% w grupie placebo, co oznacza prawie 4-krotnie większą szansę nieodczuwania bólu i dyskomfortu wg domeny 4 kwestionariusza EQ-5D (OR=3,98 [95%CI: 2,26; 7,04] $p<0,0001$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p<0,0001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tab. 90. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.

	EASI-75, OR [95%CI]	IGA=0/1 oraz ≥ 2 punktowy spadek, OR [95%CI]	Redukcja nasilenia świądu wg NRS o ≥ 4 punkty, OR [95%CI]
CAFE (ITT)	3,98 [2,25; 7,03]	4,17 [2,13; 8,13]	5,06 [2,48; 10,33]

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

W analizowanych badaniach pacjenci z grupy placebo mieli względnie wysoką skuteczność leczenia, co może być spowodowane nadzorowanym w badaniach dobrym przestrzeganiem zaleceń lekarskich odnośnie stosowania miejscowych kortykosteroidów w tej grupie chorych, co może zmaksymalizować ich efekty. W praktyce klinicznej, można się spodziewać, że stosowanie się do zaleceń dotyczących miejscowych kortykosteroidów będzie przestrzegane w mniejszym stopniu niż ma to miejsce w badaniu klinicznym, natomiast, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, pacjenci stosujący dupilumab w ramach proponowanego

programu lekowego będą w wysokim stopniu przestrzegać zaleceń. Dlatego też, wysoka skuteczność w ramieniu placebo zaobserwowana w badaniu klinicznym stanowi podejście konserwatywne. Dodatkowo, należy zauważyć, że w badaniu CAFE (populacja ITT) jedynie 4 pacjentów (3,7%) w ramieniu dupilumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie wymagało co najmniej jednego przyjęcia leków ratunkowych, natomiast w ramieniu placebo liczba ta wynosiła 19 pacjentów (17,6%) (CAFE), co również świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej technologii.

Analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach z populacji ITT badania CAFE [REDACTED]

[REDACTED] co pozwala dobrze określić profil bezpieczeństwa dupilumabu. Również w tym przypadku, ze względu na różne horyzonty czasowe badań, nie dokonano meta-analizy wyników.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji ITT badania CAFE wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek pojawiających się w trakcie leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie częstości ich występowania lub wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie placebo.

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że podobne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa do przedstawionych powyżej, osiągnięto również w przypadku drugiej ocenianej w ramach badań CAFE oraz CHRONOS dawki dupilumabu tj. 300 mg raz na tydzień.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dupilumabu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.

Długofalowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu zostały potwierdzone w otwartej przedłużonej fazie badania (ang. *open-label extension*, OLE), w której uczestniczą dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, biorący udział w poprzednich badaniach dupilumabu faz 1-3 w tym wskazaniu (badanie Thaci 2019). Badanie to wykazało postępującą poprawę wyników zdrowotnych do 24 tygodnia leczenia, a efekty te utrzymywały się do 148 tygodnia leczenia (najdłuższy dostępny okres obserwacji). Ponadto w opisywanym badaniu wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa dupilumabu w analizowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej, specyficznej populacji chorych. W tym przypadku również rozszerzono kryteria włączenia. Ostatecznie do przeglądu badań wtórnych włączono 7 publikacji (w tym jedno opracowanie oceniające raport HTA), w których oceniano dupilumab przyjmowany w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w populacji dorosłych chorych z

umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Do badań efektywności praktycznej włączono 9 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowym leczeniem w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Brak dedykowanych badań wtórnych oraz efektywności praktycznej przeprowadzonych we wnioskowanej populacji, podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, może wynikać ze specyficznego zawężenia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego. Jednakże należy jeszcze raz podkreślić, że takie zawężenie populacji chorych ma na celu udostępnienie dupilumabu pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogliby odnieść największą korzyść z jego stosowania przy jednocześnie ograniczonych możliwościach finansowych płatnika.

Zidentyfikowane badania wtórne przemawiają za skutecznością dupilumabu w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS w porównaniu z placebo, zwłaszcza w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami. Ponadto, autorzy zidentyfikowanych publikacji zwracają uwagę na dobry profil bezpieczeństwa leku.

W zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną dupilumab był lekiem wykazującym skuteczność podobną do tej zaprezentowanej w randomizowanych badaniach klinicznych, co potwierdza jego skuteczność w warunkach codziennej praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki jednoznacznie wskazują na przewagę dupilumabu nad placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem. Dodatkowo, należy wspomnieć, że w ostatnim czasie dupilumab uzyskał również rejestrację we wskazaniu leczenia umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 12 - 17 lat, co dodatkowo potwierdza jego wartość w leczeniu tej choroby.

Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Z uwagi na brak finansowania substancji stosowanych w powszechnej praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry,

dupilumab może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych. Warto także podkreślić, iż dupilumab jest wskazany w najnowszych wytycznych europejskich (Wollenberg 2018b) jako terapia zalecana dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest nie wystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane oraz w najnowszych polskich wytycznych (Nowicki 2019b) jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne m. in. od NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*) czy G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w szerszym wskazaniu, tj. umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, kwalifikujących się do leczenia systemowego lub po niepowodzeniu takich terapii.

13 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które dupilumab mógłby zastąpić w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Do dnia 7 listopada 2019 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS).

