



# Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

LEO Pharma Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>11</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>12</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>14</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	14
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych.....	17
3.6 Metody porównania pośredniego.....	18
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>19</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	19
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	20
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	22
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	22
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	25
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach .....	27
4.2.1.4 Opis populacji .....	29
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	30
4.3 Heterogeniczność badań .....	33
4.4 Analiza skuteczności .....	36
4.4.1 Skuteczność tralokinumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	36
4.4.1.1 Odsetek pacjentów z EASI-75 .....	36
4.4.1.2 Odsetek pacjentów z IGA 0/1 .....	37
4.4.1.3 Co najmniej 4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS .....	38
4.4.1.4 Odsetek pacjentów z EASI-50 .....	38
4.4.1.5 Odsetek pacjentów z EASI-90 .....	39
4.4.1.6 Zmiana wyniku SCORAD .....	40
4.4.1.7 Zmiana wyniku CDLQI.....	41
4.4.1.8 Co najmniej 6-punktowa poprawa w skali CDLQI.....	41
4.4.1.9 Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS.....	42
4.4.1.10 Co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM .....	43
4.4.1.11 Zmiana wyniku HADS.....	44
4.4.2 Długoterminowa skuteczność tralokinumabu.....	45
4.4.2.1 Faza podtrzymująca .....	45

4.4.2.2	Otwarta faza badania.....	46
4.4.3	Skuteczność tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (porównanie pośrednie) .....	48
4.4.3.1	Dychotomiczne punkty końcowe.....	48
4.4.3.2	Ciągłe punkty końcowe.....	49
4.5	Analiza bezpieczeństwa .....	50
4.5.1	Bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	50
4.5.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	50
4.5.1.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	50
4.5.1.3	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania .....	51
4.5.1.4	Częste zdarzenia niepożądane .....	52
4.5.2	Długoterminowe bezpieczeństwo tralokinumabu .....	52
4.5.2.1	Faza podtrzymująca .....	52
4.5.2.2	Otwarta faza badania.....	54
4.5.3	Bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (porównanie pośrednie).....	55
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	56
<b>5</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>61</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	61
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	63
<b>7</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>70</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	70
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dupilumabu.....	72
8.3	Kryteria Cook'a .....	75
8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	76
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu.....	78
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu.....	79
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu .....	80
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu.....	81
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dupilumabu.....	82
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dupilumabu .....	83
8.11	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....	84
8.11.1	Skala CDLQI .....	84
8.11.2	Skala EASI .....	86
8.11.3	Skala HADS .....	88
8.11.4	Skala IGA .....	89
8.11.5	Skala NRS.....	90
8.11.6	Skala POEM .....	91
8.11.7	Skala SCORAD.....	94



8.12	Przegląd systematyczny badań klinicznych dupilumabu.....	96
8.12.1	Metodyka.....	96
8.12.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	96
8.12.3	Metodologia badań dupilumabu włączonych do analizy .....	98
8.12.4	Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	100
8.12.5	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	102
8.12.6	Opis populacji .....	104
8.12.7	Opis punktów końcowych .....	105
8.12.8	Skuteczność dupilumabu w porównaniu z placebo .....	107
8.12.8.1	Dychotomiczne punkty końcowe.....	107
8.12.8.2	Ciągle punkty końcowe.....	109
8.12.9	Bezpieczeństwo dupilumabu w porównaniu z placebo.....	111
8.13	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej.....	114
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>115</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>117</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>120</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZS	Atopowe zapalenie skóry
b.d.	Brak danych
BSA	Powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe (ang. <i>Body Surface Area</i> )
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i> )
CDLQI	Skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EASI	Skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
HADS	Skala określająca poziom lęku i depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IGA	Ogólna ocena badacza (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> )
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> )
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	Numeryczna skala oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i> )
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
POEM	Ocena egzemy przez pacjenta lub opiekuna (ang. <i>Patient Oriented Eczema Measure</i> )
Q2W	Co dwa tygodnie
Q4W	Co cztery tygodnie
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>relative risk</i> )
SCORAD	Skala punktacji atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis Index</i> )

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Atopowe zapalenie skóry (AZS, ang. *atopic dermatitis*) to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, charakteryzująca się występowaniem typowych zmian - zaczerwień, grudek, pęcherzyków, czasami śączących się ranek, które z czasem mogą zmienić się w suchą, pogrubiałą skórę. Zmianom towarzyszy nasilony świąd. Choroba ma złożoną i nie do końca znaną etiologię. Do rozwoju AZS dochodzi na skutek współdziałania czynników genetycznych, środowiskowych, uszkodzenia bariery skórnej i zaburzeń układu immunologicznego. Choroba zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd znacznie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, a także mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Mimo, iż AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jego kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych i może być przyczyną depresji i zaburzeń emocjonalnych. AZS wpływa również na absencję w pracy i prezenteizm rodziców chorych dzieci. Z racji tego, że atopowe zapalenie skóry jest chorobą nawrotową i przewlekłą, głównym celem leczenia jest kontrola objawów chorobowych, zapobieganie jej zaostrzeniom oraz poprawa jakości życia chorego.

Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2. Wnioskowane wskazanie refundacyjne tralokinumabu (Adtralza®) jest [REDACTED] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje pacjentów w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 [REDACTED]

Komparator stanowić będzie dupilumab [REDACTED] oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*) [REDACTED]

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu i dupilumabu w leczeniu AZS [REDACTED] w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Oceny wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne tralokinumabu w porównaniu z placebo (ECZTRA-6) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne dupilumabu w porównaniu do placebo (LIBERTY AD ADOL). Ponadto wszyscy pacjenci stosowali emolienty. Badania obejmowały pacjentów w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS.

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

### Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w monoterapii

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z placebo oceniono w badaniu ECZTRA-6. Pacjenci otrzymywali tralokinumab w dawce 150 lub 300 mg, podawane co 2 tygodnie, przez 16 tygodni po otrzymaniu dawki początkowej stanowiącej dwukrotność kolejnych przyjmowanych dawek. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania 300 mg Q2W. Wszystkich pacjentów poinstruowano by stosowali emolienty dwa razy dziennie (lub częściej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją i przez cały czas trwania badania. Pacjentów otrzymujących tralokinumab, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego ponownie randomizowano do przyjmowania leczenia podtrzymującego tralokinumabem co dwa lub co 4 tygodnie w dawce pierwotnej (150 lub 300 mg), do 52. tygodnia badania (faza zaślepienia badania). Pacjenci otrzymujący placebo, którzy osiągnęli IGA 0/1 lub EASI-75 w 16. tygodniu bez zastosowania leczenia doraźnego nadal otrzymywali placebo co 2 tygodnie do 52. tygodnia. Pozostali pacjenci w 16. tygodniu trwania badania oraz ci, którzy utracili odpowiedź lub otrzymali leczenie ratunkowe podczas leczenia podtrzymującego zostali przeniesieni do otwartej fazy leczenia tralokinumabem 300 mg co 2 tygodnie z opcjonalnym zastosowaniem mGKS lub TCI o łagodnej do umiarkowanej sile działania.

Badanie ECZTRA-6 obejmowało młodzież w wieku 12-17 lat z umiarkowanym i ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Do badania kwalifikowano pacjentów z EASI  $\geq 16$ . Mediana EASI wynosiła 28,0 w grupie z tralokinumabem oraz 27,2 w grupie kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni, przy czym cała populacja (100,0%) miejscowymi glikokortykosteroidami, 60,7% miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny, 42,9% sterydami ogólnoustrojowymi, 20,4% ogólnoustrojowymi immunosupresantami (mykofenolan, cyklosporyna lub metotreksat).

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania ECZTRA-6 obejmowały: odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równą 0 lub 1 i/lub odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

Analiza wyników badań wykazała, że **stosowanie tralokinumabu we wnioskowanej populacji chorych wiąże się z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w porównaniu do placebo**. Dane uzyskane z badania ECZTRA-6 wskazały na istotnie wyższą skuteczność tralokinumabu w 16. tygodniu leczenia pod względem:

- osiągnięcia poprawy w zakresie nasilenia AZS w ogólnej ocenie badacza w skali IGA na poziomie 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) (RR=4,12; 95%CI: 1,44; 11,79; p=0,008),
- 75-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=4,36; 95%CI: 1,89; 10,08; p<0,001),
- 50-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=3,73; 95%CI: 2,17; 6,40; p<0,001),
- 90-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=4,12; 95%CI: 1,44; 11,79; p=0,008),
- osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS (RR=7,50; 95%CI: 2,34; 24,05; p<0,001),

- osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy w skali POEM, pozwalającej ocenić zmianę w zakresie objawów zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna (RR=4,47; 95%CI: 2,32; 8,61; p<0,001),
- osiągnięcia co najmniej 6-punktowej poprawy w zakresie jakości życia związanej z dolegliwościami skórными u dzieci w skali CDLQI (RR=2,49; 95%CI: 1,41; 4,39; p=0,002),
- poprawy wyniku w skali SCORAD, pozwalającej ocenić nasilenie choroby (MD=-19,60; 95%CI: -27,13; -12,07; p<0,001),
- poprawy w zakresie zaburzeń snu w skali NRS (MD=-1,30; 95%CI: -2,28; -0,32; p=0,009),
- poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci w skali CDLQI (MD=-2,60; 95%CI: -4,40; -0,80; p=0,005),
- poprawy w zakresie jakości życia w zakresie zaburzeń lękowych i depresyjnych ocenionych wg skali HADS (p=0,023).

U większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 52. tygodnia badania, również bez stosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego, w tym miejscowymi kortykosteroidami. Wyniki w 52. tygodniu leczenia wskazały na utrzymywanie się odpowiedzi IGA 0/1 u 87,5% i 37,5% pacjentów, odpowiednio przyjmujących tralokinumab 300 mg co 4 i co 2 tygodnie, bez leczenia ratunkowego. Z kolei utrzymanie się odpowiedzi EASI-75 odnotowano u 53,8% i 44,4% pacjentów, odpowiednio dla tralokinumabu 300 mg przyjmowanego co 4 i co 2 tygodnie, także bez przyjmowania leczenia ratunkowego.

Równolegle z fazą leczenia podtrzymującego łącznie 214 pacjentów zostało przeniesionych do otwartej próby leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W w 16. tygodniu badania. W 52. tygodniu badania IGA 0/1 osiągnęło 35,4% (23/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, 31,4% (22/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 27,8% (22/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS. EASI-75 osiągnęło 63,1% (41/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, 52,9% (37/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 65,8% (52/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS.

Ponad 70% pacjentów spośród tych, którzy nie spełniali kryteriów odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu, osiągnęło klinicznie znaczące odpowiedzi EASI-50 w ciągu 4-8 tygodni po przejściu do fazy otwartej badania. EASI-50 osiągnęło 75,4%, 71,4% i 79,7% pacjentów, odpowiednio przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo. Z kolei wzrost odsetka odpowiedzi EASI-90 był bardziej stopniowy i w 52. tygodniu wyniósł 43,0%, 32,9% i 43,1% odpowiednio u pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniu ECZTRA-6 nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego ogółem (w tym związanego z leczeniem czy prowadzącym do przerwania leczenia), zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania (zaburzenia oczu ogółem, zapalenie spojówek różnego pochodzenia, zapalenie rogówki, wyprysk opryszczkowy, nowotwory, infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego), czy w zakresie jakichkolwiek częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem, atopowe zapalenie skóry, astma i ból głowy). Wyjątek stanowiła istotna statystycznie bezwzględna różnica ryzyka w zakresie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, która odnotowana została częściej w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo.

Profil bezpieczeństwa leczenia długoterminowego tralokinumabem był podobny do obserwowanego w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni.



### **Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (porównanie pośrednie)**

**Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS**

Porównanie pośrednie wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, w ciągu 16 tygodni leczenia, tj. w zakresie

- odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI oraz w zakresie zmiany wyniku w skali CDLQI,.
- osiągnięcia poprawy w zakresie nasilenia AZS w ogólnej ocenie badacza w skali IGA na poziomie 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) (RR=0,40; 95%CI: 0,07; 2,33),
- 75-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=0,87; 95%CI: 0,28; 2,67),
- 50-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=0,79; 95%CI: 0,36; 1,75),
- 90-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=0,42; 95%CI: 0,07; 2,46),
- osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS (RR=0,98; 95%CI: 0,21; 4,53),
- osiągnięcia co najmniej 6-punktowej poprawy w zakresie jakości życia związanej z dolegliwościami skórnymi u dzieci w skali CDLQI (RR=0,81; 95%CI: 0,38; 1,72),
- poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnymi u dzieci w skali CDLQI (MD=0,80; 95%CI: -1,56; 3,16).

Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem w zakresie bezpieczeństwa było możliwe do przeprowadzenia w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oczu, wypryskiem opryszczkowym, reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zapaleniem górnych dróg oddechowych, atopowym zapaleniem skóry oraz bólem głowy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w ciągu 16 tygodni leczenia. Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (RR=3,86; 95%CI: 1,02; 14,62). Zwrócić należy jednak uwagę na podobną częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie tralokinumabu i dupilumabu tj. odpowiednio u 11,3% i 12,2% pacjentów, z kolei częstość występowania tego zdarzenia w grupach kontrolnych badań tralokinumabu i dupilumabu była różna i dotyczyła odpowiednio 4,3% i 17,6% pacjentów. Zatem porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem w zakresie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych doprowadziło do uzyskania istotnej statystycznie różnicy między terapiami.

### **Wnioski**

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia tralokinumabem w leczeniu pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. redukcji zmian AZS w skali EASI (EASI 75, EASI 50, EASI 90), redukcji zmian na podstawie skali IGA, uzyskania mniejszych objawów nasilenia AZS w skali SCORAD, POEM, NRS, oraz poprawy jakości życia pacjentów mierzonej skalą DLQI i HADS, a także poprawy w zakresie zaburzeń snu w skali NRS, w porównaniu do placebo. U większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 52. tygodnia badania, również bez stosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego. Spośród pacjentów, którzy byli początkowo leczeni tralokinumabem i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu oraz którzy zastosowali leczenie ratunkowe, około jedna trzecia uzyskała IGA 0/1, a ponad połowa uzyskała EASI-75 w 52. tygodniu po otrzymaniu tralokinumabu

w otwartej próbie badania. Nie u wszystkich pacjentów osiągnięto pełną korzyść kliniczną ze stosowania tralokinumabu w 16. tygodniu, jednak liczba pacjentów, u których osiągnięto 90-procentową redukcję zmian w AZS w skali EASI, wzrastała z czasem do 52. tygodnia.

Terapia tralokinumabem była dobrze tolerowana. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek analizowanego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic między tralokinumabem a dupilumabem w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu.

Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu AZS przez wprowadzenie tralokinumabu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.



# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u młodzieży w wieku 12-17 lat [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Młodzież w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]
Interwencja (I)	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator (C)	Dupilumab (Dupixent®) Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i> )
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: - wskaźnik IGA - odpowiedź wg kryterium EASI 75 - wskaźnik SCORAD - ocena świądu (skala NRS) - wskaźnik CDLQI - odpowiedź wg kryterium EASI 50 - odpowiedź wg kryterium EASI 90 - jakość życia. Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane ogółem.
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania wtórne

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest [REDAKTOWANE] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje młodzież w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adtralza® (tralokinumab), w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Adtralza® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. [REDAKTOWANE]



## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 lat.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat.

- Medline (PubMed): do 16.01.2023,
- EMBASE (Embase.com): do 16.01.2023,
- Cochrane Library: do 16.01.2023.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1 i 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDACTED].

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.



Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat kwalifikowano kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.3), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry  Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji.	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Tralokinumab (stosowanie zgodne z ChPL i zapisami Programu Lekowego tj. w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami)  Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące leczenia skojarzonego tralokinumabu wówczas do analizy zostaną włączone dane dla monoterapii.	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Dupilumab (stosowanie zgodne z ChPL) Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów i miejscowych kortykosteroidów)	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność: - odsetek pacjentów z IGA 0/1, - odsetek pacjentów z EASI 75, - odsetek pacjentów z EASI 50, - odsetek pacjentów z EASI 90, - co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie nasilenia świądu w skali NRS, - zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS, - co najmniej 6-punktowa poprawa w skali CDLQI, - zmiana wyniku skali CDLQI, - co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM, - zmiana wyniku skali SCORAD, - zmiana wyniku w skali HADS,	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- oraz inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach  Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach	
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, obejmujące co najmniej jedno badanie tralokinumabu spełniające kryteria PICO	- badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - analizy <i>post hoc</i> , - przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji - doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE], a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOWANE], pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).



Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$



gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy oceniono stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

### 3.6 Metody porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio tralokinumab z dupilumabem.

## **4 Wyniki**

### **4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u młodzieży w wieku 12-17 lat oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Do 16.01.2023 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

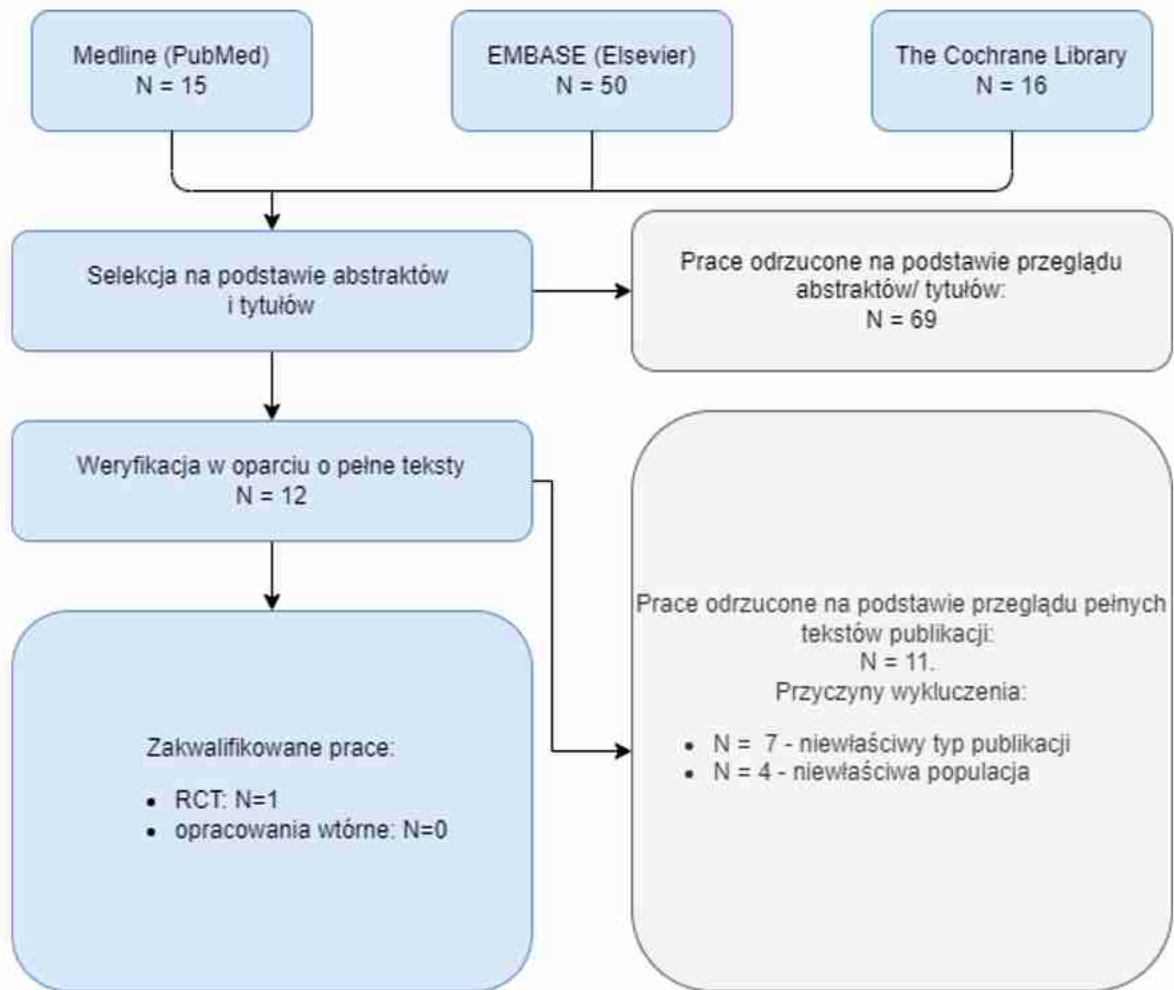
- 1 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 600 mg) z placebo, obejmujące pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS w wieku 12-17 lat (ECZTRA-6).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Listę publikacji włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, dupilumabu, przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu z placebo (badanie LIBERTY AD ADOL). Populację badania stanowili pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w wieku 12-17 lat. Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla dupilumabu przedstawiono w aneksie 8.12.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych tralokinumabu włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: ECZTRA-6.

Charakterystykę badania ECZTRA-6 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Badanie ECZTRA-6 stanowi randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym oceniano tralokinumab w porównaniu do placebo. Populację stanowili pacjenci w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, trwającym co najmniej 1 rok, spełniający kryteria do leczenia ogólnego. Badanie przeprowadzono w 72 ośrodkach w Europie (w tym w Polsce), Ameryce Północnej, Azji i Australii. Do badania włączono 301 pacjentów, przy czym 289 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku/placebo i to ci pacjenci poddani zostali dalszej analizie w badaniu.

W ramach badania ECZTRA-6 pacjenci w wyniku randomizacji (1:1:1) zostali przydzieleni do jednej z trzech grup otrzymujących podskórnice: tralokinumab 150 mg, tralokinumab 300 mg lub placebo, podawane co 2 tygodnie, przez 16 tygodni po otrzymaniu dawki początkowej stanowiącej dwukrotność kolejnych przyjmowanych dawek. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania 300 mg Q2W. Wszystkich pacjentów poinstruowano by stosowali emolienty dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją i przez cały czas trwania badania.

Pacjentów otrzymujących tralokinumab, którzy po 16 tygodniach leczenia osiągnęli którykolwiek z pierwszorzędowych punktów końcowych (IGA 0/1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego (jakiegokolwiek miejscowe inhibitory kalcyneuryny, miejscowe kortykosteroidy lub ogólnoustrojowe leczenie AZS) uznano za odpowiadających na leczenie i ponownie randomizowano (1:1) do przyjmowania leczenia podtrzymującego tralokinumabem co dwa lub co 4 tygodnie w dawce pierwotnej (150 lub 300 mg), do 52. tygodnia badania (faza zaślepienia badania). Pacjenci otrzymujący placebo, którzy osiągnęli pierwszorzędowy(e) punkt(y) końcowy(e) w 16. tygodniu bez zastosowania leczenia doraźnego nadal otrzymywali placebo co 2 tygodnie do 52. tygodnia. Pozostali pacjenci w 16. tygodniu trwania badania oraz ci, którzy utracili odpowiedź lub otrzymali leczenie ratunkowe podczas leczenia podtrzymującego zostali przeniesieni do otwartej fazy leczenia tralokinumabem 300 mg co 2 tygodnie z opcjonalnym zastosowaniem mGKS lub TCI o łagodnej do umiarkowanej sile działania. Pacjenci mogli zostać przeniesieni z leczenia podtrzymującego do leczenia otwartego na dowolnej wizycie od 16. tygodnia, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów i uznania tego przez badacza za właściwe.

Uczestnicy badania mogli w razie konieczności (tj. w celu opanowania nietolerowanych objawów AZS) przyjąć leczenie ratunkowe AZS, według uznania badacza. Pacjenci, którzy w ramach tego leczenia otrzymali miejscowe leczenie ratunkowe (mGKS dowolnej klasy wg WHO lub inhibitory kalcyneuryny) mogli kontynuować leczenie tralokinumabem. W przypadku gdy pacjent w ramach leczenia ratunkowego otrzymał ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub niesteroidowe systemowe leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna itp.), leczenie tralokinumabem zostało natychmiast przerwane. Po zakończeniu leczenia ratunkowego leczenie tralokinumabem mogło zostać wznowione, jeśli

badacz uznał to za stosowne, jednak nie wcześniej niż 5 okresów półtrwania po ostatniej dawce ogólnoustrojowego leczenia ratunkowego. Jeśli leczenie ratunkowe podane zostało między 2. a 16. tygodniem leczenia, zgodnie z tym co opisane wyżej, pacjent uznany został jako nieodpowiadający na leczenie i został przeniesiony do otwartej fazy leczenia tralokinumabem, jeśli badacz uznał to za stosowne.



Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego ECZTRA-6 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ECZTRA-6	72 ośrodki w 10 krajach Ameryki Północnej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii	289*	52 tygodnie	Młodzież w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, stanowiąca kandydatów do leczenia ogólnego	Tralokinumab 150 mg Q2W (po dawce początkowej 300 mg) (N=98)‡  Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) (N=97)‡	Placebo (N=94)	16 tyg.: 16 (5,5%) 52 tyg.: 38 (13,1%)	RCT, DB, faza III

Q2W - co dwa tygodnie

\* tylu pacjentów przyjęło co najmniej jedną dawkę leku/placebo i zostało poddanych analizie (301 pacjentów poddanych zostało randomizacji)

‡ po 16 tygodniach część pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tralokinumabem została ponownie zrandomizowana do grupy przyjmującej tralokinumab w dawce pierwotnej co dwa lub co cztery tygodnie

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego ECZTRA-6 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ECZTRA-6	II A	Opisanie	Tak	b.d.	<i>per protocol</i>	Leo Pharma

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)



#### **4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-6 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie ECZTRA-6 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ECZTRA-6	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive response system</i> ) w stosunku 1:1:1.	Badanie podwójnie zaślepione. Opakowanie i oznakowanie badanych produktów leczniczych były identyczne, z niesekwencyjnymi numerami zestawów, aby zapewnić, że nie doszło do odślepiania podczas transportu i obsługi.	Pacjenci, badacze i personel byli zaślepieni na otrzymywane leczenie. Z racji tego, że tralokinumab i placebo różnią się od siebie pod względem lepkości, były podawane przez wykwalifikowanego, niezaślepionego pracownika medycznego, który nie był zaangażowany w opiekę nad pacjentami, a także w przeprowadzanie ocen.	Badanie zaślepione wobec zespołu oceniającego wyniki.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ECZTRA-6	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej domenie

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania ECZTRA-6 kwalifikowano pacjentów w wieku 12-17 lat ze zdiagnozowanym AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, utrzymującym się co najmniej 1 rok, mimo przyjmowanego wcześniej leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami i/lub inhibitorami kalcyneuryny lub gdy zastosowanie leczenia miejscowego było medycznie niewskazane. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie się do badania, były wyniki: EASI, określające rozległość i nasilenie egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*), BSA, dotyczące zajętości powierzchni skóry chorobą (ang. *Body Surface Area*), IGA, dotyczące nasilenia AZS (ang. *Investigator's Global Assessment*) oraz numerycznej skali NRS, pozwalającej ocenić najgorszy świąd wieku młodzieńczego w ciągu doby (ang. *Numeric Rating Scale*). Kwalifikowano pacjentów z EASI  $\geq 12$  podczas badania przesiewowego i  $\geq 16$  na początku badania, BSA  $\geq 10\%$ , IGA  $\geq 3$  oraz NRS  $\geq 4$ .

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania ECZTRA-6 należały między innymi: aktywne schorzenia dermatologiczne, które mogłyby utrudniać rozpoznanie AZS lub zakłócać ocenę leczenia, takie jak świerzb, chłoniak skóry lub łuszczyca, zakażenie pasożytnicze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciąża lub laktacja. Pacjenci w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją nie mogli przyjmować ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej) oraz ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Na dwa tygodnie przed randomizacją pacjenci musieli odstawić także leczenie miejscowymi: kortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny i inhibitorami fosfodiesterazy-4.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania ECZTRA-6 przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECZTRA-6 zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ECZTRA-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 12-17 lat,</li> <li>- masa ciała <math>\geq 30,0</math> kg,</li> <li>- diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów Hanifina i Rajki,</li> <li>- historia AZS przez <math>\geq 1</math> rok,</li> <li>- niepowodzenie leczenia (z powodu niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji) za pomocą mGKS (Europa: silne/klasa 3 lub wyższa; USA: umiarkowane/klasa 4 lub niższa) i/lub TCI lub gdy stosowanie leczenia miejscowego jest medycznie niewskazane,</li> <li>- zajęcie <math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS podczas badania przesiewowego i wizyty na początku badania, zgodnie z komponentem A skali SCORAD,</li> <li>- EASI <math>\geq 12</math> podczas badania przesiewowego i <math>\geq 16</math> na początku badania,</li> <li>- IGA <math>\geq 3</math> podczas badania przesiewowego i na początku badania, odpowiednik do umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- równoczesne uczestniczenie w innym badaniu klinicznym,</li> <li>- udział we wcześniejszym badaniu klinicznym tralokinumabu,</li> <li>- aktywne schorzenia dermatologiczne, które mogą utrudniać rozpoznanie AZS lub zakłócać ocenę leczenia, takie jak świerzb, chłoniak skóry lub łuszczyca,</li> <li>- znane aktywne alergiczne lub kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, które może kolidować z oceną ciężkości AZS,</li> <li>- korzystanie z solarium lub fototerapii (wąskopasmowe ultrafiolet B, ultrafiolet B, ultrafiolet A1, psoralen + ultrafiolet A) w ciągu 6 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- przyjmowanie następujących leków w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej),</li> <li>- ogólnoustrojowe kortykosteroidy (z wyłączeniem podawania miejscowego, wziewnego lub donosowego),</li> <li>- trzy lub więcej kąpiele wybielających w dowolnym tygodniu w ciągu 4 tygodni.</li> </ul> </li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- średni wynik oceny świądu wieku młodzieńczego w numerycznej skali NRS (numeryczna skala oceny) <math>\geq 4</math> w ciągu ostatniego tygodnia przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przyjmowanie następujących leków w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> <li>- miejscowe kortykosteroidy (mGKS),</li> <li>- miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI),</li> <li>- miejscowe inhibitory fosfodiesterazy-4,</li> </ul> </li> <li>- otrzymanie jakiegokolwiek dostępnej na rynku terapii biologicznej (np. immunoglobuliny), w tym dupilumabu lub badanych środków biologicznych,</li> <li>- poważna operacja w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowana operacja lub hospitalizacja w czasie trwania badania,</li> <li>- historia klinicznie istotnego zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, które w opinii badacza lub eksperta medycznego/sponsora może zagrażać bezpieczeństwu pacjenta, zakłócać ocenę badanego leku lub zmniejszać zdolność pacjenta do udziału w badaniu; zakażenia istotne klinicznie definiuje się jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>- infekcja ogólnoustrojowa,</li> <li>- poważna infekcja skóry wymagająca stosowania pozajelitowych (dożylnych lub domięśniowych) antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwczyrbicznych,</li> </ul> </li> <li>- zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, które nie było leczone lub nie zareagowało na terapię standardową,</li> <li>- przebyty nowotwór: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> kwalifikują się pod warunkiem, że pacjentka jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu,</li> <li>- pacjenci, którzy przebyli inne nowotwory złośliwe kwalifikują się, pod warunkiem, że pacjent jest w remisji, a terapia lecznicza została zakończona co najmniej 5 lat przed datą uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu,</li> </ul> </li> <li>- gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym,</li> <li>- poziom AIAT lub AspAT <math>\geq 2,0</math> razy powyżej górnej granicy normy w badaniu przesiewowym,</li> <li>- dodatni antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciała powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAb), przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) lub przeciwciała serologiczne przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas badania przesiewowego*,</li> <li>- ciąża lub laktacja.</li> </ul>

AZS - atopowego zapalenie skóry, EASI - wskaźnik rozległości nasilenia egzemy, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry, TCI - miejscowe inhibitory kalcyneuryny

\* pacjenci z dodatnim HBsAb mogą być randomizowani pod warunkiem, że są zaszczepieni przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i mają ujemny wynik HBsAg i HBcAb

#### 4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania ECZTRA-6 stanowiła młodzież w wieku 12-17 lat, z medianą wieku wynoszącą 15 i 14 lat, odpowiednio w grupie z tralokinumabem 300 mg Q2W oraz w grupie placebo. Nieznaczną przewagę stanowiła płeć męska (51,3%). Blisko połowa pacjentów (47,6%) cierpiała na ciężką postać AZS (IGA równe 4). Mediana czasu trwania AZS wynosiła 13 lat. Mediana EASI i BSA wynosiła odpowiednio 28,0 i 44,0% w grupie z tralokinumabem 300 mg Q2W oraz 27,2 i 52,0% w grupie kontrolnej.

Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni, przy czym cała populacja (100,0%) miejscowymi glikokortykosteroidami, 60,7% miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny, 42,9% sterydami ogólnoustrojowymi, 20,4% ogólnoustrojowymi immunosupresantami (mykofenolan, cyklosporyna lub metotreksat). Większość pacjentów (65,4%) cierpiała na co najmniej dwie współistniejące choroby atopowe tj. astma, alergia pokarmowa lub alergia sezonowa.

Porównanie charakterystyki pacjentów z grupy tralokinumabu 300 mg Q2W i grupy placebo wykazało znamienne różnice między analizowanymi grupami w zakresie: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (33% vs. 49%;  $p=0,011$ ), wcześniejszego przyjmowania fototerapii (16% vs. 29%;  $p=0,019$ ) oraz obecności co najmniej dwóch atopowych chorób współistniejących (57% vs. 68%;  $p=0,049$ ), dla których wyższe odsetki odnotowano w grupie kontrolnej. W przypadku pozostałych analizowanych cech nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania ECZTRA-6 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 10.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do opracowania.

