



Rekomendacja nr 47/2020

z dnia 18 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego: Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek.

Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.

Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja

Analiza wpływu na budżet wykazała

płatnika publicznego



z tytułu objęcia refundacją dupilumabu. Z tego względu konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej progu efektywności kosztowej ocenianego leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne.

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Brak jest również danych dotyczących rozpowszechnienia ciężkiej postaci choroby.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego, obejmującego stosowanie emolientów, miejscowych kortykosteroidów oraz u niektórych chorych stosowanie inhibitorów kalcyneuryny. Podejście to jest zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dupilumab (DUP) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dupilumab, jest on wskazany do stosowania w 3 wskazaniach:

- AZS - w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.
- Astmy - u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.
- Przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis) - jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie

ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Oceniane wskazanie, z uwagi na kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania dot. AZS. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do programu włączani będą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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

- CAFE - okres obserwacji wynosił dla oceny skuteczności 16 tyg., dla oceny bezpieczeństwa 28 tyg., liczba uczestników: 325, w tym 107 polskich pacjentów (DUP: 217 osób (dawka raz na tydzień + mGKS, n=110; dawka raz na 2 tygodnie + mGKS, n=107); placebo: 108 osób).
- CHRONOS - okres obserwacji wynosił 52 tyg., ale pacjenci, którzy zakończyli badanie CHRONOS mogli wziąć udział w oddzielnym otwartym badaniu przedłużonym; liczba uczestników: 740, w tym 144 polskich pacjentów (DUP: 425 osób (dawka raz na tydzień + mGKS, n=319; dawka raz na 2 tygodnie + mGKS, n=106); placebo: 315 osób).

Do oceny długofalowych efektów stosowania dupilumabu wnioskodawca wykorzystał dane z otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), w której uczestniczyli 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).

Do oceny skuteczności praktycznej wnioskodawca wykorzystał 9 badań dot. ocenianej technologii (Amario-Hita 2019, Ariens 2019, de Wijs 2019, Faiz 2019, Fagnoli 2019, Olesen 2019, Ruiz-Villaverde 2019, Uchida 2019, Wang 2019).

Ocena jakości dowodów naukowych wykazała, że:

- Badania pierwotne CAFE i CHRONOS charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.
- Badania oceniające efektywność praktyczną charakteryzowały się umiarkowaną jakością – 4-6/8 pkt. w skali NICE.

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Jakość życia – ocena w populacji ogólnej (ITT) badania CAFE

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść dupilumabu w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia pacjentów, wyrażone:

- prawie 9-krotnie wyższą szansą 4-punktowej lub większej poprawy w skali DLQI, OR=8,94 [95%CI: 4,32; 18,50];
- prawie 9-krotnie wyższą szansą poprawy HADS-A i HADS-D 8, OR=2,88 [95%CI: 1,35; 6,12];
- prawie 4 -krotnie większą szansą odpowiedzi „brak problemu” w domenie czwartej dot. bólu i dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D, OR=3,98 [95%CI: 2,26; 7,04]

Skuteczność długookresowa

Badanie OLE wykazało postępującą poprawę wyników zdrowotnych do 24 tygodnia leczenia, a efekty te utrzymywały się do 148 tygodnia leczenia (najdłuższy dostępny okres obserwacji).

Analogicznie, średni wynik skali POEM spadł gwałtownie do 12. tygodnia, po czym zaobserwowano trwałe utrzymanie odpowiedzi do 148 tygodnia badania.

W zakresie oceny jakości życia, prawie 90% pacjentów osiągnęło co najmniej 5-punktowe zmniejszenie wyników oceny DLQI do 12. tygodnia, przy czym również zaobserwowano utrzymanie tej poprawy do 148 tygodnia badania.



Skuteczność praktyczna

W publikacjach dot. skuteczności praktycznej, odnalezionych przez wnioskodawcę, jak również zidentyfikowanych przez analityków Agencji, wykazano podobną skuteczność dupilumabu w leczeniu AZS u dorosłych w praktyce klinicznej jak zaobserwowana w randomizowanych badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo

Populacja ITT z badania CAFE

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji ITT badania CAFE wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo:

- łagodnych zdarzeń niepożądanych (dupilumab: 39,3%, placebo: 25,9%; OR=1,85 [95%CI: 1,03; 3,30]),
- zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem (dupilumab: 33,6%, placebo: 18,5%; OR=2,23 [95%CI: 1,19; 4,19])
- zapalenia spojówek pojawiających się w trakcie leczenia (dupilumab: 28,0%, placebo: 11,1%; OR=3,12 [95%CI: 1,50; 6,49])

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.

Bezpieczeństwo długookresowe

Długofalowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu zostało wykazane w otwartej przedłużonej fazie badania (ang. open-label extension, OLE), gdzie potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo praktyczne

W publikacjach dot. praktyki klinicznej bezpieczeństwo terapii dupilumabem było porównywalne z profilem bezpieczeństwa określonym w badaniach klinicznych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Dupixent, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu Dupixent wskazano, że nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Dupixent.

Ograniczenia

- Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia – badanie CAFE 16 tygodni, badanie CHRONOS 52 tygodnie) wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy, a wyniki interpretowano niezależnie.
- Oba badania RCT włączone do przeglądu wnioskodawcy oceniały stosowanie dupilumabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry (CAFE i CHRONOS), a więc w populacji szerszej niż wynikająca ze wskazania refundacyjnego. Z tego względu do analizy wykorzystano wyniki dla subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji docelowej dupilumabu, [REDAKTOWANE], co przełożyłoby się na ograniczenie wnioskowania. Jednocześnie stanowi to również ograniczenie pod kątem dopasowania populacji analizowanej względem docelowej dupilumabu.