Badanie CAFE to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów do stosowania miejscowego, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po leczeniu lub z przeciwwskazaniem do stosowania cyklosporyny A (CsA), natomiast badanie CHRONOS to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z placebo przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów do stosowania miejscowego, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza skuteczności dupilumabu (w kojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami) w porównaniu z leczeniem standardowym (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego) na podstawie wyników populacji ITT badania CAFE wykazała:

- zmiany nasilenia choroby oraz jej objawów:
 - skala EASI:
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z 75% lub większą poprawą nasilenia choroby w skali EASI (EASI-75) w stosunku do wartości początkowych na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=3,98 [95%CI: 2,25; 7,03] $p<0,00001$; RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]);
 - istotną statystycznie różnicę w wyniku EASI-50 na korzyść dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=7,38 [95%CI: 3,84; 14,19] $p<0,00001$; RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,53] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - istotną statystycznie różnicę w wyniku EASI-90 na korzyść dupilumabu w porównaniu do placebo (OR=6,17 [95%CI: 3,09; 12,35] $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,22; 0,45] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-33,20% [95%CI: -40,62; -25,78] $p<0,00001$);
 - skala SCORAD:
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie średniej zmiany nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (MD=-32,90% [95%CI: -39,88; -25,92] $p<0,00001$);
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów ze SCORAD-50 na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,63 [95%CI: 3,13;10,15] $p<0,00001$; RD=0,40 [95%CI: 0,28;0,53] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2;4]);
 - skala IGA:
 - istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 oraz co najmniej 2-punktową poprawą nasilenia choroby w skali IGA w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=4,17 [95%CI: 2,13; 8,13] $p<0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,38] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]);
 - skala POEM:
 - istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu w zakresie poprawy nasilenia choroby skali POEM w porównaniu z placebo (MD=-7,60 [95%CI: -9,28; -5,92] $p<0,00001$);
 - istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z 4-punktową lub większą poprawą nasilenia choroby w skali POEM w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo. (OR=7,21 [95%CI: 3,78; 13,75] $p<0,00001$; RD=0,42 [95%CI: 0,30; 0,54] $p<0,00001$; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - Skala GISS:
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy nasilenia choroby skali GISS w porównaniu z placebo (MD=-26,20% [95%CI: -33,70; -18,70] $p<0,00001$);

- Skala NRS:
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego skalą NRS po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (MD=-28,50% [95%CI: -37,55; -19,45] p<0,00001);
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu mierzonego skalą NRS po 2 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (MD=-7,20% [95%CI: -13,43; -0,97] p=0,02);
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z co najmniej 4 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,06 [95%CI: 2,48; 10,33] p<0,00001; RD=0,31 [95%CI: 0,19; 0,44] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6]);
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z co najmniej 4 punktową poprawą w stosunku do wartości początkowych w skali NRS na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=5,41 [95%CI: 2,86; 10,26] p<0,00001; RD=0,37 [95%CI: 0,25; 0,50] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi:
 - istotnie statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmiany powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w porównaniu z placebo (MD=-19,60% [95%CI: -24,48; -14,72] p<0,00001);
- Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia:
 - przyjmowanie istotnie statystycznie mniejszej ilości TCS podczas trwania leczenia w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (MD=-10,10 [95%CI: -14,24; -5,96] p<0,00001).
- Jakość życia:
 - kwestionariusz DLQI:
 - istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w porównaniu z placebo (MD=-5,00 [95%CI: -6,32; -3,68] p<0,00001);
 - istotny statystycznie większy odsetek pacjentów z istotną klinicznie 4-punktową lub większą poprawą w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=8,94 [95%CI: 4,32; 18,50] p<0,00001; RD=0,43 [95%CI: 0,31; 0,55] p<0,00001; NNT_{16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - skala HADS:
 - istotną statystycznie większą skuteczność dupilumabu w zakresie zmiany wyników w skali HADS w porównaniu z placebo (MD=-3,80 [95%CI: -5,32; -2,28] p<0,00001);
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z HADS-A oraz HADS-D mniejszym niż 8 na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo (OR=2,88 [95%CI: 1,35; 6,12] p=0,006; RD=0,26 [95%CI: 0,08; 0,43] p=0,004; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 13]);
 - kwestionariusz EQ-5D:
 - istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, którzy nie odczuwali bólu i dyskomfortu (w skali EQ-5D) na korzyść dupilumabu

w porównaniu z placebo (OR=3,98 [95%CI: 2,26; 7,04] $p<0,0001$;
RD=0,33 [95%CI: 0,20; 0,46] $p<0,0001$; NNT_{16 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

14 Wnioski

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry [REDACTED]

[REDACTED] W analizie komparatorem dla dupilumabu jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego). Wybór komparatora wynika z praktyki klinicznej leczenia atopowego zapalenia skóry w Polsce.

Analiza została oparta na odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego 2 międzynarodowych, wieloośrodkowych (w tym ośrodki z Polski), podwójnie zaślepionych randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości oceniających stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (badania CAFE i CHRONOS). Leczenie stosowane w ramach terapii standardowej w zidentyfikowanych badaniach klinicznych odpowiada aktualnej praktyce klinicznej w Polsce.