Analizowana cecha	ECZTRA-6	
	Tralokinumab (N=97)	Placebo (N=94)
Wiek, mediana, lata (IQR)	15,0 (13,0; 16,0)	14,0 (13,0; 16,0)
Grupa wiekowa, n (%)		
12-14 lat	45 (46,4)	49 (52,1)
15-17 lat	52 (53,6)	45 (47,9)
Masa ciała, mediana, kg (Q1-Q3)	58,0 (48,0; 71,0)	59,0 (50,0; 74,0)
Płeć męska, n (%)	47 (48,5)	51 (54,3)
Mediana czasu trwania AZS, lata (IQR)	13,0 (11,0; 15,0)	13,0 (11,0; 15,0)
BSA (%), mediana (IQR)	44,0 (30,0; 66,0)	52,0 (31,0; 68,0)
IGA=4, n (%)	48 (49,5)	43 (45,7)
EASI, mediana (IQR)	28,0 (21,1; 37,8)	27,2 (19,7; 35,8)
SCORAD, mediana (IQR)	68,3 (59,4; 75,6)	66,7 (57,8; 76,7)
CDLQI, mediana (IQR)	13,0 (6,0; 19,0)	13,0 (9,0; 17,0)
Średni tygodniowy najgorszy dobowy świąd wieku młodzieńczego w skali NRS, mediana (IQR)	8,1 (6,7; 8,9)	7,6 (6,4; 8,7)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	97 (100,0)	94 (100,0)
mGKS	97 (100,0)	94 (100,0)
TCI	60 (61,9)	56 (59,6)



Analizowana cecha	ECZTRA-6	
	Tralokinumab (N=97)	Placebo (N=94)
ogólnoustrojowe kortykosteroidy	33 (34,0)	49 (52,1)
ogólnoustrojowe immunosupresanty*	19 (19,6)	20 (21,3)
przeciwciała monoklonalne (typ nieokreślony)**	2 (2,1)	3 (3,2)
inne immunosupresanty	0 (0,0)	1 (1,1)
mokre okłady	21 (21,6)	29 (30,9)
fototerapia	16 (16,5)	29 (30,9)
Brak chorób współistniejących***, n (%) (wyłączenie AZS)	17 (17,5)	10 (10,6)
≥1 współistniejąca choroba atopowa	80 (82,5)	84 (89,4)
≥2 współistniejące choroby atopowe	57 (58,8)	68 (72,3)
≥3 współistniejące choroby atopowe	38 (39,2)	44 (46,8)

AZS - atopowe zapalenie skóry, BSA - powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, CDLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, SCORAD - skala punktuująca atopowe zapalenie skóry, TCI - miejscowe inhibitory kalcyneuryny

\* mykofenolan, cyklosporyna lub metotreksat (żaden z pacjentów nie stosował wcześniej azatiopryny)

\*\* nie podano powodu przerwania leczenia

\*\*\* astma, alergia pokarmowa lub alergia sezonowa

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECZTRA-6 zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	ECZTRA-6*	
	Tralokinumab‡ (N=97)	Placebo (N=94)
Przerwanie leczenia**, n (%)	3 (3,1)	8 (8,5)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Wycofanie zgody przez pacjenta	2 (66,7)	0 (0,0)
Wycofanie zgody przez rodzica/opiekuna	0 (0,0)	3 (37,5)
Utrata z obserwacji	0 (0,0)	2 (25,0)
Brak skuteczności	0 (0,0)	1 (12,5)
Inne	1 (33,3)	2 (25,0)

\* dotyczy okresu 16 tygodni leczenia (po 16 tygodniach pacjenci z grupy tralokinumabu odpowiadający na leczenie zostali ponownie randomizowani do grup przyjmujących tralokinumab Q2W lub Q4W)

\*\* dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku/placebo

‡ dotyczy dawki 300 mg Q2W (zgodnie z ChPL)

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECZTRA-6 obejmował odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równą 0 lub 1 i/lub odsetek pacjentów z ≥75% poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby, zmianę wyniku skali SCORAD oraz zmianę w zakresie jakości życia pacjentów ocenianą w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci (CDLQI), w okresie od początku badania do 16. tygodnia. Do dodatkowych drugorzędowych punktów

końcowych należały: odsetek pacjentów z EASI-50 i EASI-90 w 16. tygodniu badania oraz zmiana wyniku w skali EASI od początku badania do 16 tygodnia. Dodatkowe punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) obejmowały zmianę: wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS, wyniku w skali POEM oraz wyniku w skali HADS, w okresie od początku badania do 16. tygodnia. W 52. tygodniu fazy podtrzymującej, wśród pacjentów otrzymujących tralokinumab w fazie indukcji (tj. do 16 tygodnia badania) oceniano odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 dla pacjentów, którzy uzyskali IGA 0/1 w 16. tygodniu oraz odsetek pacjentów z EASI-75, którzy uzyskali EASI-75 w 16. tygodniu. W 52. tygodniu otwartej fazy badania (nie dotyczy pacjentów z grupy tralokinumabu, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu) ocenie poddano: odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1, odsetek pacjentów z EASI 50, 75 i 90. W zakresie bezpieczeństwa analizowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ECZTRA-6 tralokinumabu, z uwzględnieniem czasu oceny danych punktów końcowych, przedstawiono w Tab. 11.

Podsumowanie skal i kwestionariuszy stosowanych do oceny nasilenia AZS w badaniach klinicznych włączonych do analizy zestawiono w Tab. 12. Opis wykorzystanych w badaniach skal i kwestionariuszy umieszczono w aneksie 8.11.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania ECZTRA-6 włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ECZTRA-6	- odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w 16. tygodniu leczenia i/lub $\geq 75$ -procentowa poprawa wyniku w skali EASI (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia	<p><u>W okresie od początku badania do 16. tygodnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS),</li> <li>- zmiana wyniku w skali SCORAD,</li> <li>- zmiana wskaźnika CDLQI,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI 50,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI 90,</li> <li>- zmiana wyniku wskaźnika EASI,</li> <li>- zmiana wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS,</li> <li>- zmiana wyniku w skali POEM,</li> <li>- zmiana wyniku w skali HADS.</li> </ul> <p><u>W 52. tygodniu fazy podtrzymującej, wśród pacjentów otrzymujących tralokinumab w fazie indukcji tj. do 16 tygodnia badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 dla pacjentów, którzy uzyskali IGA 0/1 w 16. tygodniu,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI-75, którzy uzyskali EASI-75 w 16. tygodniu.</li> </ul> <p><u>W 52. tygodniu otwartej fazy badania (nie dotyczy pacjentów z grupy tralokinumabu, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI 50,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI 75,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI 90.</li> </ul>



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<p>W zakresie oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba zdarzeń niepożądanych,</li> <li>- liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p>W ramach analizy <i>post hoc</i> oceniano zmianę wyniku w skali EASI od początku badania do 4. i 52. tygodnia badania.</p>

CDLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS- skala określająca poziom lęku i depresji, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - ocena egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

Tab. 12. Zestawienie skal i kwestionariuszy dotyczących oceny stopnia nasilenia objawów AZS z badań klinicznych włączonych do analizy.

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka
<p>CDLQI (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.1</p>	<p>Skala CDLQI umożliwia ocenę jakości życia dzieci cierpiących na choroby skórne oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. W przypadku pytania 7. odpowiedź „prevented school” (uniemożliwienie chodzenia do szkoły) jest punktowana jako 3 tak samo jak „bardzo mocno”. Ostateczny wynik CDLQI jest sumą punktów z zakresu 0-30. Mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 - bez wpływu choroby na jakość życia, 2-5 - nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 - umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 - mocno obniżona jakość życia, 21-30 - bardzo mocno obniżona jakość życia.</p>
<p>EASI (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.2</p>	<p>Skala EASI uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, z kolei pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Skala określa jeden spośród czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali to 72 punkty.</p> <p>Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak zmian: 0 punktów,</li> <li>• prawie bez zmian: 0,1-1,0 punktów,</li> <li>• łagodne nasilenie: 1,1-7,0 punktów,</li> <li>• umiarkowane nasilenie: 7,1-21,0 punktów,</li> <li>• duże nasilenie: 21,1-50,0 punktów,</li> <li>• bardzo duże nasilenie: 50,1-72,0 punktów.</li> </ul>
<p>IGA (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.4</p>	<p>Skala IGA pozwala na ogólną ocenę nasilenia AZS. Najczęściej stosowana jest 6-stopniowa skala (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, śczerzenia oraz obecność grudek i strupów.</p>
<p>NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.5</p>	<p>Numeryczna skala szacunkowa zawierająca, w przypadku niniejszej analizy klinicznej, 11 stopni nasilenia świądu- od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny świąd. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny świądu ostrego, jak i przewlekłego.</p>
<p>POEM (ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.6</p>	<p>Skala uwzględniająca tylko objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, śczerzenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1-2 dni), 2 (3-4 dni), 3 (5-6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów.</p>

	<p>W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian),</li> <li>• 3-7 (łagodne nasilenie choroby),</li> <li>• 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby),</li> <li>• 17-24 (duże nasilenie choroby),</li> <li>• 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby).</li> </ul>
<p>SCORAD (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis Index</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.7</p>	<p>Według SCORAD oceniane są objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz objawy subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Powierzchnię skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych opiera się na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczasy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej tj. od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Suchość skóry ocenia się w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu u pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (zakres od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. Maksymalny wynik skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne.</p> <p>Uzyskany wynik pozwala na klasyfikację AZS na sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodne (&lt;25 punktów),</li> <li>• umiarkowane (25-50 punktów),</li> <li>• ciężkie (&gt;50 punktów).</li> </ul>
<p>HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)</p> <p>Aneks: 8.11.3</p>	<p>HADS to 14-stopniowa skala służąca do określenia poziomu lęku i depresji (7 pozycji dotyczy lęku oraz 7 depresji), których doświadcza dana osoba. Każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 3, co pozwala uzyskać wyniki od 0 do 21 w skali lęku oraz w skali depresji. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się poziom lęku i depresji skategoryzowany jako „normalny” (0-7), „łagodny” (8-10), „umiarkowany” (11-14) oraz „ciężki” (15-21).</p>

### 4.3 Heterogeniczność badań

Do analizy włączono jedno badanie dotyczące porównania tralokinumabu z placebo (ECZTRA-6) oraz jedno badanie dotyczące porównania dupilumabu z placebo (LIBERTY AD ADOL; charakterystykę tego badania omówiono w aneksie 8.12). Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Włączone do analizy badania tralokinumabu (ECZTRA-6) i dupilumabu (LIBERTY AD ADOL) były porównywalne pod względem projektu badań (III faza, wielośrodkowe, otwarte RCT). W obu badaniach porównywano monoterapie z placebo. Ponadto wszyscy pacjenci stosowali emolienty co najmniej dwa razy dziennie przed rozpoczęciem badania tj. przez co najmniej 14 dni w badaniu tralokinumabu i 7 dni w badaniu dupilumabu oraz przez cały czas trwania badania.

Warto zauważyć, że badanie tralokinumabu ma charakter globalny tj. zostało przeprowadzone w krajach Ameryki Północnej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii, podczas gdy badanie dupilumabu przeprowadzone zostało w ośrodkach znajdujących się wyłącznie na terenie Ameryki Północnej.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W obu badaniach wyniki dotyczące zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa raportowano w 16. tygodniu leczenia, jednak w badaniu tralokinumabu łączny okres leczenia trwał do 52. tygodnia, podczas gdy w badaniu dupilumabu leczenie przerwano w 16. tygodniu.

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań tralokinumabu i dupilumabu zidentyfikowano różnice w zakresie odsetka pacjentów z IGA równym 4 (ciężka



postać AZS) oraz wcześniejszego przyjmowania ogólnoustrojowych steroidów. W badaniu tralokinumabu 47,6% pacjentów cierpiało na ciężką postać AZS (IGA równe 4), podczas gdy w badaniu dupilumabu odsetek pacjentów z IGA równym 4 był wyższy i wyniósł 53,3%. Wcześniej-szemu leczeniu sterydami ogólnoustrojowymi poddanych zostało znacznie więcej pacjentów z badania tralokinumabu w porównaniu do populacji badania dupilumabu tj. 42,9% vs. 25,1%.

W obu badaniach pacjenci w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją nie mogli przyjmować ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, inhibitory kinazy janusowej) oraz ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Na dwa tygodnie przed randomizacją pacjenci musieli odstawić także leczenie miejscowymi kortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny.

W obu analizowanych badaniach pacjenci mogli stosować leczenie ratunkowe (ang. *rescue medication*), jeśli było to konieczne z medycznego punktu widzenia, jednak istniała różnica w sposobie uwzględnienia leczenia ratunkowego w analizie skuteczności. W przypadku badania tralokinumabu pacjenci, którzy między 2. a 16. tygodniem leczenia przyjęli leczenie ratunkowe uznani zostali jako nieodpowiadający na leczenie, z kolei w badaniu dupilumabu stosowanie leczenia ratunkowego w dowolnym momencie badania uznawano za brak odpowiedzi na leczenie.

Porównanie badań tralokinumabu (ECZTRA-6) i dupilumabu (LIBERTY AD ADOL) przedstawiono w Tab. 13.

Pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie całkowitego czasu trwania leczenia, lokalizacji ośrodków i sposobie uwzględnienia leczenia ratunkowego w analizie statystycznej, badania ECZTRA-6 i LIBERTY AD ADOL były podobne pod względem konstrukcji i obejmowały podobne populacje pacjentów. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję - placebo. Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem przeprowadzono wyłącznie w zakresie punktów końcowych, dla których wyniki dostępne były zarówno w badaniu tralokinumabu (ECZTRA-6) jak i dupilumabu (LIBERTY AD ADOL). Wobec powyższego przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności tralokinumabu z dupilumabem było możliwe w zakresie:

- odsetka pacjentów z EASI-75,
- odsetka pacjentów z EASI-50,
- odsetka pacjentów z EASI-90,
- odsetka pacjentów z IGA 0/1,
- co najmniej 4-punktowej poprawy w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS,
- co najmniej 6-punktowej poprawy wyniku w skali CDLQI,
- zmiana wyniku CDLQI.

Tab. 13. Porównanie badań tralokinumabu i dupilumabu włączonych do niniejszej analizy.

Parametr	ECZTRA-6	LIBERTY AD ADOL
Rejon geograficzny	Ameryka Północna, Europa, w tym Polska, Azja i Australia	Ameryka Północna
Populacja	Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS w wieku 12-17 lat	

<b>Metoda badania</b>	RCT, DB, III faza	
<b>Ramiona badania</b>	TRA 150 mg Q2W (niezgodnie z ChPL) TRA 300 mg Q2W PLC	DUPI 200/300 mg Q2W DUPI 400 mg Q4W (niezgodnie z ChPL) PLC
<b>Okres wymywania dla leczenia miejscowego (mGKS/TCI)</b>	2 tygodnie	
<b>IGA=4, %</b>	TRA 300 mg Q2W: 49,5% PLC: 45,7%	DUPI 200/300 mg Q2W: 52,4% PLC: 54,1%
<b>Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi sterydami, %</b>	TRA 300 mg Q2W: 34,0% PLC: 52,1%	DUPI 200/300 mg Q2W: 25,6% PLC: 24,7%
<b>Czas trwania kontrolowanej placebo fazy badania</b>	16 tygodni	
<b>Możliwość leczenia ratunkowego</b>	Dozwolone w każdym momencie badania; pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe między 2. a 16 tyg. uznano za nieodpowiadających na leczenie	Dozwolone w każdym momencie badania; pacjenci, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w dowolnym momencie badania uznano za nieodpowiadających na leczenie

## 4.4 Analiza skuteczności

### 4.4.1 Skuteczność tralokinumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania ECZTRA-6 dotyczące skuteczności tralokinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu AZS [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 lat.

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku/placebo (FAS, ang. *full analysis set*). Analizie punktów końcowych poddano 16- i 52-tygodniowy okres obserwacji, odpowiednio leczenie początkowe oraz leczenie początkowe z leczeniem podtrzymującym.

W badaniu pacjenci otrzymali dawkę początkową tralokinumabu wynoszącą 600 mg lub 300 mg w 1. dniu, a następnie otrzymywali odpowiednio dawkę 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub 150 mg co 2 tygodnie (Q2W) do 16. tygodnia. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy przyjmowali dawkę tralokinumabu 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg), zgodnie z ChPL.

W przypadku, gdy pacjent przyjął leczenie ratunkowe między 2. a 16. tygodniem leczenia został uznany jako nieodpowiadający na leczenie.

#### 4.4.1.1 Odsetek pacjentów z EASI-75

Odsetek pacjentów z 75-procentową redukcją zmian AZS (EASI-75, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie w 16. tygodniu leczenia, stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECZTRA-6.

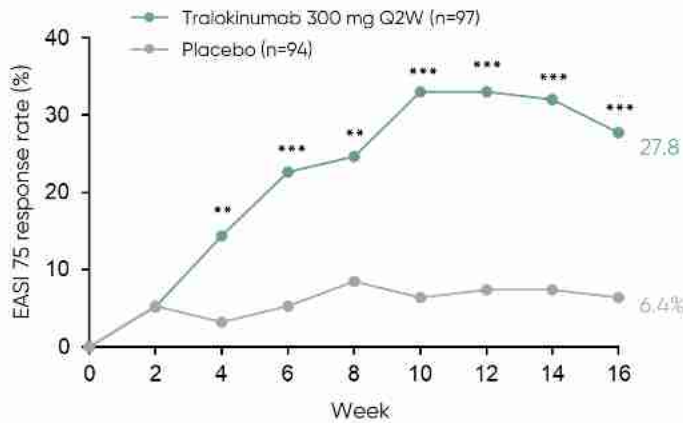
Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI-75 w grupie tralokinumabu bez leczenia ratunkowego w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=4,36; 95%CI: 1,89; 10,08; p<0,001). Odsetek pacjentów z EASI-75 był wyższy w przypadku tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia (Ryc. 2). Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-75 w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	27	97	27,8	6	94	6,4	4,36 (1,89; 10,08) p<0,001	0,21 (0,11; 0,32) p<0,001



Ryc. 2. Odsetek pacjentów z EASI-75 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.2 Odsetek pacjentów z IGA 0/1

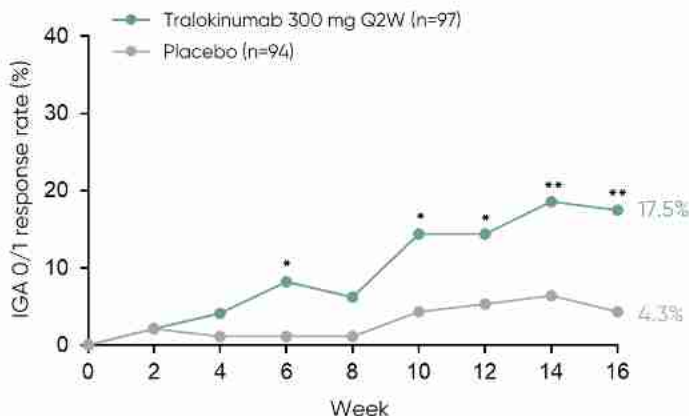
Stopień nasilenia AZS wg skali IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*), pozwalającej na ogólną ocenę nasilenia rumienia, nacieku, sączenia oraz obecności grudek i strupów, stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECZTRA-6. Skala IGA to 5-stopniowa skala, w której wynik równy 0 oznacza brak zmian chorobowych, a wynik równy 4 oznacza ciężką postać choroby. Odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oceniano w 16. tygodniu leczenia.

Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) w grupie tralokinumabu bez leczenia ratunkowego w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=4,12; 95%CI: 1,44; 11,79; p=0,008). Odsetek pacjentów z IGA 0/1 był wyższy w przypadku tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia (Ryc. 3). Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: IGA 0/1 w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	17	97	17,5	4	94	4,3	4,12 (1,44; 11,79) p=0,008	0,13 (0,05; 0,22) p=0,002

Ryc. 3. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.3 Co najmniej 4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie najgorszego nasilenia świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby mierzonego w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) u pacjentów z wyjściową średnią  $\geq 4$  punktów w skali NRS. NRS to skala numeryczna zawierająca 11 stopni nasilenia świądu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 największy wyobraźalny świąd.