- [redacted]
Tym samym wykazana skuteczność w warunkach praktyki klinicznej dot. szerszej populacji niż kwalifikująca się do programu lekowego.

- Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D zostały przedstawione jedynie dla domeny obejmującej ból/dyskomfort i oceny dla tej domeny wskazującej na brak problemów. Nie przedstawiono wartości dla innych odpowiedzi (lekkie problemy, poważne problemy) oraz pozostałych domen obejmujących: mobilność, samoopiekę, codzienne aktywności oraz lęk/depresję. Tym samym analiza jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D pozostaje niepełna.
- Do analizy długofalowych efektów terapii dupilumabem wykorzystano badanie NCT01949311, w którym stosowano dawkowanie niezgodne z ChPL Dupixent (300 mg raz na tydzień), zaś efekty terapii mogą być zależne od dawki leku.
- Wyniki oceny długofalowych efektów terapii dupilumabem dla subpopulacji polskich pacjentów z ciężkim AZS [redacted] dotyczą niewielkiej liczebnie próby w punktach czasowych: tydzień 100 i tydzień 124, co ogranicza możliwość uogólniania wniosków na tej podstawie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania dupilumabu (Dupixent) przyjmowanego w skojarzeniu z BSC w leczeniu ciężkiego AZS u pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, wnioskowaną technologię porównano z BSC. Zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Ograniczenia

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (tj. BSC), tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji dupilumabu w proponowanym programie lekowym przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Liczebność populacji docelowej oszacowano w pierwszym roku analizy na , zaś w drugim roku na .

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała wydatków płatnika publicznego.

Ograniczenia

- co budzi niepewność co do faktycznego (rzeczywistego) przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej, aczkolwiek oszacowanie to mieści się w widełkach wskazanych przez ekspertów dotyczących liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez następujące instytucje:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/ Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Polskie Towarzystwo Pediatryczne/ Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019) – wytyczne polskie;

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) – wytyczne brytyjskie;
- European Dermatology Forum/ European Academy of Dermatology and Venereology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations/ European Society for Dermatology and Psychiatry/ European Society of Pediatric Dermatology/ Global Allergy and Asthma European Network/ European Union of Medical Specialists (EDF/ EADV/ EAACI/ ETFAD/ EFA/ ESDaP/ ESPD/ GA2LEN/ UEMS 2018) – wytyczne europejskie;
- Damiani 2020 – wytyczne włoskie przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry);
- Taiwanese Dermatological Association (TDA 2020) – wytyczne tajwańskie;
- Smith 2019 – wytyczne australijskie;
- Japanese Society of Allergology/ Japanese Dermatology Association (JSA/JDA 2020) – wytyczne japońskie.

Jako podstawową terapię w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) odnalezione wytyczne wskazują odpowiednią pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów. Wspomagająco można również stosować miejscowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwświądowe z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyki w przypadku zakażeń skóry. W ciężkim AZS zalecane jest leczenie systemowe, z wykorzystaniem przede wszystkim cyklosporyny A (CsA). Możliwe jest wykorzystanie również azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF) i metotreksatu (MTX), jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana (jako leki drugiego wyboru).

Wytyczne brytyjskie, włoskie, europejskie i tajwańskie wymieniają dupilumab w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Wytyczne europejskie, włoskie i tajwańskie wskazują, że mają to być pacjenci, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane, natomiast wytyczne brytyjskie wskazują, że mają to być pacjenci którzy nie zareagowali na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Wytyczne polskie również zalecają dupilumab, ale zawężają jego stosowanie do ciężkiej postaci AZS i wskazują, że jest on lekiem wyboru po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Wytyczne japońskie nie wymieniają dupilumabu. Tylko wytyczne australijskie dopuszczają stosowanie dupilumabu w I linii terapii po niepowodzeniu leczenia miejscowego.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 aktualnych dokumentów:

- 5 rekomendacji pozytywnych:
 - National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2018 (Wielka Brytania),
 - Haute Autorité de Santé - HAS 2018 (Francja),
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsame Bundesausschuss - IQWiG / G-BA 2018 (Niemcy),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2020 (Australia),
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2020 (Kanada).
- 2 pozytywne warunkowe:
 - Scottish Medicines Consortium - SMC 2018 (Szkocja),
 - National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2019 (Irlandia).

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą z leczenia dupilumabem.

Większość rekomendacji stosuje ograniczenia populacji do tych pacjentów, którzy przeszli terapię systemową pierwszej linii lub gdy występują przeciwwskazania lub nietolerancja takiej terapii - rekomendacja NICE wymienia w tym miejscu zastosowanie cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, natomiast rekomendacje SMC i HAS wymieniają wyłącznie zastosowanie cyklosporyny. NCPE, IQWiG / G-BA, PBAC nie wskazują konieczności wykorzystania I linii terapii systemowej przed DUP. Prawie wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie dupilumabu w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby – jedynym wyjątkiem jest PBAC który zaleca refundację DUP tylko w ciężkim AZS.

Rekomendacja NCPE zaleca refundację dupilumabu pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej leku, natomiast SMC

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1950.2019.23.MN), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”
2. Raport nr OT.4331.11.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23.07.2020 r.