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku populacji ITT badania CAFE,

Analiza wyników badania CAFE (ITT), wykazała, że stosowanie dupilumabu w wnioskowanej populacji chorych związane jest z m.in.:

- **Prawie 4-krotnie większą szansą zmniejszenia o co najmniej 75% nasilenia choroby w skali EASI, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CAFE, w porównaniu do placebo;**
- **Ponad 4-krotnie większą szansą zmniejszenia nasilenia choroby w skali IGA o co najmniej 2 punkty i jednoczesnego osiągnięcia wyniku równego 0 lub 1 w porównaniu do placebo;**
- **Ponad 5-krotnie większą szansą zmniejszenia świądu mierzonego skalą NRS o co najmniej 4 punkty w porównaniu do placebo;**

Analiza jakości życia w populacji ITT badania CAFE wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść dupilumabu w zakresie:

- **istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI o średnio 5 punktów w porównaniu z placebo;**

- wykazano prawie 9-krotnie większą szansę poprawy jakości życia o 4 pkt. (minimalna istotna klinicznie zmiana) w skali DLQI u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu do placebo;
- poprawy zmiany oceny lęku i depresji w skali HADS o średnio 3,8 punktu w porównaniu z placebo;
- wykazano 3-krotnie większą szansę nie odczuwania objawów lęku i depresji w grupie leczonej dupilumabem w porównaniu do placebo;
- wykazano prawie 4-krotnie większą szansę nieodczuwania bólu i dyskomfortu wg domeny 4 kwestionariusza EQ-5D w ramieniu dupilumabu w porównaniu do placebo.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

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

Wyniki leczenia dupilumabem w dawce 300 mg/tydz. pochodzące z przedłużonej fazy badań od 1 do 3 fazy (Thaci 2019) wskazują na długoterminowe (do 3 lat) utrzymywanie się efektu terapeutycznego. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, odnalezione badania wtórne oraz badania efektywności praktycznej, choć przeprowadzone w populacjach szerszych niż wnioskowane, świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie omawianej interwencji oraz wskazują na niezaspokojoną potrzebę pacjentów.

Brak dedykowanych badań przeprowadzonych we wnioskowanej populacji chorych wynika z specyficznego, wąskiego wskazania, jednak **zawężenie docelowej populacji chorych ma na celu udostępnienie dupilumabu pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogliby odnieść największą korzyść z jego stosowania.**

Powyższe wyniki jednoznacznie wykazują, że stosowanie dupilumabu związane jest z istotną statystycznie redukcją objawów przedmiotowych takich jak rozległość i nasilenie stanu zapalnego, oraz podmiotowych, takich jak nasilenie świądu, przy jednoczesnej dobrej tolerancji leku. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] **dupilumab może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.** Warto także podkreślić, iż dupilumab jest wskazany w najnowszych wytycznych europejskich (Wollenberg 2018b) jako terapia zalecana dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest nie wystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane. Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne m.in. od NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*) czy G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w szerszym wskazaniu, tj. umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, kwalifikujących się do leczenia systemowego lub po niepowodzeniu takich terapii. **Uznanie dupilumabu jako opcji leczenia AZS w wytycznych połączonych towarzystw naukowych polskich (PTD / PTA / PTP / PTMR 2019, Nowicki 2019b) oraz europejskich (EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS, Wollenberg 2018b), a także pozytywne rekomendacje refundacyjne m.in. NICE, są dodatkowymi przesłankami potwierdzającymi dużą wartość kliniczną leku w obszarze terapeutycznym, w którym nie było do pory dedykowanej terapii.**

15 Aneks

15.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 91. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

15.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

15.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 92. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

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

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

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

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

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

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

Ocena ogólna przeglądu:

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

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

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

15.4 Spis badań włączonych

Tab. 93. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	CAFE*	<p>Publikacja pełnotekstowa:</p> <p>de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C.H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)*, <i>British Journal of Dermatology</i>, 2018, 178, pp 1083-1101.</p> <p>Abstrakt:</p> <p>de Bruin-Weller, M., A. Gadkari, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in atopic dermatitis patients inadequately controlled, intolerant, or inadvisable for cyclosporine-a. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i>, 2017, 119(5): S94-S95.</p> <p>de Bruin-Weller, M., D. Thaci, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult Patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to cyclosporine a, or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE), <i>JDDG - Journal of the German Society of Dermatology</i>, 2018, 16 :14.</p>
2	CHRONOS*	<p>Publikacja pełnotekstowa:</p> <p>Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i>, 2017, 389 (10086): 2287-2303.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>Blauvelt, A., M. Gooderham, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial (CHRONOS), <i>Australasian Journal of Dermatology</i>, 2017, 58: 55.</p> <p>Blauvelt A, Gooderham M, Griffiths C.E.M, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids for up to 1 year in moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled phase III trial (CHRONOS), <i>British Association of Dermatologists</i>, 2017, 177 (Suppl. 1), pp 9-14.</p> <p>Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year randomized, placebo controlled phase 3 trial (CHRONOS), <i>Internal Medicine Journal</i>, 2017, 47 (Suppl. 5): 5-33.</p> <p>de Bruine-Weller M.S, Bieber T, Kawashima T, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adult patients with atopic dermatitis and a history of inadequate response, intolerance or contraindication to cyclosporine: subgroup analysis from a 1-year trial, <i>European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>, 2017, 72, S103.</p> <p>de Bruine-Weller M, Blauvelt A, Simpson E, et al. Analysis of the long-term consistency of clinical response with dupilumab plus concomitant topical corticosteroids, <i>British Journal of Dermatology</i>, 2018, 179, pp e5-e59.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne, raporty HTA		
1	NICE 2018	Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048], Committee Papers; https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers
2	CADTH 2018	Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi-Aventis Canada Inc.): Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). Ottawa ON, 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0533_Dupixent_CL_Report.pdf
3	Ou 2018	Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis, <i>International Immunopharmacology</i> 54, 2018, 303-310.
4	Seger 2019	Seger E.W, Wechter T, Strowd L, Feldman S.R. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019, 80 (2): 411-416.
5	Snast 2018	Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Lesham Y.A. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Am J Clin Dermatol</i> , 2018, 19: 145-165.
6	Wang 2018	Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, Xu L-R, Mao H, Luo F-M. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, <i>J Dermatol Sci.</i> , 2018, 90 (2): 190-198.
7	Xu 2017	Xu X, Zheng Y, Zhang Y, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults, <i>Oncotarget</i> , 2017, Vol. 8, (No. 65), pp: 108480-108491.
Badania efektywności praktycznej		
1	Amario-Hita 2019	Armario-Hita, J. C., J. Pereyra-Rodriguez, et al. Treatment of moderate-to-severe Atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice. A multicentre, retrospective case series. <i>Br J Dermatol.</i> , 2019, 181 (5): 1072-1074.
2	Ariens 2019	Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. <i>Allergy.</i> 2019 Oct 8. doi: 10.1111/all.14080. [Epub ahead of print]
3	de Wijs 2019	de Wijs, L. E. M., A. L. Bosma, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data, <i>Br J Dermatol.</i> , 2019, May 30. doi: 10.1111/bjd.18179. [Epub ahead of print]
4	Faiz 2019	Faiz, S., J. Giovannelli, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2019, 81(1): 143-151.
5	Fargnoli 2019	Fargnoli, M. C., M. Esposito, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>J Dermatolog Treat</i> , 2019, 1-7.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
6	Olesen 2019	Olesen, C. M., J. G. Holm, et al. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 2019 Apr 8. doi: 10.1111/jdv.15609. [Epub ahead of print]
7	Ruiz-Villaverde 2019	Ruiz-Villaverde, R., J. Dominguez-Cruz, et al. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. <i>Dermatol Ther</i> , 2019 Apr 13:e12931. doi: 10.1111/dth.12931. [Epub ahead of print]
8	Uchida 2019	Uchida, H., M. Kamata, et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: A single-centre retrospective study. <i>Br J Dermatol.</i> , 2019 May 25. doi: 10.1111/bjd.18163. [Epub ahead of print]
9	Wang 2019	Wang, C., C. N. Kraus, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. <i>Int J Dermatol.</i> , 2019 Jul 8. doi: 10.1111/ijd.14573. [Epub ahead of print]