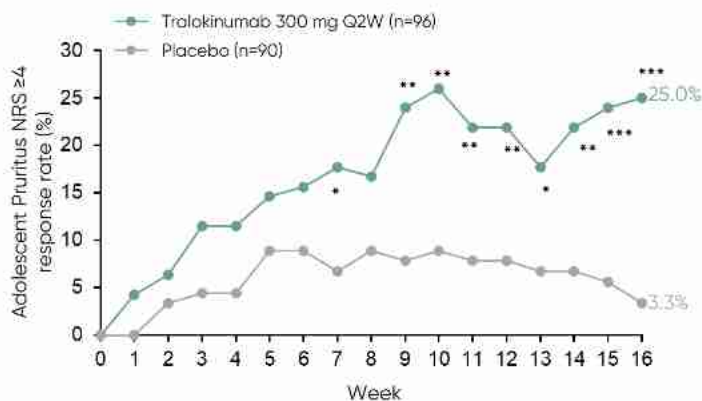
Wyniki badania wykazały istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie nasilenia świądu mierzonego skalą NRS w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=7,50; 95%CI: 2,34; 24,05;  $p<0,001$ ). Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie nasilenia świądu mierzonego skalą NRS był wyższy w przypadku tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 4). Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie świądu wieku młodzieńczego w skali NRS w 16. tygodniu leczenia\*.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	24	96	25,0	3	90	3,3	7,50 (2,34; 24,05) $p<0,001$	0,22 (0,12; 0,31) $p<0,001$

\* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią NRS wynoszącą  $\geq 4$

Ryc. 4. Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie świądu w skali NRS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.4 Odsetek pacjentów z EASI-50

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z 50-procentową redukcją zmian AZS (EASI-50, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie.

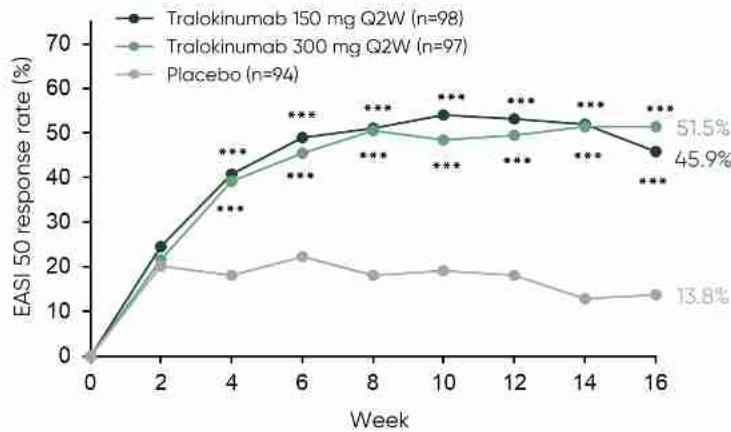
Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI-50 w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=3,73; 95%CI:

2,17; 6,40;  $p < 0,001$ ). Odsetek pacjentów z EASI-50 był wyższy w przypadku tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia (Ryc. 5). Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-50 w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	50	97	51,5	13	94	13,8	3,73 (2,17; 6,40) $p < 0,001$	0,38 (0,26; 0,50) $p < 0,001$

Ryc. 5. Odsetek pacjentów z EASI-50 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.5 Odsetek pacjentów z EASI-90

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z 90-procentową redukcją zmian AZS (EASI-90, ang. *Eczema Area and Severity Index*), uwzględniającą ich rozległość i nasilenie.

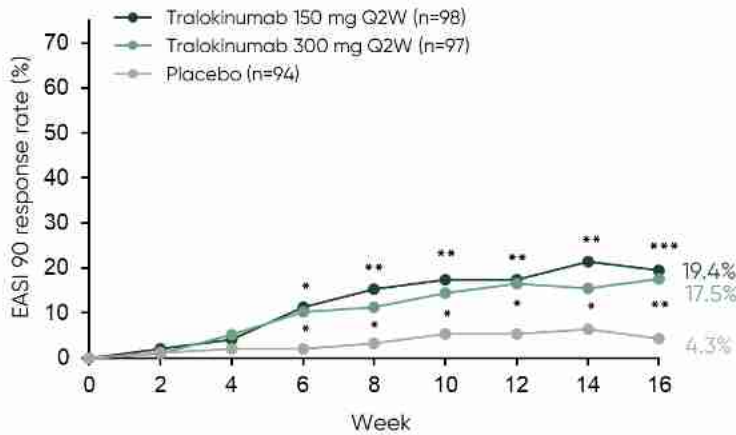
Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z EASI-90 w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=4,12; 95%CI: 1,44; 11,79;  $p=0,008$ ). Odsetek pacjentów z EASI-90 był wyższy w przypadku tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia (Ryc. 6). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-90 w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	17	97	17,5	4	94	4,3	4,12 (1,44; 11,79) $p=0,008$	0,13 (0,05; 0,22) $p=0,002$



Ryc. 6. Odsetek pacjentów z EASI-90 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.6 Zmiana wyniku SCORAD

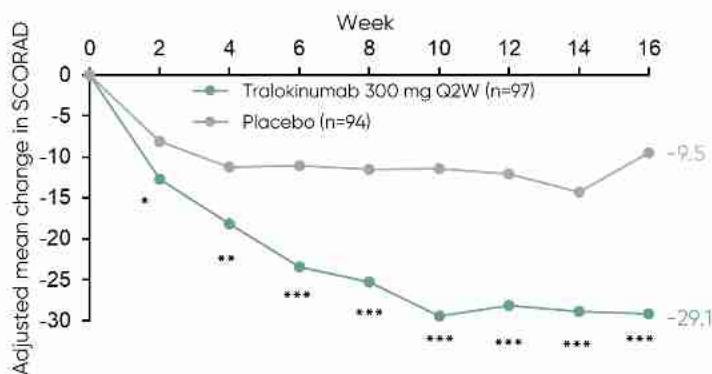
Zmiana nasilenia choroby w skali SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) w stosunku do wartości początkowych oceniana była w ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6. Maksymalny wynik skali SCORAD wynosi 103 punkty, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie dolegliwości.

Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia nasilenia choroby w skali SCORAD w porównaniu do placebo w ciągu 16 tygodni leczenia (MD= -19,60; 95%CI: -27,13; -12,07;  $p < 0,001$ ). Średnia zmiana wyniku w skali SCORAD była wyższa dla tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 7). Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku SCORAD w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
ECZTRA-6	-29,1	23,6	97	-9,5	29,1	94	-19,60 (-27,13; -12,07) $p < 0,001$

Ryc. 7. Zmiana wyniku w skali SCORAD od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).





#### 4.4.1.7 Zmiana wyniku CDLQI

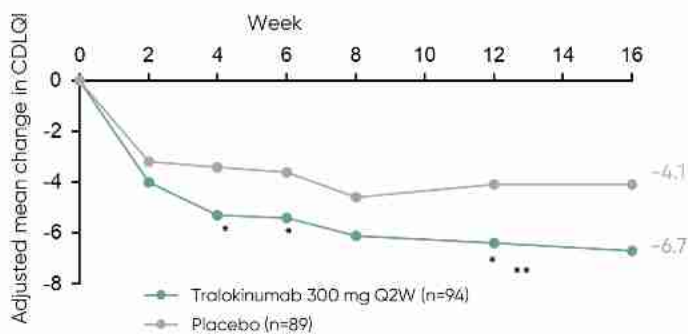
Zmiana w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (CDLQI, ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) oceniano w ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6. Wyniki skali CDLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów choroby na jakość życia.

Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie większą redukcję w zakresie skali CDLQI w porównaniu do placebo w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-2,60; 95%CI: -4,40; -0,80; p=0,005). Średnia zmiana wyniku w skali CDLQI była wyższa dla tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 8). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku CDLQI w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
ECZTRA-6	-6,7	5,8	94	-4,1	6,6	89	-2,60 (-4,40; -0,80) p=0,005

Ryc. 8. Zmiana wyniku w skali CDLQI od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.8 Co najmniej 6-punktowa poprawa w skali CDLQI

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą (istotną klinicznie) w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (CDLQI, ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*). Wyniki skali CDLQI mogą wynosić od 0 do 30, przy czym wyższy wynik wskazuje większy wpływ objawów choroby na jakość życia.

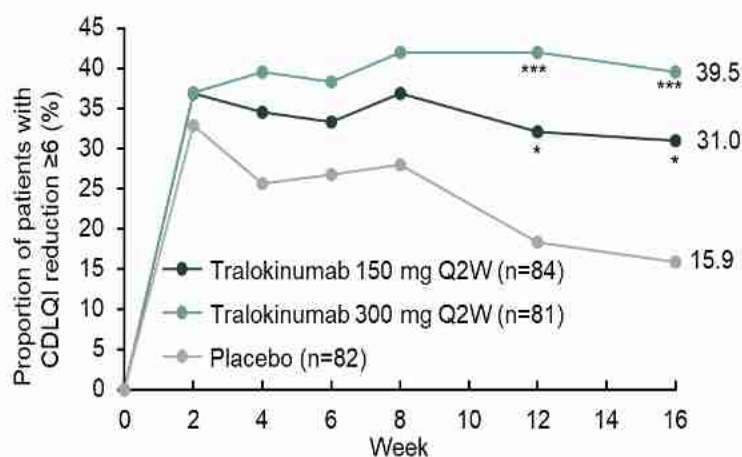
Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia (RR=2,49; 95%CI: 1,41; 4,39; p=0,002). Odsetek pacjentów z 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI był wyższy w przypadku tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia (Ryc. 9). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 6-punktowa poprawa wyniku skali CDLQI w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6	32	81	39,5	13	82	15,9	2,49 (1,41; 4,39) p=0,002	0,24 (0,10; 0,37) p<0,001

\* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią CDLQI wynoszącą  $\geq 6$

Ryc. 9. Odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą w zakresie wyniku skali CDLQI od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.9 Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano zmianę w zakresie zaburzeń snu związanych z egzemą w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*). NRS to skala numeryczna zawierająca 11 stopni - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak problemu, natomiast 10 najgorsze wyobrażalne zaburzenie snu związane z egzemą.

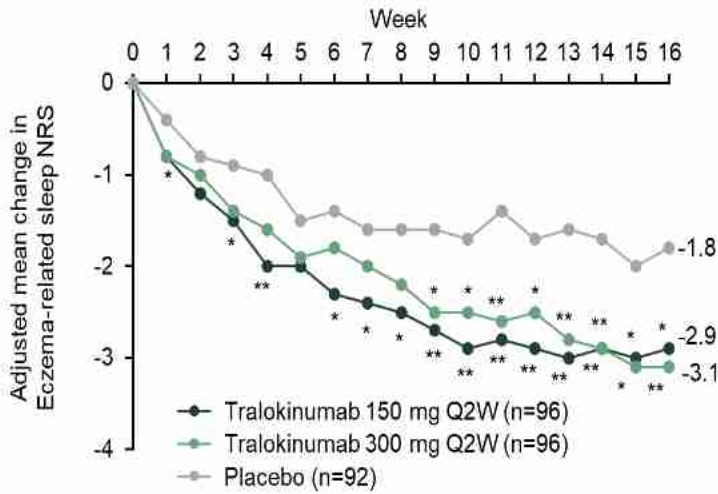
Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia zaburzeń snu związanych z egzemą w skali NRS w porównaniu z placebo, w ciągu 16 tygodni leczenia (MD=-1,30; 95%CI: -2,28; -0,32; p=0,009). Średnia zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS była wyższa dla tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 10). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
ECZTRA-6	-3,1	2,4	62	-1,8	2,2	31	-1,30 (-2,28; -0,32) p=0,009

\* wg autorów publikacji

Ryc. 10. Zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.10 Co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą (istotną klinicznie) w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*) w stosunku do wartości początkowych. Maksymalny wynik skali POEM to 28 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.

Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu w zakresie zmniejszenia objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna w skali POEM w porównaniu z placebo, w ciągu 16 tygodni leczenia (RR=4,47; 95%CI: 2,32; 8,61;  $p<0,001$ ). Średnia zmiana wyniku w skali POEM była wyższa dla tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 11). Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

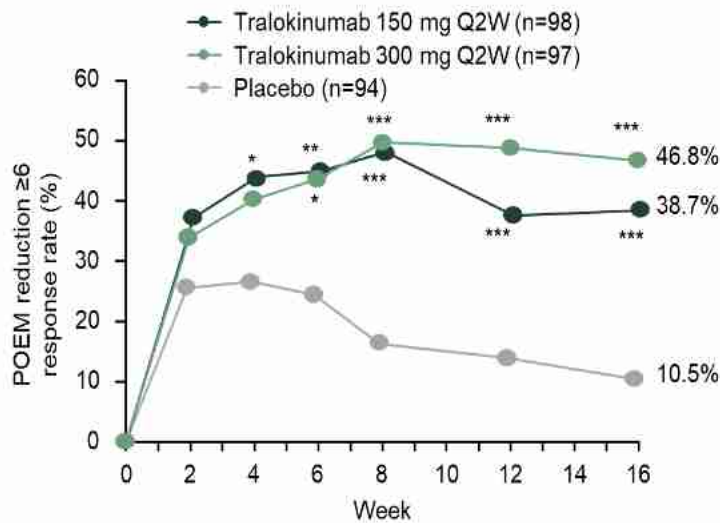
Tab. 23. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM w 16. tygodniu leczenia.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
ECZTRA-6*	44	94	46,8	9	86	10,5	4,47 (2,32; 8,61) $p<0,001$	0,36 (0,24; 0,48) $p<0,001$

\* dotyczy pacjentów z wyjściową średnią POEM wynoszącą  $\geq 6$



Ryc. 11. Odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą w zakresie wyniku skali POEM od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.1.11 Zmiana wyniku HADS

Poziom lęku i depresji oceniony został w badaniu ECZTRA-6 za pomocą 14-stopniowej skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), w której 7 pozycji dotyczy lęku oraz 7 depresji (każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 3). W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się poziom lęku i depresji skategoryzowany jako „normalny” (0-7), „łagodny” (8-10), „umiarkowany” (11-14) oraz „ciężki” (15-21).

Wyniki badania wskazały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tralokinumabu pod względem zaburzeń lękowych i depresyjnych ocenionych wg skali HADS w porównaniu z placebo, w ciągu 16 tygodni leczenia ( $p=0,023$ ). Średnia zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS była wyższa dla tralokinumabu od początku leczenia (Ryc. 12). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

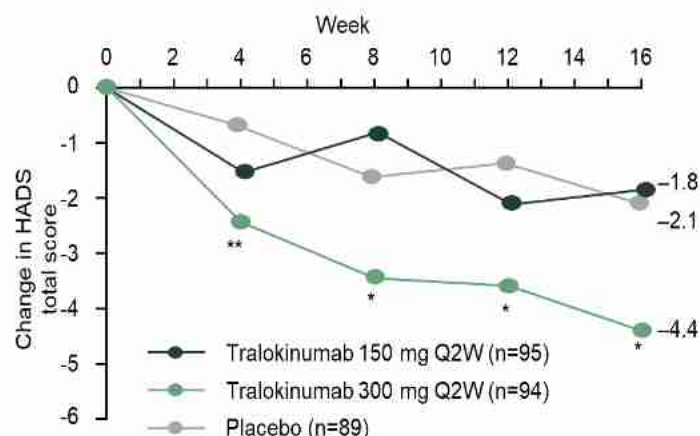
Tab. 24. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku w skali HADS w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych.

Badanie	Tralokinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
ECZTRA-6	-4,4	b.d.	94	-2,1	b.d.	89	$p=0,023^*$

\* wg autorów publikacji



Ryc. 12. Zmiana wyniku w skali HADS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



## 4.4.2 Długoterminowa skuteczność tralokinumabu

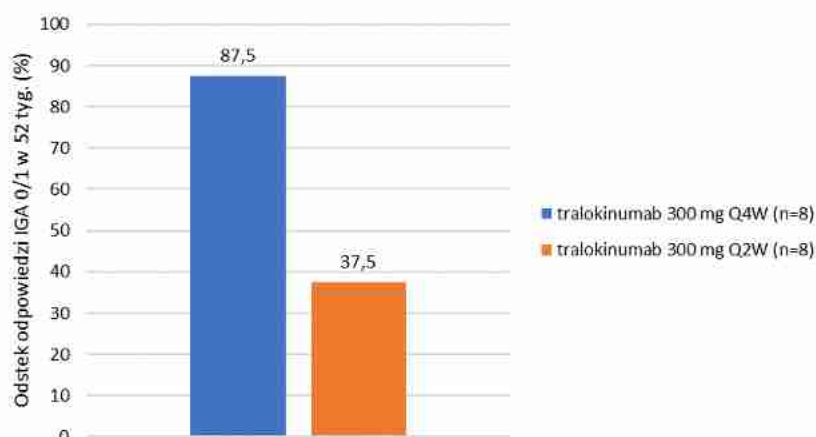
### 4.4.2.1 Faza podtrzymująca

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi do 52. tygodnia pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na początkowe 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W lub 150 mg Q2W (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego, zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej dawkę podawaną co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów przyjmujących tralokinumab w dawce 300 mg, zgodnie z ChPL.

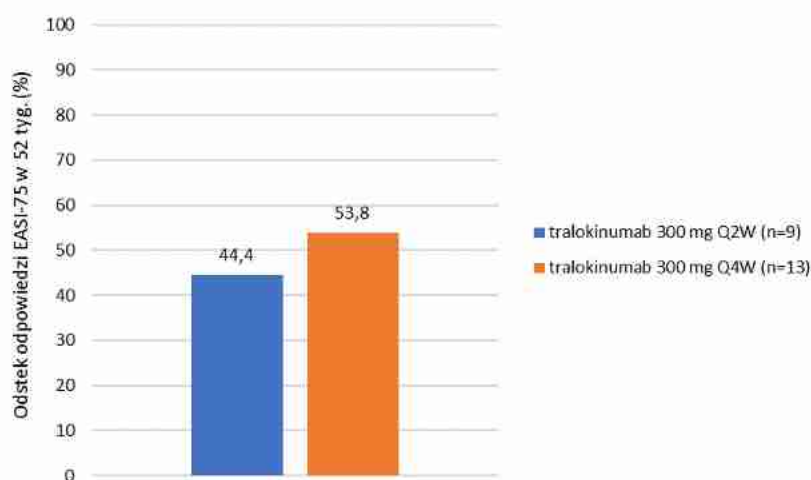
Spośród 24 pacjentów, którzy ukończyli 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W i uzyskali odpowiedź na leczenie bez stosowania leczenia ratunkowego, 11 pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q2W, a 13 pacjentów do grupy przyjmującej tralokinumab w dawce 300 mg Q4W.