15.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 94. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	Simpson E.L, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis, <i>N Engl J Med</i> , 2016 375, 24: 2335 - 2348.	Niewłaściwa interwencja (dupilumab monoterapii) w
2	Beck L.A, Thaci D, Hamilton J.D, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis, <i>N Engl J Med</i> , 2014, 371, 2: 130 - 139.	Dawkowanie niezgodne z ChPL
3	Thaci D, Simpson E.L, Beck L.A, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial, <i>Lancet</i> , 2016, 387, 10013, P40-52. Simpson, E. L., T. Bieber, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 2016, 74(3): 491-498. Simpson, E. L., A. Gadkari, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 2016, 75(3): 506-515.	Niewłaściwa interwencja (dupilumab monoterapii) w
Badania wtórne		
1	Fleming, P. and A. M. Drucker. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials." <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2018, 78(1): 62-69 e61.	Brak cech przeglądu systematycznego
2	Gooderham M, Lynde C.W, Papp K, et al. Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis, <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> 2017, Vol. 21(1) 31-39.	Brak cech przeglądu systematycznego
3	Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, Li W, Yao X. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials, <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2017, 140 (3): 888-891.	Dawkowanie niezgodne z ChPL
Badania efektywności praktycznej		
1	Ariens L.M, Bakker D.S, Schuttelaar M.L, et al. First experience of dupilumab in atopic dermatitis patients treated in daily practice: 16-week evaluation of clinical effectiveness and serum biomarkers, <i>Experimental Dermatology</i> , 2018, 27: 35.	Abstraktu konferencyjny, dostępne są wyniki nowsze (włączone do przeglądu)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Bersuch, E., K. Bänziger, et al. Real-world experience in the treatment of severe atopic dermatitis with dupilumab in Zurich, Switzerland, <i>Swiss Medical Weekly</i> , 2018, 148: 375.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, liczebność populacji mniejsza niż 20 pacjentów
3	Casas Hidalgo, I., A. Rodríguez Delgado, et al. Quality of life of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis undergoing outpatient treatment with dupilumab, <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> , 2019, 26: A85.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, liczebność populacji mniejsza niż 20 pacjentów
4	Gardette, E., S. Ramyeed, et al. Real-world experience of dupilumab for the treatment of severe recalcitrant atopic dermatitis in a tertiary centre. <i>British Journal of Dermatology</i> , 2019, 181: 11-12	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego
5	Lans, A., J. Van Der Schaft, et al. Treatment satisfaction in patients receiving dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2019, 74: 82.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego
6	Lee, N., N. Chipkatti, et al. A Retrospective Review of Dupilumab for Hand Dermatitis. <i>Dermatology</i> , 2019, 235(3): 187-188.	Brak oddzielnie raportowanych wyników dla populacji chorych na atopowe zapalenie skóry
7	Napolitano, M., G. Fabbrocini, et al. Effectiveness of Dupilumab for the Treatment of Generalized Prurigo Nodularis Clinical Phenotype of Adult Atopic Dermatitis, <i>Dermatitis</i> . 2019 Sep 11. doi: 10.1097/DER.0000000000000517. [Epub ahead of print]	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego
8	O'Driscoll, D., E. Corden, et al. Evaluation of initial experience of treatment with dupilumab for patients with severe eczema in a tertiary eczema clinic. <i>British Journal of Dermatology</i> , 2019, 181: 67.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego
9	Quint, T., C. Bangert. Dupilumab as treatment for severe recalcitrant atopic dermatitis-real life experience in an Austrian cohort, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2019, 74: 536.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego
10	Ruiz-Villaverde, R., J. Dominguez-Cruz, et al. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice - A retrospective multicentric study. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 2019, 33(1): e21-e22.	Abstrakt konferencyjny, dostępne są wyniki nowsze (włączone do przeglądu)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Tauber M, Apoil P.A, Richet C, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestation in patients treated for atopic dermatitis in real life practice, Br J Dermatol 180(6): 1551-1552.	Liczebność populacji mniejsza niż 20 pacjentów
12	Thijs J, Bakker D, Drylewicz J, et al. A combination of serum biomarkers TARC, IL- 22, and sIL- 2R accurately predicts disease severity in atopic dermatitis patients treated with cyclosporin A or dupilumab, Experimental Dermatology, 2018, 27: 36.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, brak opublikowanych wyników
13	Treister A.D, Kraff-Cooper C, Lio P.A. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis, JAMA Dermatol., 2018, 154 (10): 1208-1211.	Opis serii przypadków
14	Zhu, G. A., J. K. Chen, et al. 535 New regional dermatoses during dupilumab therapy for atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology, 2019, 139(5): 592.	Badanie dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego

15.6 Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniach włączonych do analizy

15.6.1 DLQI

Kwestionariusz *Dermatology Life Quality Index* służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3-bardzo często). Wskaźnik DLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia. Wynik DLQI można przedstawiać jako sumę uzyskanych punktów lub jako procent, jaki stanowi suma uzyskanych punktów w stosunku do wartości maksymalnej (30) (Finlay 1994).

15.6.2 HADS

Kwestionariusz *The Hospital Anxiety and Depression Scale* służy do oceny jakości życia poprzez określenie zaburzeń nastroju ze szczególnym odróżnieniem pojęcia lęku i depresji. Wyróżnia się subskalę lęku/niepokoju oraz subskalę depresji, przy czym każdą z nich ocenia się niezależnie. Skala HADS składa się z czternastu pytań, siedmiu dotyczących lęku/niepokoju oraz siedmiu dotyczących depresji. Każda pozycja (pytanie) jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), a więc wyniki dla każdej subskali waha się od 0 do 21. Większy wynik punktowy odzwierciedla większe prawdopodobieństwo obecności zaburzeń nastroju (lęku lub depresji), a więc gorszą jakość życia. Wynik od 0 do 7 można uznać jako prawidłowy (Zigmond 1983).

15.6.3 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu - wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia) (Bernert 2009). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 - zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

15.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 95. Krytyczna ocena badania CAFE.

CAFE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	73 ośrodki w: Austrii, Belgii, Niemczech, Irlandii, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i na Słowacji.	dorośli ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem, po niepowodzeniu/nietolerancji lub z przeciwwskazaniem do stosowania cyklosporyny A (16 tygodni, 28 tygodni - ocena bezpieczeństwa)	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab, raz na tydzień + mGKS, N=110, Dupilumab, raz na dwa tygodnie + mGKS, N=107, Placebo + mGKS, N=108. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w skali EASI (EASI-75) - pierwszorzędowy punkt końcowy; odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*; odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*; średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (SCORAD-50); odsetek pacjentów z IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych, średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; odsetek pacjentów z ≥ 4-punktową redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4)*; 	AOTMIT: IIA, JADAD: 5

CAFE					
				<ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4); • odsetek pacjentów z ≥ 3-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3); • Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi; • Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów podczas leczenia. • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4)*; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*; • odsetek pacjentów nieodczuwających bólu i dyskomfortu wg kwestionariusza EQ-5D*; • zdarzenia niepożądane. 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18, 			<ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu, 		

CAFE	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry ze wskazaniami do leczenia silnymi kortykosteroidami (TCS) do stosowania miejscowego, udokumentowana, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS, pacjenci po leczeniu cyklosporyną A (CsA), bez wskazań do kontynuowania leczenia ze względu na: nietolerancję lub niedopuszczalną toksyczność CsA, niewystarczającą odpowiedź na CsA, leczenie wymagające zastosowania dawki CsA > 5 mg/kg/dzień lub czas trwania leczenia powyżej 1 roku, pacjenci, u których nie zastosowano leczenia cyklosporyną A, bez wskazania do leczenia CsA ze względu na: przeciwwskazania medyczne, stosowanie innych leków współdziałających, zwiększoną wrażliwość na uszkodzenie nerek i/lub uszkodzenie wątroby, zwiększone ryzyko poważnych infekcji, nadwrażliwość na substancję czynną CsA lub substancje pomocnicze, pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych: EASI (Eczema Area Severity Index) ≥ 20, IGA (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 (w skali 0-4 IGA), zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany chorobowe wywołane atopowym zapaleniem skóry, 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie badanym lekiem w ciągu 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (jeśli są znane), w zależności od tego, który był dłuższy, przed badaniem przesiewowym, nadwrażliwość i/lub nietolerancja kortykosteroidów lub jakichkolwiek innych składników zawartych w TCS zastosowanym w badaniu, systematyczne leczenie CsA lub kortykosteroidami lub fototerapia w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub leczenie azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX), mykofenolanem mofetylu (MMF) lub kinazą janusową (JAK) w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym, leczenie za pomocą środków biologicznych w następujący sposób: wszelkimi środkami niszczącymi komórki, w tym, ale nie wyłącznie, rytuksymab: w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym lub do momentu, gdy liczba limfocytów wróci do normy, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, innymi lekami biologicznymi: w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, regularne korzystanie (więcej niż 2 razy w tygodniu) z solarium w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi, przeciw pasożytniczymi, przeciwgrzybiczymi lekami przeciw pierwotniakom w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym, lub powierzchowne zakażenie skóry w ciągu 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym, wcześniejsza immunosupresji, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. gruźlica (TB), histoplazmoza, listerioza, kokcydiodiomikoza, pneumokostoza, aspergiloza) pomimo rozwiązania problemu zakażenia, lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałe zakażenia, zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych, pozytywny wynik testu na wykrycie antygenu powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV), wystąpienie jednego z następujących kryteriów gruźlicy (TB): pozytywny wynik skórnego testu tuberkulinowego podczas badania przesiewowego, pozytywny wynik testu QuantiFERON®-TB lub T-Spot (testu immunologicznego służącego do wykrywania bakterii wywołujących gruźlicę) podczas badania przesiewowego,

CAFE	
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie stabilnej dawki emolientu (środka nawilżającego skórę) dwa razy dziennie przez co najmniej 7 kolejnych dni bezpośrednio przed badaniem początkowym. 	<ul style="list-style-type: none"> • prześwietlenie klatki piersiowej (widok tylny i boczny) wykonane podczas lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z wynikami zgodnymi z wcześniejszym zakażeniem TB.
Komentarz:	
-	

- * Punkty końcowe oceniane w analizie *post-hoc*.

Tab. 96. Krytyczna ocena badania CHRONOS.

CHRONOS					
Metoda badania	Liczba lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Intwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepione, kontrolowane, badanie kliniczne z randomizacją	161 ośrodków w: Australii, Kanadzie, Czechach, Japonii, Holandii, Nowej Zelandii, Polsce, Południowej Korei, Rumunii, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych,	dorośli ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry po niepowodzeniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami (52 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab, raz na tydzień + mGKS, N=319, • Dupilumab, raz na dwa tygodnie + mGKS, N=106, • Placebo +mGKS, N=315 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z wynikiem IGA=0 lub IGA=1 i ≥ 2-punktową redukcją w skali IGA w stosunku do wartości początkowych - pierwszorzędowy punkt końcowy, • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-75) - pierwszorzędowy punkt końcowy, • w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-50)*; • odsetek pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (EASI-90)*; • odsetek pacjentów z co najmniej 2-punktową redukcją w skali IGA*; • średnia procentowa zmiana w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych; 	AOTMIT: IIA, JADAD: 5

CHRONOS					
	Włoszech i na Węgrzech.			<ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana w skali POEM w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w skali POEM (wśród pacjentów z początkowym wynikiem POEM ≥ 4)*; • średnia procentowa zmiana w skali GISS w stosunku do wartości początkowych; • średnia procentowa zmiana w skali NRS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 4); • odsetek pacjentów z ≥ 3-punktowa redukcją w skali NRS (wśród pacjentów z początkowym wynikiem NRS ≥ 3); • Powierzchnia ciała pokryta zmianami chorobowymi; • średnia zmiana w wyniku kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów z ≥ 4-punktowa redukcją w wyniku kwestionariusza DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI ≥ 4)*; • średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów osiągających jednocześnie wyniki domen lęku (HADS-A) oraz depresji (HADS-D) mniejsze niż 8 punktów*; • odsetek dni, w których nie aplikowano środków/leków do stosowania miejscowego; 	