Wyniki dotyczące skuteczności tralokinumabu w 52. tygodniu leczenia wskazały na utrzymywanie się odpowiedzi IGA 0/1 u 87,5% i 37,5% pacjentów, odpowiednio przyjmujących tralokinumab 300 mg co 4 i co 2 tygodnie, bez leczenia ratunkowego (Ryc. 13). Z kolei utrzymanie się odpowiedzi EASI-75 odnotowano u 53,8% i 44,4% pacjentów, odpowiednio dla tralokinumabu 300 mg przyjmowanego co 4 i co 2 tygodnie, bez przyjmowania leczenia ratunkowego (Ryc. 14). Leczeniu ratunkowemu poddanych zostało łącznie 3 (12,5%) pacjentów, w tym 2 przyjmujących tralokinumab 300 mg co 2 tygodnie. W ramach leczenia ratunkowego pacjenci przyjmowali miejscowe kortykosteroidy (100%), jeden pacjent z grupy tralokinumabu 300 mg Q4W przyjmował dodatkowo takrolimus (33,3%).

Ryc. 13. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 w 52. tygodniu leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W i 300 mg Q4W (bez stosowania leczenia ratunkowego) podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6.



Ryc. 14. Odsetek pacjentów z EASI-75 w 52. tygodniu leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W i 300 mg Q4W (bez stosowania leczenia ratunkowego) podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6.



#### 4.4.2.2 Otwarta faza badania

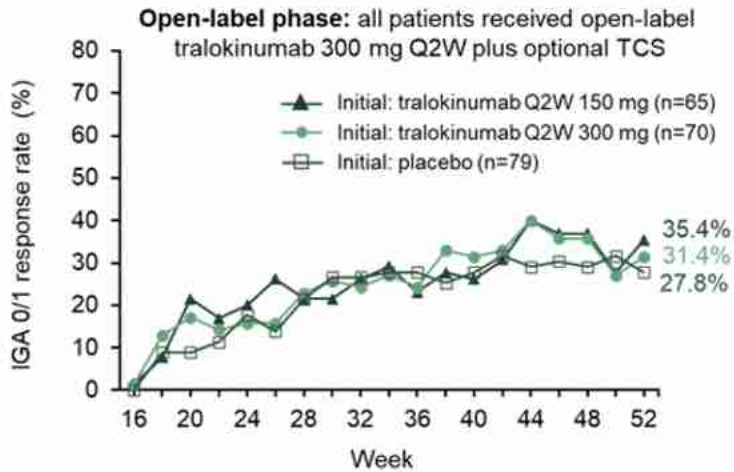
Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu badania tj. nie uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75 oraz pacjenci, u których odpowiedź na leczenie nie utrzymała się w okresie leczenia podtrzymującego i ci, którzy zastosowali leczenie ratunkowe w okresie początkowym, zostali przekierowani do grupy leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co 2 tygodnie (z możliwością stosowania miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej sile działania lub inhibitorów kalcyneuryny na czynną zmianę chorobową, według uznania badacza).

Równoległe z fazą leczenia podtrzymującego łącznie 214 pacjentów zostało przeniesionych do otwartej próby leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W w 16. tygodniu badania. W 52. tygodniu badania IGA 0/1 osiągnęło 35,4% (23/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, 31,4% (22/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 27,8% (22/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS (Ryc. 15). EASI-75 osiągnęło 63,1% (41/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu

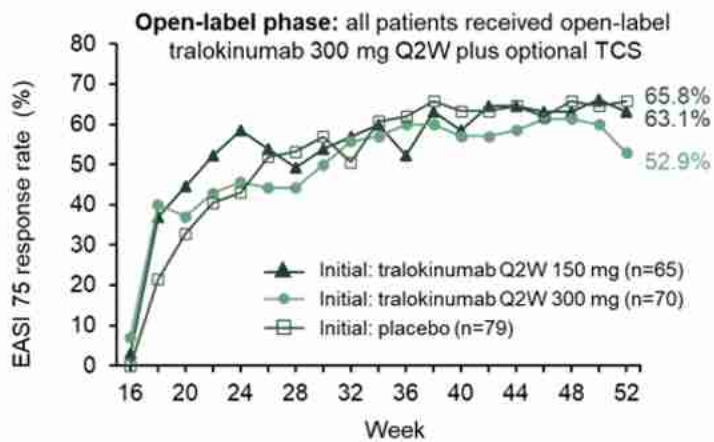


150 mg Q2W, 52,9% (37/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 65,8% (52/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS (Ryc. 16).

Ryc. 15. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



Ryc. 16. Odsetek pacjentów z EASI-75 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).

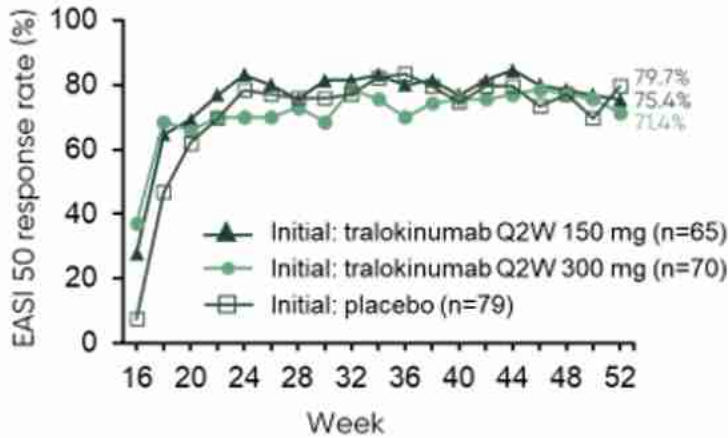


Jakiegokolwiek leczeniu ratunkowemu podczas otwartej fazy badania poddano 52,1% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków w ramach leczenia ratunkowego należały miejscowe kortykosteroidy (49,1%). Łącznie, w otwartej fazie badania, 7,7% pacjentów stosowało mGKS o wysokiej sile działania lub leczenie ogólnoustrojowe AZS.

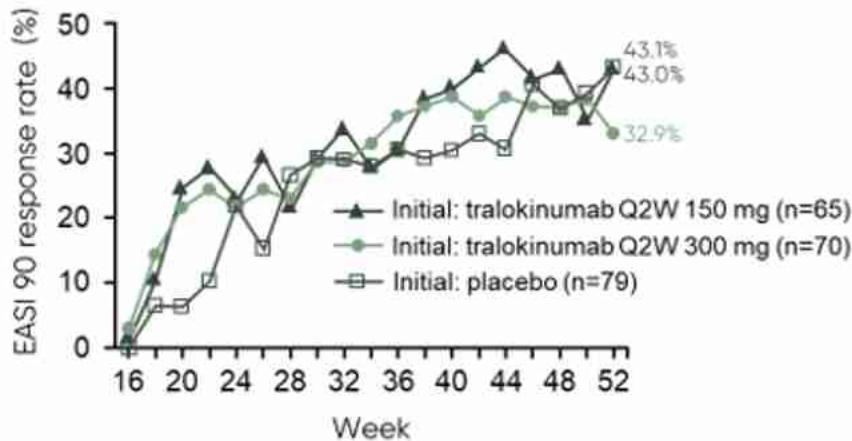
Ponad 70% pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu, osiągnęło klinicznie znaczące odpowiedzi EASI-50 w ciągu 4-8 tygodni po przejściu do fazy otwartej badania. EASI-50 osiągnęło 75,4%, 71,4% i 79,7% pacjentów, odpowiednio przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo (Ryc. 17). Z kolei wzrost odsetka odpowiedzi EASI-90 był bardziej stopniowy i w 52. tygodniu wyniósł 43,0%, 32,9% i 43,1% odpowiednio u pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo (Ryc. 18).



Ryc. 17. Odsetek pacjentów z EASI-50 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



Ryc. 18. Odsetek pacjentów z EASI-90 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file).



#### 4.4.3 Skuteczność tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego tralokinumabu z dupilumabem przez wspólny komparator placebo. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

##### 4.4.3.1 Dychotomiczne punktu końcowe

W Tab. 26 zestawiono porównanie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem przez wspólny komparator placebo w zakresie dychotomicznych punktów końcowych. Porównanie pośrednie wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia.

Tab. 25. Porównanie pośrednie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem: dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	tralokinumab vs. placebo	dupilumab vs. placebo	tralokinumab vs. dupilumab
EASI-75	4,36 (1,89; 10,08)	5,03 (2,37; 10,71)	0,87 (0,28; 2,67)
IGA 0/1	4,12 (1,44; 11,79)	10,37 (2,50; 42,95)*	0,40 (0,07; 2,33)
EASI-50	3,73 (2,17; 6,40)	4,71 (2,64; 8,40)	0,79 (0,36; 1,75)
EASI-90	4,12 (1,44; 11,79)	9,85 (2,37; 40,95)	0,42 (0,07; 2,46)
≥4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS	7,50 (2,34; 24,05)	7,68 (2,83; 20,84)	0,98 (0,21; 4,53)
≥6-punktowa poprawa w skali CDLQI	2,49 (1,41; 4,39)	3,07 (1,88; 5,01)	0,81 (0,38; 1,72)

\* IGA 0/1 i co najmniej 2-punktowa redukcja w skali IGA

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny

#### 4.4.3.2 Ciągłe punkty końcowe

Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem przez wspólny komparator placebo wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie zmiany wyniku jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych mierzonej skalą CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia (Tab. 26). Przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe dla pozostałych ciągłych punktów końcowych ze względu na różnice w definicjach poszczególnych punktów końcowych w badaniach klinicznych tralokinumabu i dupilumabu.

Tab. 26. Porównanie pośrednie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem: ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, MD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD (95% CI)
	tralokinumab vs. placebo	dupilumab vs. placebo	tralokinumab vs. dupilumab
Zmiana wyniku CDLQI	-2,60 (-4,40; -0,80)	-3,40 (-4,92; -1,88)	0,80 (-1,56; 3,16)

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci



## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

### 4.5.1 Bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania ECZTRA-6 dotyczące bezpieczeństwa tralokinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu AZS [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 lat.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku/placebo. Analizie punktów końcowych poddano 16- i 52-tygodniowy okres obserwacji, odpowiednio leczenie początkowe oraz leczenie początkowe z leczeniem podtrzymującym.

W badaniu pacjenci otrzymali dawkę początkową tralokinumabu wynoszącą 600 mg lub 300 mg w 1. dniu, a następnie otrzymywali odpowiednio dawkę 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub 150 mg co 2 tygodnie (Q2W) do 16. tygodnia. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy przyjmowali dawkę tralokinumabu 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg), zgodnie z ChPL.

#### 4.5.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Tab. 27 zestawiono ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*) odnotowane w trakcie badania ECZTRA-6, podczas 16-tygodniowego okresu leczenia. Częstość SAE była niska zarówno w grupie tralokinumabu jak i placebo (odpowiednio: 1,0% i 5,3%). Stosowanie tralokinumabu w porównaniu z placebo nie różniło się istotnie statystycznie w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Podczas badania ECZTRA-6 nie odnotowano zgonu w żadnej z grup.

Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu ECZTRA-6.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
≥1 SAE*	1	97	1,0	5	94	5,3	0,19 (0,02; 1,63) p=0,13	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,09

\* do ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie tralokinumabu należało: złamanie kości promieniowej (n=1), w grupie placebo: mononukleozą zakaźną (n=1), atopowe zapalenie skóry (n=1), ostra niewydolność oddechowa (n=1), astma (n=1), reakcja anafilaktyczna (n=1)

#### 4.5.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 28 zestawiono zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*, AEs), bez względu na rodzaj zaburzeń, odnotowane w trakcie 16-tygodniowego okresu leczenia w badaniu ECZTRA-6. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tralokinumabem a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego czy zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Odsetki pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem były podobne w grupie tralokinumabu i placebo (odpowiednio: 64,9% vs. 61,7%, 25,8% vs. 21,3%). W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.



Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu ECZTRA-6.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
≥1 AE	63	97	64,9	58	94	61,7	1,05 (0,85; 1,31) p=0,64	0,03 (-0,10; 0,17) p=0,64
AE związane z leczeniem	25	97	25,8	20	94	21,3	1,21 (0,72; 2,03) p=0,47	0,04 (-0,08; 0,17) p=0,46
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	97	0,0	0	94	0,0	-	-

#### 4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W Tab. 29 zestawiono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse event of special interest*), do których należały: zaburzenia oczu ogółem, zapalenie spojówek (różnego pochodzenia), zapalenie rogówki, wyprysk opryszczkowy, nowotwory, infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W trakcie 16-tygodniowego okresu leczenia w badaniu ECZTRA-6 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia wymienionych wyżej zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiła istotna statystycznie bezwzględna różnica ryzyka w zakresie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, która odnotowana została częściej w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo.

Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w badaniu ECZTRA-6.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaburzenia oczu ogółem	4	97	4,1	2	94	2,1	1,94 (0,36; 10,33) p=0,44	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,43
Zapalenie spojówek	3	97	3,1	2	94	2,1	1,45 (0,25; 8,50) p=0,68	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,68
ogólne	0	97	0,0	0	94	0,0	-	-
bakteryjne	1	97	1,0	0	94	0,0	0,48 (0,04; 5,25) p=0,55	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,54
alergiczne	2	97	2,1	2	94	2,1	4,85 (0,24; 99,64) p=0,31	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,24
wirusowe	0	97	0,0	0	94	0,0	-	-
Zapalenie rogówki	1	97	1,0	0	94	0,0	0,48 (0,04; 5,25) p=0,55	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,54
Wyprysk opryszczkowy	0	97	0,0	1	94	1,1	0,32 (0,01; 7,83) p=0,49	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,47
Nowotwory	0	97	0,0	0	94	0,0	-	-
Infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego	2	97	2,1	2	94	2,1	1,94 (0,18; 21,02) p=0,59	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,58
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	7	97	7,2	1	94	1,1	6,78 (0,85; 54,08) p=0,07	0,06 (0,01; 0,12) p=0,03

\* obejmujące ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia

#### 4.5.1.4 Częste zdarzenia niepożądane

Do częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z badanych grup należały: wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem, atopowe zapalenie skóry, astma i ból głowy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: częste zdarzenia niepożądane (u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z badanych grup) w badaniu ECZTRA-6.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	12	97	12,4	8	94	8,5	1,45 (0,62; 3,40) p=0,39	0,04 (-0,05; 0,13) p=0,38
Zapalenie górnych dróg oddechowych	11	97	11,3	4	94	4,3	2,66 (0,88; 8,08) p=0,08	0,07 (-0,00; 0,15) p=0,06
Atopowe zapalenie skóry ogółem	7	97	7,2	12	94	12,8	0,57 (0,23; 1,37) p=0,21	-0,06 (-0,14; 0,03) p=0,20
Astma	3	97	3,1	5	94	5,3	0,58 (0,14; 2,36) p=0,45	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,44
Ból głowy	6	97	6,2	3	94	3,2	1,94 (0,50; 7,53) p=0,34	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,33

#### 4.5.2 Długoterminowe bezpieczeństwo tralokinumabu

##### 4.5.2.1 Faza podtrzymująca

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi do 52. tygodnia pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na początkowe 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W lub 150 mg Q2W (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego, zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej dawkę podawaną co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów przyjmujących tralokinumab w dawce 300 mg, zgodnie z ChPL. Pacjenci z grupy placebo, którzy osiągnęli pierwszorzędowy(e) punkt(y) końcowy(e) w 16. tygodniu bez zastosowania leczenia doraźnego nadal otrzymywali placebo co 2 tygodnie do 52. tygodnia.

Spośród 24 pacjentów, którzy ukończyli 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W i uzyskali odpowiedź na leczenie bez stosowania leczenia ratunkowego, 11 pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q2W, a 13 pacjentów do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q4W. Przyjmowanie placebo w ramach fazy podtrzymującej kontynuowane było przez 6 pacjentów.

Profil bezpieczeństwa leczenia długoterminowego tralokinumabem był podobny do obserwowanego w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni. W okresie od 16. do 52. tygodnia leczenia wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 63,6% (7/11), 46,2% (6/13) i 66,7% (4/6) pacjentów, odpowiednio z grupy tralokinumabu 300 mg Q2W, tralokinumabu 300 mg Q4W i placebo (w okresie 16 tygodni leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 64,9% pacjentów leczonych tralokinumabem 300 mg Q2W i 61,7% pacjentów z grupy placebo). Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożąda-



nych w którejkolwiek z analizowanych grup. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zarejestrowane zostało u 18,2% (2/11), 15,4% (2/13) i 16,7% (1/6), odpowiednio z grupy tralokinumabu 300 mg Q2W, tralokinumabu 300 mg Q4W i placebo (w okresie 16 tygodni leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 25,8% pacjentów leczonych tralokinumabem 300 mg Q2W i 21,3% pacjentów z grupy placebo). Ponadto w grupie tralokinumabu 300 mg Q2W u dwóch pacjentów odnotowano wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, a u jednego pacjenta zgłoszono zmęczenie. W grupie tralokinumabu 300 mg Q4W zgłoszono po jednym przypadku wystąpienia alergicznego zapalenia spojówek, wirusowego zapalenia górnych dróg oddechowych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W grupie placebo odnotowano po jednym przypadku infekcji skóry wymagającej leczenia ogólnoustrojowego i atopowe zapalenie skóry. W przypadku pozostałych monitorowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Bezpieczeństwo tralokinumabu podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6 (od 17. do 52. tygodnia).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiedź na leczenie tralokinumabem 300 mg Q2W w 16. tygodniu						Odpowiedź na leczenie w grupie placebo		
	Tralokinumab 300 mg Q2W			Tralokinumab 300 mg Q4W			Placebo Q2W		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
≥1 SAE	0	11	0,0	0	13	0,0	0	6	0,0
≥1 AE	7	11	63,6	6	13	46,2	4	6	66,7
AE związane z leczeniem	2	11	18,2	2	13	15,4	1	6	16,7
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	11	0,0	0	13	0,0	0	6	0,0
AE specjalnego zainteresowania									
Alergiczne zapalenie spojówek	0	11	0,0	1	13	7,7	0	6	0,0
Zapalenie rogówki	0	11	0,0	0	13	0,0	0	6	0,0
Wyprysk opryszczkowy	0	11	0,0	0	13	0,0	0	6	0,0
Nowotwory	0	11	0,0	0	13	0,0	0	6	0,0
Infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego	0	11	0,0	0	13	0,0	1	6	16,7
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	0	11	0,0	1	13	7,7	0	6	0,0
Częste AE (≥5% w którejkolwiek z grup)									
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	2	11	18,2	1	13	7,7	0	6	0,0
Zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem	2	11	18,2	0	13	0,0	0	6	0,0
Atopowe zapalenie skóry ogółem	0	11	0,0	0	13	0,0	1	6	16,7
Zmęczenie	1	11	9,1	0	13	0,0	0	6	0,0

\* obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia



#### 4.5.2.2 Otwarta faza badania

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu badania tj. nie uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75 oraz pacjenci, u których odpowiedź na leczenie nie utrzymywała się w okresie leczenia podtrzymującego i ci, którzy zastosowali leczenie ratunkowe w okresie początkowym, zostali przekierowani do grupy leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co 2 tygodnie (z możliwością stosowania miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej sile działania lub inhibitorów kalcyneuryny na czynną zmianę chorobową, według uznania badacza).

Profil bezpieczeństwa leczenia długoterminowego tralokinumabem był podobny do obserwowanego w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni. W okresie od 16. do 52. tygodnia leczenia wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 67,5% pacjentów (w okresie 16 tygodni leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 64,9% pacjentów leczonych tralokinumabem 300 mg Q2W). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłosiło 3,0% (7/234) pacjentów (w okresie 16 tygodni leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W zgłoszono 1 przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zarejestrowane zostało u 27,8% pacjentów (w okresie 16 tygodni leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 25,8% pacjentów leczonych tralokinumabem 300 mg Q2W). Do innych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez  $\geq 10\%$  pacjentów należały: wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych (18,8%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem (10,7%). Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Bezpieczeństwo tralokinumabu podczas fazy otwartej badania ECZTRA-6 (od 17. do 52. tygodnia).

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab 300 mg Q2W		
	n	N	%
$\geq 1$ SAE*	7	234	3,0
$\geq 1$ AE	158	234	67,5
AE związane z leczeniem	65	234	27,8
AE prowadzące do przerwania leczenia	2	234	0,9
AE specjalnego zainteresowania			
Bakteryjne zapalenie spojówek	3	234	1,3
Alergiczne zapalenie spojówek	4	234	1,7
Zapalenie spojówek ogółem	4	234	1,7
Zapalenie rogówki	1	234	0,4
Wyprysk opryszczkowy	0	234	0,0
Nowotwory	0	234	0,0
Infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego	7	234	3,0
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	15	234	6,4
Częste AE ( $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup)			
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	44	234	18,8
Zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem	25	234	10,7
Atopowe zapalenie skóry ogółem	19	234	8,1
Ból głowy	12	234	5,1

\* jadłowstręt psychiczny (n=1), zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (n=1), myśli samobójcze (n=1), zapalenie błony śluzowej żołądka (n=1), reakcja anafilaktyczna (n=1), perforacja wyrostka robaczkowego (n=1, wstrząs mózgu (n=1)

\*\* obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia

### 4.5.3 Bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (porównanie pośrednie)

W Tab. 33 zestawiono porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem przez wspólny komparator placebo. Porównanie pośrednie wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w ciągu 16 tygodni leczenia. Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (RR=3,86; 95%CI: 1,02; 14,62). Zwrócić należy jednak uwagę na podobną częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie tralokinumabu i dupilumabu tj. odpowiednio u 11,3% i 12,2% pacjentów, z kolei częstość występowania tego zdarzenia w grupach kontrolnych badań tralokinumabu i dupilumabu była różna i dotyczyła odpowiednio 4,3% i 17,6% pacjentów. Zatem porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem w zakresie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych doprowadziło do uzyskania istotnej statystycznie różnicy między terapiami.

Tab. 33. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	tralokinumab vs. placebo	dupilumab vs. placebo	tralokinumab vs. dupilumab
≥1 SAE	0,19 (0,02; 1,63)	0,35 (0,01; 8,36)	0,54 (0,01; 30,24)
≥1 AE	1,05 (0,85; 1,31)	1,04 (0,85; 1,26)	1,01 (0,75; 1,35)
Zgon	-	-	-
Zaburzenia oczu ogółem	1,94 (0,36; 10,33)	1,18 (0,45; 3,12)	1,64 (0,24; 11,41)
Wyprysk opryszczkowy	0,32 (0,01; 7,83)	0,35 (0,04; 3,25)	0,91 (0,02; 49,51)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	6,78 (0,85; 54,08)	2,42 (0,65; 9,04)	2,80 (0,24; 32,74)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	2,66 (0,88; 8,08)	0,69 (0,33; 1,45)	3,86 (1,02; 14,62)
Atopowe zapalenie skóry ogółem	0,57 (0,23; 1,37)	0,74 (0,41; 1,33)	0,77 (0,26; 2,24)
Ból głowy	1,94 (0,50; 7,53)	1,04 (0,43; 2,48)	1,87 (0,37; 9,37)

AE - zdarzenia niepożądane, SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane

\* obejmuje ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia



## 4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 16.01.2022 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa tralokinumabu. W celu pełnej oceny bezpieczeństwa tralokinumabu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz bazę *VigiBase* (zarządzaną przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*).

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa tralokinumabu.

Lek Adtralza® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 17 czerwca 2021 r. W leczeniu młodzieży w wieku 12-17 lat lek Adtralza® został zarejestrowany przez EMA 14 października 2022 r. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Adtralza® u osób dorosłych to: zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia oraz inne zakażenia nosa i gardła), które mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów. Do innych powszechnie występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zaczerwienienie i dyskomfort w oku (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów). W przypadku dzieci w badaniach wykazano, że profil bezpieczeństwa leku jest podobny do profilu bezpieczeństwa leku u osób dorosłych. Pełny wykaz działań niepożądanych oraz ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Adtralza znajduje się w Ulotce dla pacjenta (EPAR 2022).

Tralokinumab pod nazwą Adbry® został zarejestrowany w Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 27 grudnia 2020 roku. Agencja FDA uznała, że nie jest konieczne obejmowanie leku specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS). Ryzyko związane ze stosowaniem tralokinumabu jest podobne jak w przypadku innych antagonistów interleukiny (IL)-13, w tym potencjalne ryzyko zaburzeń oka po zastosowaniu dupilumabu (FDA 2021a). W oficjalnie zatwierdzonej ulotce leku wskazuje się na ostrzeżenia przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi w zakresie:

- Nadwrażliwości

Tralokinumab może powodować anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia poważnej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić Adbry® i rozpocząć odpowiednią terapię.

- Zapalenia spojówki i rogówki

Najczęściej zgłaszanym schorzeniem oka było zapalenie spojówek. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub rogówki wyzdrowiała lub dochodziła do siebie w okresie leczenia.

- Infekcji pasożytniczych

Przed rozpoczęciem leczenia Adbry® należy leczyć pacjentów z istniejącymi wcześniej infekcjami. Jeśli pacjenci zakażą się podczas przyjmowania leku i nie zareagują na leczenie przeciw pasożytom, należy przerwać leczenie Adbry® do czasu ustąpienia infekcji.



- Ryzyka zakażenia żywymi szczepionkami

Adbry® może zmieniać odporność pacjenta i zwiększać ryzyko infekcji po podaniu żywych szczepionek. Przed rozpoczęciem leczenia Adbry® należy wykonać wszystkie odpowiednie dla wieku szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych Adbry®. Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego podawania Adbry® ze szczepionkami inaktywowanymi (FDA 2021b).

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od 2019 roku zgłoszono 463 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tralokinumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (169 rekordy) oraz zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (164 rekordów) (Tab. 34).

Tab. 34. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2023, *VigiBase* 2023).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Tralokinumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia wzroku/oka	71
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	164
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia układu immunologicznego	13
Infekcje i infestacje	99
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	37
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4
Zaburzenia układu nerwowego	40
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	1
Problemy z produktem leczniczym	1
Zaburzenia psychiczne	11
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia układu oddechowego	16
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	169
Procedury chirurgiczne i medyczne	9
Zaburzenia naczyniowe	3

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia AZS [REDAKTOWANE] w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat: 1 RCT dotyczące tralokinumabu w porównaniu z placebo oraz 1 RCT dotyczące porównania dupilumabu z placebo. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania tralokinumabu z dupilumabem we wnioskowanej populacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów określonej w PICO. W celu przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną tj. w wieku 12-17 lat z AZS [REDAKTOWANE] przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Porównanie pośrednie pomiędzy tralokinumabem a dupilumabem, przez wspólny komparator - placebo, przeprowadzono w zakresie odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych w skali CDLQI oraz w zakresie zmiany wyniku skali CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia. Przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe dla innych ciągłych punktów końcowych ze względu na różnice w definicjach poszczególnych punktów końcowych w badaniach klinicznych tralokinumabu i dupilumabu.

Włączone do przeglądu badania były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie tralokinumabu ECZTRA-6 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej z domen. Ze względu na brak informacji odnoszących się do zaślepienia oceny efektów badanie dupilumabu LIBERTY AD ADOL w jednej z sześciu domen charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (w przypadku pozostałych ryzyko błędu systematycznego było niskie).

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie tralokinumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami. Zidentyfikowane jedyne badanie tralokinumabu przeprowadzone w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat obejmowało leczenie tralokinumabem w monoterapii (ponadto, wszystkich pacjentów poinstruowano by stosowali emolienty dwa razy dziennie lub częściej w razie potrzeby). Miejscowe kortykosteroidy mogły być stosowane wyłącznie w ramach leczenia ratunkowego, jeśli było to konieczne z medycznego punktu widzenia (pacjenci, którzy między 2. a 16. tygodniem leczenia przyjęli leczenie ratunkowe uznani zostali jako nieodpowiadający na leczenie). Analogicznie w badaniu komparatora pacjenci przyjmowali leczenie dupilumabem w monoterapii (dodatkowo stosowali emolienty), a leczenie miejscowe kortykosteroidami mogło być stosowane wyłącznie w ramach leczenia ratunkowego, przy czym zastosowanie takiego leczenia w dowolnym momencie badania uznawano za brak odpowiedzi na leczenie.

W obydwu włączonych badaniach komparatorem dla tralokinumabu i dupilumabu było placebo. Ponadto wszyscy pacjenci przyjmowali emolienty. Brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej oznacza, że nie można było ocenić bezpośredniego porównania tralokinumabu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. *best supportive care*), rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów i miejscowych kortykosteroidów. W fazie otwartej badania ECZTRA-6 pacjenci mogli stosować miejscowe kortykosteroidy o niskiej lub umiarkowanej sile działania na czynną zmianę chorobową, według

uznania badacza. Jakiemukolwiek leczeniu ratunkowemu podczas otwartej fazy badania tj. między 16. a 52. tygodniem poddano 52,1% pacjentów. Miejscowe kortykosteroidy były najczęściej stosowanym lekiem w ramach leczenia ratunkowego (49,1%).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kolejnym z ograniczeń analizy jest brak grupy kontrolnej w fazie podtrzymującej badania tralokinumabu. W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi do 52. tygodnia pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na początkowe 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W lub 150 mg Q2W (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) bez stosowania leczenia ratunkowego, zostali ponownie randomizowani do grupy otrzymującej dawkę podawaną co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W). Z kolei pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu badania tj. nie uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75 oraz pacjenci, u których odpowiedź na leczenie nie utrzymywała się w okresie leczenia podtrzymującego i ci, którzy zastosowali leczenie ratunkowe w okresie początkowym, zostali przekierowani do grupy leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co 2 tygodnie (z możliwością stosowania miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej sile działania lub inhibitorów kalcyneuryny na czynną zmianę chorobową, według uznania badacza). Otwarta faza leczenia również może stanowić pewne ograniczenie analizy związane z wpływem stronniczości na zgłaszanie/pomiar wyników.

Porównanie charakterystyki pacjentów badania ECZTRA-6 z grupy tralokinumabu 300 mg Q2W i grupy placebo wykazało znamienne różnice między analizowanymi grupami w zakresie: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (33% vs. 49%;  $p=0,011$ ), wcześniejszego przyjmowania fototerapii (16% vs. 29%;  $p=0,019$ ) oraz obecności co najmniej dwóch atopowych chorób współistniejących (57% vs. 68%;  $p=0,049$ ), dla których wyższe odsetki odnotowano w grupie kontrolnej. W przypadku pozostałych analizowanych cech nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Warto również zwrócić uwagę na stosunkowo krótki okres leczenia w badaniu dupilumabu LIBERTY AD ADOL tj. 16 tygodni, podczas gdy badanie tralokinumabu obejmuje łącznie 52



tygodnie terapii. W obu badaniach wyniki dotyczące zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa raportowano w 16. tygodniu leczenia, a więc porównanie obu terapii przeprowadzono dla tego okresu obserwacji.

Zidentyfikowano także pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań tralokinumabu i dupilumabu tj. w zakresie odsetka pacjentów z IGA równym 4 (ciężka postać AZS) oraz wcześniejszego przyjmowania ogólnoustrojowych steroidów. W badaniu tralokinumabu 47,6% pacjentów cierpiało na ciężką postać AZS (IGA równe 4), podczas gdy w badaniu dupilumabu odsetek pacjentów z IGA równym 4 był wyższy i wynosił 53,3%. Wcześniejszemu leczeniu sterydami ogólnoustrojowymi poddanych zostało znacznie więcej pacjentów z badania tralokinumabu w porównaniu do populacji badania dupilumabu tj. 42,9% vs. 25,1%. Warto również zauważyć, że badanie tralokinumabu ma charakter globalny tj. zostało przeprowadzono w krajach Ameryki Północnej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii, podczas gdy badanie dupilumabu przeprowadzone zostało w ośrodkach znajdujących się wyłącznie na terenie Ameryki Północnej. Pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie całkowitego czasu trwania leczenia, lokalizacji ośrodków i sposobu uwzględnienia leczenia ratunkowego w analizie statystycznej, badania ECZTRA-6 i LIBERTY AD ADOL były podobne pod względem konstrukcji i obejmowały podobne populacje pacjentów. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję - placebo. Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem przeprowadzono wyłącznie w zakresie punktów końcowych, dla których wyniki dostępne były zarówno w badaniu tralokinumabu (ECZTRA-6) jak i dupilumabu (LIBERTY AD ADOL).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 lat [REDACTED]

[REDACTED] Komparator dla tralokinumabu stanowi najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*) [REDACTED] oraz dupilumab [REDACTED]

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu oraz dupilumabu w leczeniu AZS w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (ECZTRA-6) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w porównaniu z placebo (w obu grupach pacjenci stosowali emolienty), obejmujące pacjentów w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS (N=289; czas obserwacji: 52 tygodnie),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (LIBERTY AD ADOL) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z placebo (w obu grupach pacjenci stosowali emolienty), obejmujące pacjentów w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS (N=251; okres obserwacji: 16 tygodni).

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu z dupilumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Oba włączone do analizy badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Badanie tralokinumabu ECZTRA-6 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej z domen. Badanie dupilumabu LIBERTY AD ADOL w jednej z sześciu domen charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego ze względu na brak informacji odnoszących się do zaślepienia oceny efektów (w przypadku pozostałych ryzyko błędu systematycznego było niskie).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECZTRA-6 obejmował odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równą 0 lub 1 i/lub odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W badaniu ECZTRA-6 można wyróżnić dwa okresy obserwacji - 16-tygodniowe leczenie początkowe, a następnie kolejne 36 tygodni. Pacjenci w wyniku randomizacji (1:1:1) zostali przydzieleni do jednej z trzech grup otrzymujących podskórnie: tralokinumab 150 mg, tralokinumab 300 mg lub placebo, podawane co 2 tygodnie, przez 16 tygodni po otrzymaniu dawki początkowej stanowiącej dwukrotność kolejnych przyjmowanych dawek. Po 16 tygodniach u wszystkich pacjentów oceniono wynik w skali IGA oraz EASI-75 (pierwszorzędowe punkty końcowe).

Pacjenci z grupy tralokinumabu, którzy po 16 tygodniach leczenia osiągnęli którykolwiek z pierwszorzędowych punktów końcowych bez stosowania leczenia ratunkowego (jakiegokolwiek miejscowe inhibitory kalcyneuryny, miejscowe kortykosteroidy lub ogólnoustrojowe leczenie AZS) zostali uznani za odpowiadających na leczenie i byli ponownie randomizowani (1:1) do przyjmowania leczenia podtrzymującego tralokinumabem co dwa lub co 4 tygodnie w dawce pierwotnej (150 lub 300 mg), do 52. tygodnia badania (faza zaślepiona badania). Pacjenci otrzymujący placebo, którzy osiągnęli pierwszorzędowy(e) punkt(y) końcowy(e) w 16. tygodniu bez zastosowania leczenia doraźnego nadal otrzymywali placebo co 2 tygodnie do 52. tygodnia. Pozostali pacjenci w 16. tygodniu trwania badania oraz ci, którzy utracili odpowiedź lub otrzymali leczenie ratunkowe podczas leczenia podtrzymującego zostali przeniesieni do otwartej fazy leczenia tralokinumabem 300 mg co 2 tygodnie z opcjonalnym zastosowaniem mGKS lub TCI o łagodnej do umiarkowanej sile działania. Pacjenci mogli zostać przeniesieni z leczenia podtrzymującego do leczenia otwartego na dowolnej wizycie od 16. tygodnia, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów i uznania tego przez badacza za właściwe. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania tralokinumabu 300 mg Q2W.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych badania ECZTRA-6 oceniano odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby, zmianę wyniku skali SCORAD oraz zmianę w zakresie jakości życia pacjentów ocenianą w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci (CDLQI), w okresie od początku badania do 16. tygodnia. Do dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów z EASI-50 i EASI-90, zmiana wyniku w skali EASI, zmiana wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS, zmiana wyniku w skali POEM oraz zmiana wyniku w skali HADS, w okresie od początku badania do 16. tygodnia. W 52. tygodniu fazy podtrzymującej, wśród pacjentów otrzymujących tralokinumab w fazie indukcji (tj. do 16 tygodnia badania) oceniano odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 dla pacjentów, którzy uzyskali IGA 0/1 w 16. tygodniu oraz odsetek pacjentów z EASI-75, którzy uzyskali EASI-75 w 16. tygodniu. W 52. tygodniu otwartej fazy badania ocenie poddano: odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1, odsetek pacjentów z EASI 50, 75 i 90. W zakresie bezpieczeństwa analizowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu przeprowadzono wśród pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku/placebo (FAS, ang. *full analysis set*).