CHRONOS				
				<ul style="list-style-type: none"> • częstość zaostrzenia objawów atopowego zapalenia skóry wymagające zwiększania/intensyfikacji leczenia; • zdarzenia niepożądane.
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18, • pacjenci z atopowym zapaleniem skóry, zdiagnozowani 3 lub więcej lat przed badaniem przesiewowym, • udokumentowane, niewystarczająca odpowiedź na leczenie TCS (z lub bez odpowiednich inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo w razie potrzeby) i/lub systematyczne leczenie w ciągu 6 miesięcy, • pacjenci z określonymi wynikami badań przesiewowych i badań początkowych: • EASI (Eczema Area Severity Index) ≥ 16, • IGA (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 (w skali 0-4 IGA). 			<ul style="list-style-type: none"> • udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu, • ważne działania niepożądane leków stosowanych miejscowo (np. nietolerancja na leczenie, nadwrażliwość, znaczna atrofia skóry, skutki ogólnoustrojowe) zgodnie z oceną badacza lub lekarza, • stosowanie któregokolwiek z poniższych zabiegów w ciągu 4 tygodni przed badaniem początkowym, lub jakiegokolwiek warunek, który, według badacza, wymagałby prawdopodobnie takiego leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni badania: • leki immunosupresyjne/ immunomodulujące (np. sterydy ogólnoustrojowe, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, kinaza janusowa, interferon gamma (IFN-γ), azatiopryna, metotreksat, itp.) • fototerapia • szczepienie w ciągu 12 tygodni przed badaniem początkowym, • zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub pozytywna serologia HIV podczas badań przesiewowych, • pozytywny wynik testu na wykrycie antygenu powierzchniowego (HBsAg), przeciwciała rdzeniowego (HBcAb) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV), • ostre zakażenie wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed badaniem początkowym, • wcześniejsza immunosupresja, • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planując ciążę lub karmienie piersią podczas badania. 	
Komentarz:				
-				

15.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 97. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 0	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w wnioskowanej, specyficznej populacji chorych, dlatego rozszerzono kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w wnioskowanej, specyficznej populacji chorych, dlatego rozszerzono kryteria włączenia
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 4.2.1	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii leczniczych, porównanie przeprowadzono z placebo.

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.1, 4.2, 15.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1, 4.2, 15.5	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4.1	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).	19
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	42
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CAFE (OR).	64
Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CAFE (RD).	64
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CHRONOS (OR).	65
Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CHRONOS (RD).	65
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).	71
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).	71
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).	72
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).	72
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (OR).	73
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (RD).	73
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CAFE w populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych (MD).	73
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (OR).	74
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (RD).	74
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych (MD).	75
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych (OR).	76

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych (RD).	76
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (MD).	77
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych (OR).	78
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku od wartości początkowych (RD).	78
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych (MD).	79
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych (MD).	79
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych (MD).	80
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	81
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).	81
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (OR).	82
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych (RD).	82
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w stosunku do wartości początkowych (MD).	83
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów (MD).	83
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI (MD).	84
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych (OR).	85
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych (RD).	85

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w skali HADS w stosunku do wartości początkowych (MD)..... 86

Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji) (OR). 87

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji) (RD). 87

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D (OR). 87

Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D (RD). 88

..... 90

..... 90

..... 91

..... 91

..... 92

..... 92

..... 93

..... 94

..... 94

..... 95

[Redacted]	95
[Redacted]	96
[Redacted]	98
[Redacted]	98
[Redacted]	99
[Redacted]	99
[Redacted]	100
[Redacted]	101
[Redacted]	101
[Redacted]	102
[Redacted]	102






Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR). 107

Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)..... 107

[Redacted]	108
[Redacted]	109

Rys. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (OR)..... 109

Rys. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (RD).	110
Rys. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania (OR).	110
Rys. 67. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania (RD).	110
Rys. 68. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).	111
Rys. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).	111
Rys. 70. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na MedDRA, część 1 (OR).....	115
[REDACTED]	116
Rys. 72. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA, część 1 (RD).	117
[REDACTED]	118
[REDACTED]	125
[REDACTED]	125
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134
[REDACTED]	135

Rys. 86. Średnia wartość skali EASI w czasie w badaniu Thaci 2019.	141
Rys. 87. Średnia wartość skali NRS w czasie w badaniu Thaci 2019.	141
Rys. 88. Średnia wartość skali POEM w czasie w badaniu Thaci 2019.	141
Rys. 89. Odsetek pacjentów z co najmniej 5-punktowym zmniejszeniem wyniku DLQI (wśród pacjentów z początkowym wynikiem DLQI wynoszącym co najmniej 5) w badaniu Thaci 2019.	142
	144
	145
	145
	146
	146
Rys. 95. Charakterystyka badań skuteczności praktycznej włączonych do opracowania. .	149
Rys. 96. Wyniki SCORAD w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.	166
Rys. 97. Wyniki DLQI w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.	166

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.	11
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	16
Tab. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.	18
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2019 r.	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2019 r.	25
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 07.11.2019 r.	25
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 07.11.2019 r.	26
Tab. 8. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem przedstawione w opracowaniu NICE 2018.	30
Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	38
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	46
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	47
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	48
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	48
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	50
Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniu CAFE (populacja ITT oraz [redacted])	55
Tab. 16. Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną.	60
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	61
Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach CAFE oraz CHRONOS.	64
Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.11.2019 r.	65
Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.11.2019 r.	65
Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w zakresie nasilenia choroby oraz objawów w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.	69
Tab. 22. Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu CAFE (populacja ITT): dupilumab vs placebo.	70