W ramach porównania skuteczności tralokinumabu z dupilumabem ocenie poddano odsetek pacjentów z EASI-75, IGA 0/1, EASI-50, EASI-90,  $\geq 4$ -punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS,  $\geq 6$ -punktową poprawą w skali CDLQI oraz zmianę wyniku CDLQI. Porównanie tralokinumabu z dupilumabem przeprowadzono dla 16-tygodniowego okresu leczenia.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Wyniki dotyczące skuteczności monoterapii tralokinumabem (1 RCT, N=289)

Wyniki badania ECZTRA-6 wykazały istotną statystycznie przewagę tralokinumabu nad placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w 16. tygodniu leczenia. Szczegóły przedstawiono w Tab. 35.

Wyniki w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania ECZTRA-6 wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z IGA równym 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oraz z EASI-75 w grupie tralokinumabu bez leczenia ratunkowego w porównaniu do placebo w 16. tygodniu leczenia. Odsetki pacjentów z IGA 0/1 czy EASI-75 były wyższe dla tralokinumabu od 2. tygodnia leczenia.

Podczas leczenia tralokinumabem istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby, zmiany wyniku skali SCORAD, zmiany w zakresie jakości życia pacjentów ocenianą w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci (CDLQI), odsetka pacjentów z EASI-50 i EASI-90, zmiany wyniku w skali EASI, zmiany wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS, zmiany wyniku w skali POEM oraz zmiany wyniku w skali HADS w 16. tygodniu leczenia.

Jakiegokolwiek leczeniu ratunkowemu poddanych zostało 29,9% pacjentów leczonych tralokinumabem oraz 56,4% pacjentów z grupy placebo. W ramach leczenia ratunkowego stosowano głównie miejscowe glikokortykosteroidy (odpowiednio 29,9% i 54,3% pacjentów). Szczegóły przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 35. Skuteczność leczenia tralokinumabem w porównaniu do placebo na podstawie wyników badania ECZTRA-6 w 16 tygodniu leczenia.

Punkt końcowy	Tralokinumab n (%)/średnia (SD)	Placebo n (%)/średnia (SD)	Porównanie, RR/MD (95% CI), p-value
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
EASI-75	27 (27,8)	6 (6,4)	4,36 (1,89; 10,08) p<0,001
IGA 0/1	17 (17,5)	4 (4,3)	4,12 (1,44; 11,79) p=0,008
Drugorzędowe punkty końcowe			
$\geq 4$ -punktowa poprawa świądu w skali NRS	24 (25,0)	3 (3,3)	7,50 (2,34; 24,05) p<0,001
EASI-50	50 (51,5)	13 (13,8)	3,73 (2,17; 6,40) p<0,001
EASI-90	17 (17,5)	4 (4,3)	4,12 (1,44; 11,79) p=0,008
Zmiana wyniku SCORAD†	-29,1 (23,6)	-9,5 (29,1)	-19,60 (-27,13; -12,07) p<0,001

Zmiana wyniku CDLQI†	-6,7 (5,8)†	-4,1 (6,6) †	-2,60 (-4,40; -0,80) p=0,005
≥6-punktowa poprawa w skali CDLQI	32 (39,5)	13 (15,9)	2,49 (1,41; 4,39) p=0,002
Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS†	-3,1 (2,4)*	-1,8 (2,2)*	-1,30 (-2,28; -0,32) p=0,009
≥6-punktowa poprawa w skali POEM	144 (46,8)	9 (10,5)	4,47 (2,32; 8,61) p<0,001
Zmiana wyniku HADS†	-4,4 (b.d.)	-2,1 (b.d.)	p=0,023*

\* wg autorów publikacji

† w stosunku do wartości początkowych

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny, POEM - ocena egzemy przez pacjenta lub opiekuna, SCORAD - skala punktacji atopowego zapalenia skóry

Tab. 36. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie leczenia początkowego (od 1. do 16. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6.

Okres leczenia początkowego (od 1. do 16. tyg.)	Tralokinumab 300 mg Q2W			Placebo		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek leczenie ratunkowe	29	97	29,9	53	94	56,4
Miejscowe leczenie ratunkowe						
Kortykosteroidy	29	97	29,9	51	94	54,3
Inne*	5	97	5,2	8	94	8,5
Systemowe leczenie ratunkowe						
Kortykosteroidy	1	97	1,0	5	94	5,3
Immunosupresanty**	1	97	1,0	1	94	1,1

\* pimekrolimus (n=2), takrolimus (n=14)

\*\* cyklosporyna (n=2)

### Faza podtrzymująca

U większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 52. tygodnia badania, również bez stosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego, w tym miejscowymi kortykosteroidami. Spośród 24 pacjentów, którzy ukończyli 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W i uzyskali odpowiedź na leczenie bez stosowania leczenia ratunkowego, 11 pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q2W, a 13 pacjentów do grupy przyjmującej tralokinumab 300 mg Q4W.

Wyniki w 52. tygodniu leczenia wskazały na utrzymywanie się odpowiedzi IGA 0/1 u 87,5% i 37,5% pacjentów, odpowiednio przyjmujących tralokinumab 300 mg co 4 i co 2 tygodnie, bez leczenia ratunkowego. Z kolei utrzymanie się odpowiedzi EASI-75 odnotowano u 53,8% i 44,4% pacjentów, odpowiednio dla tralokinumabu 300 mg przyjmowanego co 4 i co 2 tygodnie, także bez przyjmowania leczenia ratunkowego. Leczeniu ratunkowemu poddanych zostało łącznie 3 (12,5%) pacjentów, w tym 2 przyjmujących tralokinumab 300 mg co 2 tygodnie. W ramach leczenia ratunkowego pacjenci przyjmowali miejscowe kortykosteroidy (100%), jeden pacjent z grupy tralokinumabu 300 mg Q4W przyjmował dodatkowo takrolimus (33,3%). Szczegóły przedstawiono w Tab. 37.



Tab. 37. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie fazy podtrzymującej (od 16. do 52. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6.

Faza podtrzymująca (od 16. do 52. tyg.)	Odpowiedź na leczenie tralokinumabem 300 mg Q2W w 16. tygodniu						Odpowiedź na leczenie w grupie placebo		
	Tralokinumab 300 mg Q2W			Tralokinumab 300 mg Q4W			Placebo Q2W		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek leczenie ratunkowe*	2	11	18,2	1	13	7,7	1	6	16,7
Miejscowe leczenie ratunkowe									
Kortykosteroidy	2	11	18,2	1	13	7,7	0	6	0,0
Inne**	0	11	0,0	1	13	7,7	1	6	16,7

\* w czasie fazy podtrzymującej żaden pacjent nie stosował dodatkowych ogólnoustrojowych leków ratunkowych (kortykosteroidy ogólnoustrojowe, metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna lub mykofenolan)

\*\* takrolimus (n=2)

### Otwarta faza badania

Równolegle z fazą leczenia podtrzymującego łącznie 214 pacjentów zostało przeniesionych do otwartej próby leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg Q2W w 16. tygodniu badania (pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu badania tj. nie uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75 oraz pacjenci, u których odpowiedź na leczenie nie utrzymywała się w okresie leczenia podtrzymującego i ci, którzy zastosowali leczenie ratunkowe w okresie początkowym). W 52. tygodniu badania IGA 0/1 osiągnęło 35,4% (23/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, 31,4% (22/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 27,8% (22/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS. EASI-75 osiągnęło 63,1% (41/65) pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, 52,9% (37/70) z grupy 300 mg Q2W oraz 65,8% (52/79) z grupy placebo, bez stosowania mGKS o wysokiej sile działania lub ogólnoustrojowego leczenia AZS.

Jakiegokolwiek leczeniu ratunkowemu podczas otwartej fazy badania poddano 52,1% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków w ramach leczenia ratunkowego należały miejscowe kortykosteroidy (49,1%). Łącznie, w otwartej fazie badania, 7,7% pacjentów stosowało mGKS o wysokiej sile działania lub leczenie ogólnoustrojowe AZS. Szczegóły przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie otwartej fazy badania (od 16. do 52. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6.

Otwarta faza badania (od 16. do 52. tyg.)	Tralokinumab 300 mg Q2W + opcjonalnie mGKS		
	n	N	%
Jakiegokolwiek leczenie ratunkowe	122	234	52,1
Miejscowe leczenie ratunkowe			
Kortykosteroidy	115	234	49,1
Inne	29	234	12,4
Systemowe leczenie ratunkowe			
Kortykosteroidy	2	234	0,9
Immunosupresanty	1	234	0,4
Jakiegokolwiek mGKS o wysokiej sile działania lub leczenie systemowe	18	234	7,7
Miejscowe leczenie ratunkowe			



Kortykosteroidy	13	234	5,6
Inne*	3	234	1,3
Systemowe leczenie ratunkowe			
Kortykosteroidy	2	234	0,9
Immunosupresanty**	1	234	0,4

\* kryzaborol (n=3)

\*\* dupilumab (n=1)

Ponad 70% pacjentów spośród tych, którzy nie spełniali kryteriów odpowiedzi EASI-75 w 16. tygodniu, osiągnęło klinicznie znaczące odpowiedzi EASI-50 w ciągu 4-8 tygodni po przejściu do fazy otwartej badania. EASI-50 osiągnęło 75,4%, 71,4% i 79,7% pacjentów, odpowiednio przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo. Z kolei wzrost odsetka odpowiedzi EASI-90 był bardziej stopniowy i w 52. tygodniu wyniósł 43,0%, 32,9% i 43,1% odpowiednio u pacjentów przeniesionych z grupy tralokinumabu 150 mg Q2W, z grupy 300 mg Q2W oraz z grupy placebo.

Porównanie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem - porównanie pośrednie (1 RCT tralokinumab vs. placebo, N=289; 1 RCT dupilumab vs. placebo; N=251)

Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność tralokinumabu z dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS

Porównanie pośrednie wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI oraz w zakresie zmiany wyniku w skali CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia. Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Porównanie pośrednie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem w 16. tygodniu leczenia.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR/MD (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR/MD (95% CI)
	tralokinumab vs. placebo	dupilumab vs. placebo	tralokinumab vs. dupilumab
EASI-75	4,36 (1,89; 10,08)	5,03 (2,37; 10,71)	0,87 (0,28; 2,67)
IGA 0/1	4,12 (1,44; 11,79)	10,37 (2,50; 42,95)	0,40 (0,07; 2,33)
EASI-50	3,73 (2,17; 6,40)	4,71 (2,64; 8,40)	0,79 (0,36; 1,75)
EASI-90	4,12 (1,44; 11,79)	9,85 (2,37; 40,95)	0,42 (0,07; 2,46)
≥4-punktowa poprawa nasilenia świądu w skali NRS	7,50 (2,34; 24,05)	7,68 (2,83; 20,84)	0,98 (0,21; 4,53)
≥6-punktowa poprawa w skali CDLQI	2,49 (1,41; 4,39)	3,07 (1,88; 5,01)	0,81 (0,38; 1,72)
Zmiana wyniku CDLQI	-2,60 (-4,40; -0,80)	-3,40 (-4,92; -1,88)	0,80 (-1,56; 3,16)

CDLQI - skala poprawy jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci, EASI - skala uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala oceny

Zarówno w badaniu tralokinumabu jak i dupilumabu stosowanie miejscowych kortykosteroidów (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) było dozwolone wyłącznie w ramach leczenia ratunkowego. Konsekwencją przyjęcia takiego leczenia było uznanie przez badacza jako brak odpowiedzi na leczenie. W ciągu 16-tygodniowej obserwacji w badaniu ECZTRA-6 leczeniu ratunkowemu poddanych zostało łącznie 29,9% pacjentów leczonych tralokinumabem oraz 56,4% z grupy placebo, spośród których leczenie miejscowe kortykosteroidami stosowało odpowiednio 100% i 96,2% pacjentów. W badaniu LIBERTY AD ADOL leczenie ratunkowe przyjęło 20,7% pacjentów z grupy dupilumabu i 58,8% z grupy placebo (Tab. 40). Powyższe dane sugerują, że zastosowanie leczenia tralokinumabem czy dupilumabem w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat z ██████████ AZS zmniejsza odsetek pacjentów, u których należy zastosować leczenie ratunkowe.

Tab. 40. Leczenie ratunkowe stosowane w badaniu dupilumabu LIBERTY AD ADOL w ciągu 16 tygodni leczenia.

Okres leczenia początkowego (od 1. do 16. tyg.)	Dupilumab 200/300 mg Q2W			Placebo		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek leczenie ratunkowe	17	82	20,7	50	85	58,8

## Bezpieczeństwo tralokinumabu

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa monoterapii tralokinumabem (1 RCT, N=289)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniu ECZTRA-6 nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego ogółem (w tym związanego z leczeniem czy prowadzącym do przerwania leczenia), zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania (zaburzenia oczu ogółem, zapalenie spojówek różnego pochodzenia, zapalenie rogówki, wyprysk opryszczkowy, nowotwory, infekcja skóry wymagająca leczenia ogólnoustrojowego), czy w zakresie jakichkolwiek częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem, atopowe zapalenie skóry, astma i ból głowy). Wyjątek stanowiła istotna statystycznie bezwzględna różnica ryzyka w zakresie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, która odnotowana została częściej w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo.

Profil bezpieczeństwa leczenia długoterminowego tralokinumabem był podobny do obserwowanego w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni.

Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem - porównanie pośrednie (1 RCT tralokinumab vs. placebo, N=289; 1 RCT dupilumab vs. placebo; N=251)

Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem było możliwe do przeprowadzenia w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oczu, wypryskiem opryszczkowym, reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zapaleniem górnych dróg oddechowych, atopowym zapaleniem skóry oraz bólem głowy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w ciągu 16 tygodni leczenia.



Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem (RR=3,86; 95%CI: 1,02; 14,62). Zwrócić należy jednak uwagę na podobną częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie tralokinumabu i dupilumabu tj. odpowiednio u 11,3% i 12,2% pacjentów, z kolei częstość występowania tego zdarzenia w grupach kontrolnych badań tralokinumabu i dupilumabu była różna i dotyczyła odpowiednio 4,3% i 17,6% pacjentów. Zatem porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem w zakresie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych doprowadziło do uzyskania istotnej statystycznie różnicy między terapiami.



## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia tralokinumabem w leczeniu pacjentów w wieku 12-17 lat z ██████████ AZS wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. redukcji zmian AZS w skali EASI (EASI 75, EASI 50, EASI 90), redukcji zmian na podstawie skali IGA, uzyskania mniejszych objawów nasilenia AZS w skali SCORAD, POEM, NRS, oraz poprawy jakości życia pacjentów mierzonej skalą DLQI i HADS, a także poprawy w zakresie zaburzeń snu w skali NRS, w porównaniu do placebo. U większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 52. tygodnia badania, również bez stosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego. Spośród pacjentów, którzy byli początkowo leczeni tralokinumabem i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu oraz którzy zastosowali leczenie ratunkowe, około jedna trzecia uzyskała IGA 0/1, a ponad połowa uzyskała EASI-75 w 52. tygodniu po otrzymaniu tralokinumabu w otwartej próbie badania. Nie u wszystkich pacjentów osiągnięto pełną korzyść kliniczną ze stosowania tralokinumabu w 16. tygodniu, jednak liczba pacjentów, u których osiągnięto 90-procentową redukcję zmian w AZS w skali EASI, wzrastała stopniowo do 52. tygodnia.

Terapia tralokinumabem była dobrze tolerowana. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek analizowanego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic między tralokinumabem a dupilumabem w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu.

Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu AZS przez wprowadzenie tralokinumabu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.01.2023.

1.	"Dermatitis, Atopic"[Mesh]	23 796
2.	"atopic dermatitis" [tw]	26 047
3.	dermatitis [tw]	101 879
4.	dermatitides [tw]	162
5.	neurodermatitis [tw]	1 804
6.	neurodermatitides [tw]	0
7.	eczema [tw]	24 255
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	115 343
9.	"tralokinumab" [Supplementary Concept]	69
10.	tralokinumab [tw]	147
11.	Adtralza [tw]	3
12.	Adbry [tw]	3
13.	CAT-354 [tw]	12
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	154
15.	child [Mesh]	2 119 501
16.	adolescent [Mesh]	2 198 654
17.	children [tw]	1 230 898
18.	adolescent [tw]	2 237 675
19.	adolescents [tw]	231 554
20.	"pediatric population" [tw]	22 446
21.	"peadiatric population" [tw]	2
22.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3 672 883
23.	#8 AND #14 AND #22	15

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Embase na dzień 16.01.2023.

1.	'atopic dermatitis'/syn	60 621
2.	'atopic dermatitis'/exp	54 623
3.	'atopic dermatitis'	59 580
4.	'dermatitis'	176 179
5.	'dermatitides'	216
6.	'neurodermatitis'	3 600
7.	'neurodermatitides'	0
8.	'eczema'	53 495
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	204 098
10.	'tralokinumab'/exp	713
11.	'tralokinumab'	734

12.	'Adtralza'/exp	713
13.	'Adtralza'	5
14.	'Adbry'	5
15.	'CAT-354'	120
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	784
17.	'adolescent'/exp	1 874 868
18.	'adolescent'	2 001 744
19.	'adolescents'/exp	1 846
20.	'adolescents'	317 825
21.	'child'/exp	3 278 824
22.	'child'	3 111 141
23.	'pediatric population'	35 783
24.	'peadiatric population'	10
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 676 686
26.	#9 AND #16 AND #25	50
27.	#26 AND [embase]/lim	50

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Cochrane na dzień 16.01.2023.