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-75-75% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.	71
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.	72
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. EASI-90-90% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.	72
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CAFE w populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali EASI w stosunku do wartości początkowych.	73
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. SCORAD-50-50% lub większa poprawa nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych.	74
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD w stosunku do wartości początkowych.	75
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. IGA=0/1 oraz 2-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali IGA w stosunku do wartości początkowych.	76
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych.	77
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia choroby w skali POEM w stosunku do wartości początkowych.	77
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana nasilenia choroby w skali GISS w stosunku do wartości początkowych.	78
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 16 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.	79
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS po 2 tygodniach leczenia w stosunku do wartości początkowych.	80
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	81
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 3-punktowa lub większa poprawa nasilenia świądu w skali NRS w stosunku do wartości początkowych.	82
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia procentowa zmiana powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi w stosunku do wartości początkowych.	83
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia tygodniowa dawka miejscowych kortykosteroidów.	83
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana w kwestionariuszu DLQI w stosunku do wartości początkowych.	84

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. 4-punktowa lub większa poprawa jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w stosunku do wartości początkowych. 85

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Średnia zmiana oceny lęku i depresji w skali HADS w stosunku do wartości początkowych. 86

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów z HADS-A i HADS-D mniejsze od 8 (brak objawów lęku i depresji). 86

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CAFE dla populacji ITT: dupilumab vs placebo. Odsetek pacjentów nieodczuwający bólu i dyskomfortu według 4 domeny skali EQ-5D. ... 87

.....	88
.....	89
.....	90
.....	91
.....	92
.....	93
.....	94
.....	95
.....	96
.....	97
.....	98
.....	99

[REDACTED]	100
[REDACTED]	100
[REDACTED]	101
Tab. 59. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo.	104
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.	107
[REDACTED]	108
Tab. 62. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem.	109
Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania.	110
Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach CAFE i CHRONOS: dupilumab vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane.	111
Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA.	113
Tab. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAFE: dupilumab vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	120
[REDACTED]	122
[REDACTED]	125
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	130
[REDACTED]	137
[REDACTED]	143
Tab. 75. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Amario-Hita 2019.	152
Tab. 76. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Amario-Hita 2019.	153
Tab. 77. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Ariens 2019.	154

Tab. 78. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ariens 2019.	155
Tab. 79. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu de Wijs 2019.	157
Tab. 80. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Faiz 2019.	159
Tab. 81. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Faiz 2019.	160
Tab. 82. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Fargnoli 2019.	162
Tab. 83. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Olesen 2019.	164
Tab. 84. Charakterystyka początkowa populacji w badaniu Ruiz-Valverde 2019.	165
Tab. 85. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Ruiz-Vilaverde 2019.	166
Tab. 86. Wyniki skuteczności leczenia dupilumabem w badaniu Wang 2019.	168
Tab. 87. Ocena jakości badań efektywności praktycznej w skali NICE.	169
Tab. 88. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.	172
Tab. 89. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.	173
Tab. 90. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji.	182
Tab. 91. Arkusz oceny badania wg Jadad.	196
Tab. 92. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	199
Tab. 93. Spis badań włączonych do przeglądu.	204
Tab. 94. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	207
Tab. 95. Krytyczna ocena badania CAFE.	211
Tab. 96. Krytyczna ocena badania CHRONOS.	214
Tab. 97. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	217

- Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Hill 2016** Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov;75(5):906-917.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Kamer 2013** Kamer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztejn H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013 Oct;30(5):277-81.
- Kupryś-Lipińska 2009** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. [Epidemiology of atopic dermatitis in general population of the Lodz province's citizens]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(2):145-51.
- Leshem 2015** Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353-7.
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Światły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce - wyniki badania ISAAC. *Alergia 2003*; 3: 16-17.
- Małolepszy 2000** Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5 (Suppl. 2): 163-169.
- Minimalne wymagania MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. *Dz.U.* 2012 poz. 388.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21.
- Mohn 2018** Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7): e184145.
- Nowicki 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69-80.

- Nowicki 2019b** Nowicki R. J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2019, 106.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Pisiewicz 2002** Pisiewicz K, Hałuszka J, Lesiak-Bednarek A, Zakrzewski J, Willim G, Doniec Z. Częstość występowania objawów i chorób alergicznych w latach 1989 i 1999. *Pneumonol., Alergol. Pol.*, 2002
- Rehal 2011** Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Review. Erratum in: *PLoS One*. 2011; 6(6).
- Silny 2013** Silny W. Atopowe zapalenie skóry. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Stelmach 2006** Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. [Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area-pilot study]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 May;20(119):531-4. [Article in Polish]
- Sybilski 2013** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on ECAP study. Post Dermatol Alergol*. 2013.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol*. 2015 Feb;42(2):140-7.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.
- Thaci 2019** Thaci D, Deleuran M, et al. Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE), Poster presented at the 20th Annual Las Vegas Dermatology Seminar (LVDS 2019); Las Vegas, NV, USA; November 7-9, 2019.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl>, dostęp: 12.11.2019 r.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug; 14(6): 1523-32.
- Wollenberg 2018b** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV*, 2018, 32, 6: 850 - 878.

Wytyczne AOTMiT

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.

Zigmond 1983

Zigmond A.S, Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale, Acta psychiatr. scand., 1983, 67: 361 - 370.