1.	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2 066
2.	(atopic dermatitis):ti,ab,kw	5 589
3.	(dermatitis):ti,ab,kw	9 949
4.	(dermatitides):ti,ab,kw	16
5.	(neurodermatitis):ti,ab,kw	138
6.	(neurodermatitides):ti,ab,kw	0
7.	(eczema):ti,ab,kw	4561
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 843
9.	(tralokinumab):ti,ab,kw	142
10.	(Adtralza):ti,ab,kw	0
11.	(Adbry):ti,ab,kw	0
12.	(CAT-354):ti,ab,kw	33
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	154
14.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	62 387
15.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	110 885
16.	(children):ti,ab,kw	170 056
17.	(adolescent):ti,ab,kw	151 113
18.	(adolescents):ti,ab,kw	151 111
19.	(pediatric population):ti,ab,kw	6 056
20.	(peadiatric population):ti,ab,kw	4
21.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	268 834
22.	#8 AND #13 AND #21	16



## 8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dupilumabu

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.01.2023.

1.	"Dermatitis, Atopic"[Mesh]	2 066
2.	"atopic dermatitis" [tw]	5 589
3.	dermatitis [tw]	9 949
4.	dermatitides [tw]	16
5.	neurodermatitis [tw]	138
6.	neurodermatitides [tw]	0
7.	eczema [tw]	4561
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 843
9.	"dupilumab" [Supplementary Concept]	1 139
10.	dupilumab [tw]	2 039
11.	Dupixent [tw]	54
12.	SAR-231893 [tw]	1
13.	SAR231893 [tw]	3
14.	REGN668 [tw]	6
15.	REGN-668 [tw]	1
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 042
17.	"randomized controlled trial" [pt]	585 801
18.	"controlled clinical trial" [pt]	676 056
19.	randomized [tw]	996 114
20.	placebo [tw]	242 468
21.	randomly [tw]	400 582
22.	trial [tw]	1 370 428
23.	groups [tw]	2 563 946
24.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3 945 397
25.	child [Mesh]	2 119 501
26.	adolescent [Mesh]	2 198 654
27.	children [tw]	1 230 898
28.	adolescent [tw]	2 237 675
29.	adolescents [tw]	231 554
30.	"pediatric population" [tw]	22 446
31.	"peadiatric population" [tw]	2
32.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	3 672 883
33.	#8 AND #16 AND #24 AND #32	69

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Embase na dzień 16.01.2023.

1.	'atopic dermatitis'/syn	60 621
2.	'atopic dermatitis'/exp	54 623
3.	'atopic dermatitis'	59 580
4.	'dermatitis'	176 179

5.	'dermatitides'	216
6.	'neurodermatitis'	3 600
7.	'neurodermatitides'	0
8.	'eczema'	53 495
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	204 098
10.	'dupilumab'/exp	4 872
11.	'dupilumab'	5 091
12.	'Dupixent'	174
13.	'SAR-231893'	18
14.	'SAR231893'	11
15.	'REGN668'	14
16.	'REGN-668'	24
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	5 102
18.	'randomized controlled trial'/syn	1 017 584
19.	'controlled clinical trial'/syn	946 161
20.	'randomized':ab,ti	918 290
21.	'placebo':ab,ti	353 588
22.	'randomly':ab,ti	529 857
23.	'trial':ab,ti	1 069 637
24.	'groups':ab,ti	3 471 171
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5 185 550
26.	'adolescent'/exp	1 874 868
27.	'adolescent'	2 001 744
28.	'adolescents'/exp	1 846
29.	'adolescents'	317 825
30.	'child'/exp	3 278 824
31.	'child'	3 111 141
32.	'pediatric population'	35 783
33.	'peadiatric population'	10
34.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4 676 686
35.	#9 AND #17 AND #25 AND #34	247
36.	#35 AND [embase]/lim	244

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Cochrane na dzień 16.01.2023.

1.	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2 066
2.	(atopic dermatitis):ti,ab,kw	5 589
3.	(dermatitis):ti,ab,kw	9 949
4.	(dermatitides):ti,ab,kw	16
5.	(neurodermatitis):ti,ab,kw	138
6.	(neurodermatitides):ti,ab,kw	0
7.	(eczema):ti,ab,kw	4561
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 843
9.	(dupilumab):ti,ab,kw	829
10.	(Dupixent):ti,ab,kw	23
11.	(SAR-231893):ti,ab,kw	0

12.	(SAR231893):ti,ab,kw	61
13.	(REGN668):ti,ab,kw	60
14.	(REGN-668):ti,ab,kw	0
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	843
16.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	62 387
17.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	110 885
18.	(children):ti,ab,kw	170 056
19.	(adolescent):ti,ab,kw	151 113
20.	(adolescents):ti,ab,kw	151 111
21.	(pediatric population):ti,ab,kw	6 056
22.	(peadiatric population):ti,ab,kw	4
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	268 834
24.	#8 AND #15 AND #23	165



## 8.3 Kryteria Cook’a

Tab. 47. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997)

Kryteria Cook’a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

## 8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- 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 niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; 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
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu



## **8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu**

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Sawangjit 2020	Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020;9: CD013206.	Nieadekwatna populacja
Segeer 2019	Segeer EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019;80(2):411-6.e4.	Do przeglądu nie włączono badania tralokinumabu w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat
Silverberg 2021a	Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021;35(9):1797-810.	Do przeglądu nie włączono badania tralokinumabu w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat
Silverberg 2021b	Silverberg JI, Hong HCh, Thyssen JP et al. Comparison of Efficacy of Targeted Therapies without Topical Corticosteroids for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD), Virtual Meeting. AbbVie Inc 2021.	Abstrakt konferencyjny
Silverberg 2022	Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022;12(5):1181-96.	Do przeglądu nie włączono badania tralokinumabu w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat
Uppal 2022	Uppal SK, Kearns DG, Chat VS et al. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI: 10.1080/09546634.2020.1775775.	Artykuł przeglądowy
Zhou 2021	Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>Dermatology</i> 2021;237:542-52.	Niespełnienie kryteriów systematyczności wg Cook'a

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja
ECZTRA-6	Data on file.



## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących tralokinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Berdyshev 2022	Berdyshev E, Simpson E, Bronova I et al. Tralokinumab treatment modifies stratum corneum lipid composition in skin of adolescents with atopic dermatitis. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> 2022;142:8(S68);Supplement.	Abstrakt konferencyjny
Paller 2022	Paller A, Blauvelt A, Soong W et al. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results of the phase 3 ECZTRA 6 trial. <i>British Journal of Dermatology</i> 2022;186:4(e145-e146).	Abstrakt konferencyjny
Wollenberg 2022a	Wollenberg A, Blauvelt A, Soong W et al. Tralokinumab treatment substantially improves patient-reported outcomes in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis at 16 weeks. <i>Pediatric Dermatology</i> 2022;39:SUPPL 1;(22-23).	Abstrakt konferencyjny
Wollenberg 2022b	Wollenberg A, Blauvelt A, Soong W et al. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results of the phase 3 ECZTRA 6 trial. <i>Pediatric Dermatology</i> 2022;39:SUPPL 1;(8-9).	Abstrakt konferencyjny

## 8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dupilumabu

Kod badania	Referencja
LIBERTY AD ADOL	Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol</i> 2020;156(1):44-56.

## 8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dupilumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cork 2019	Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. <i>Br J Dermatol</i> 2020;182(1):85-96.	Wyniki fazy przedłużonej badań wyłącznie dla leczenia dupilumabem (brak grupy kontrolnej umożliwiającej porównanie pośrednie z tralokinumabem przez wspólny komparator)
Yosipovitch 2022	Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ et al. Rapid and sustained improvement in itch in children aged 6-11 years with severe atopic dermatitis (AD) treated with dupilumab: analysis from the LIBERTY AD PEDS phase 3 trial. <i>Allergy and asthma proceedings</i> 2022;43(1),89.	Nieadekwatna populacja
Worrell 2022	Worrell R, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Internal Medicine Journal</i> 2022; 52:31-32.	Nieadekwatna populacja
Wollenberg 2022	Wollenberg A, Siegfried EC, Boguniewicz M et al. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6-11 years with and without comorbid allergic rhinitis. <i>Allergy, asthma and clinical immunology</i> 2022; 18(SUPPL 1).	Nieadekwatna populacja



## 8.11 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.11.1 Skala CDLQI

Skala CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) umożliwia ocenę jakości życia dzieci cierpiących na choroby skórne oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. W przypadku pytania 7. odpowiedź „*prevented school*” (uniemożliwienie chodzenia do szkoły) jest punktowana jako 3 tak samo jak „bardzo mocno”. Ostateczny wynik CDLQI jest sumą punktów z zakresu 0-30. Mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 - bez wpływu choroby na jakość życia, 2-5 - nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 - umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 - mocno obniżona jakość życia, 21-30 - bardzo mocno obniżona jakość życia.

**CHILDREN'S DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX**

Hospital No

Name:

Diagnosis:

CDLQI



Age:

SCORE:

Address:

Date:

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected you OVER THE LAST WEEK. Please tick ✓ one box for each question.

- |     |   |  |  |  |
|-----|---|--|--|--|
| 1.  | Over the last week, how <b>itchy</b> , " <b>scratchy</b> ", <b>sore</b> or <b>painful</b> has your skin been?   | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 2.  | Over the last week, how <b>embarrassed</b> or <b>self conscious</b> , <b>upset</b> or <b>sad</b> have you been because of your skin?  | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 3.  | Over the last week, how much has your skin affected your <b>friendships</b> ?   | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 4.  | Over the last week, how much have you changed or worn <b>different</b> or <b>special clothes/shoes</b> because of your skin?  | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 5.  | Over the last week, how much has your skin trouble affected <b>going out</b> , <b>playing</b> , or <b>doing hobbies</b> ?   | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 6.  | Over the last week, how much have you avoided <b>swimming</b> or <b>other sports</b> because of your skin trouble?  | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 7.  | <p><u>Last week</u>, was it <b>school time</b>? </p> <p><b>OR</b></p> <p>was it <b>holiday time</b>? </p> | <p><b>If school time:</b> Over the last week, how much did your skin problem affect your <b>school work</b>?</p> <p><b>If holiday time:</b> How much over the last week, has your skin problem interfered with your enjoyment of the <b>holiday</b>?</p> | <p>Prevented school<br/>Very much<br/>Quite a lot<br/>Only a little<br/>Not at all</p> <p>Very much<br/>Quite a lot<br/>Only a little<br/>Not at all</p> | <p><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/><br/><input type="checkbox"/></p> |
| 8.  | Over the last week, how much trouble have you had because of your skin with other people <b>calling you names</b> , <b>teasing</b> , <b>bullying</b> , <b>asking questions</b> or <b>avoiding you</b> ?   | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 9.  | Over the last week, how much has your <b>sleep</b> been affected by your skin problem?  | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |
| 10. | Over the last week, how much of a problem has the <b>treatment</b> for your skin been?  | Very much<br>Quite a lot<br>Only a little<br>Not at all  | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   |  |

Źródło: <https://www.nhsfife.org/media/32587/childrens-dermatology-life-quality-index-cdlqi.pdf> [dostęp: 15.12.2022]

## 8.11.2 Skala EASI

Skala EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, z kolei pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Skala określa jeden spośród czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali to 72 punkty.

- Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco:
- brak zmian: 0 punktów,
- prawie bez zmian: 0,1-1,0 punktów,
- łagodne nasilenie: 1,1-7,0 punktów,
- umiarkowane nasilenie: 7,1-21,0 punktów,
- duże nasilenie: 21,1-50,0 punktów,
- bardzo duże nasilenie: 50,1-72,0 punktów (Bożek 2016).

### How to Use EASI

The EASI scoring system uses a **defined process** to grade the **severity of the signs** of eczema and the **extent affected**:

#### 1. Select a body region

Four body regions are considered separately:

- Head and neck
- Trunk (including the genital area)
- Upper extremities
- Lower Extremities (including the buttocks)

#### 2. Assess the extent of eczema in that body region

Each body region has potentially 100% involvement. Using the table below, give each respective body region a **score of between 0 and 6** based on the percentage involvement. Precise measurements are not required.

% involvement	0	1-9%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Region score	0	1	2	3	4	5	6

To aid in your body region grading you can use the **diagrams** in **Appendix 1**.

#### 3. Assess the severity of each of the four signs in that body region:

1. Erythema
2. Edema/papulation
3. Excoriation
4. Lichenification

*Further explanations of these terms can be found in FAQ's (Appendix 4)*

Grade the severity of each sign on a scale of 0 to 3:

0	None
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

- ✓ Take an average of the severity across the involved region.
- ✓ Half points (1.5 and 2.5) may be used. 0.5 is not permitted – if a sign is present it should be at least mild (1)
- ✓ Palpation may be useful in assessing edema/papulation as well as lichenification

To aid your severity grading, a **photographic atlas** of suggested categories is available in **Appendix 2**.

**Remember: Include only inflamed areas** in your assessment; do not include xerosis (dryness), ichthyosis, keratosis pilaris, urticaria, infection (unless there is underlying eczema), or post-inflammatory pigmentation changes.



### How to record your scores

The assessed parameters are inserted into a table (example shown below for age ≥ 8 years). The final EASI score ranges from 0-72.

Body region	Erythema	Edema/ papulation	Excoriation	Lichenification	Area score	Multiplier	Score
Head/neck	( +	+	+	)	x	x 0.1	
Trunk	( +	+	+	)	x	x 0.3	
Upper extremities	( +	+	+	)	x	x 0.2	
Lower extremities	( +	+	+	)	x	x 0.4	
<b>The final EASI score is the sum of the 4 region scores</b>							_____
							(0-72)

Two forms of the EASI scoring system are available depending on the age of the patients. The multipliers for the region score are different in the under 8's version to reflect the relative proportion of body regions in young children:

- Patients 8 years or above
- Patients under 8 years of age.

The forms can be found in appendix 3.1 and 3.2 and also as word documents on the HOME website ([www.homeforeczema.org](http://www.homeforeczema.org))

Źródło: <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec-2016-v2.pdf> [dostęp: 15.12.2022]

### 8.11.3 Skala HADS

HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) to 14-stopniowa skala służąca do określenia poziomu lęku i depresji (7 pozycji dotyczy lęku oraz 7 depresji), których doświadcza dana osoba. Każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 3, co pozwala uzyskać wyniki od 0 do 21 w skali lęku oraz w skali depresji. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się poziom lęku i depresji skategoryzowany jako „normalny” (0-7), „łagodny” (8-10), „umiarkowany” (11-14) oraz „ciężki” (15-21).

#### Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week.  
Don't take too long over your replies: your immediate is best.

D	A		D	A	
		<b>I feel tense or 'wound up':</b>			<b>I feel as if I am slowed down:</b>
	3	Most of the time	3		Nearly all the time
	2	A lot of the time	2		Very often
	1	From time to time, occasionally	1		Sometimes
	0	Not at all	0		Not at all
		<b>I still enjoy the things I used to enjoy:</b>			<b>I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:</b>
0		Definitely as much	0		Not at all
1		Not quite so much	1		Occasionally
2		Only a little	2		Quite Often
3		Hardly at all	3		Very Often
		<b>I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:</b>			<b>I have lost interest in my appearance:</b>
	3	Very definitely and quite badly	3		Definitely
	2	Yes, but not too badly	2		I don't take as much care as I should
	1	A little, but it doesn't worry me	1		I may not take quite as much care
	0	Not at all	0		I take just as much care as ever
		<b>I can laugh and see the funny side of things:</b>			<b>I feel restless as I have to be on the move:</b>
0		As much as I always could		3	Very much indeed
1		Not quite so much now		2	Quite a lot
2		Definitely not so much now		1	Not very much
3		Not at all		0	Not at all
		<b>Worrying thoughts go through my mind:</b>			<b>I look forward with enjoyment to things:</b>
	3	A great deal of the time	0		As much as I ever did
	2	A lot of the time	1		Rather less than I used to
	1	From time to time, but not too often	2		Definitely less than I used to
	0	Only occasionally	3		Hardly at all
		<b>I feel cheerful:</b>			<b>I get sudden feelings of panic:</b>
	3	Not at all		3	Very often indeed
	2	Not often		2	Quite often
	1	Sometimes		1	Not very often
	0	Most of the time		0	Not at all
		<b>I can sit at ease and feel relaxed:</b>			<b>I can enjoy a good book or radio or TV program:</b>
	0	Definitely	0		Often
	1	Usually	1		Sometimes
	2	Not Often	2		Not often
	3	Not at all	3		Very seldom

Please check you have answered all the questions

#### Scoring:

Total score: Depression (D) \_\_\_\_\_ Anxiety (A) \_\_\_\_\_

0-7 = Normal

8-10 = Borderline abnormal (borderline case)

11-21 = Abnormal (case)

Źródło: Zigmond AS, Snaitch RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. <https://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf> [dostęp: 15.12.2022]

### 8.11.4 Skala IGA

IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*) to skala pozwala na ogólną ocenę nasilenia AZS. Najczęściej stosowana jest 6-stopniowa skala (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów.

#### Investigator's Global Assessment (IGA)<sup>©</sup>

Score	Standard Definitions
0 = Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis
1 = Almost clear	Just perceptible erythema, and just perceptible papulation/infiltration
2 = Mild disease	Mild erythema and mild papulation/infiltration
3 = Moderate disease	Moderate erythema and moderate papulation/infiltration
4 = Severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration
5= Very severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration with oozing/crusting

Źródło: <https://eprovide.mapi-trust.org/> [dostęp: 15.12.2022]



### 8.11.5 Skala NRS

NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) to numeryczna skala szacunkowa zawierająca, w przypadku niniejszej analizy klinicznej, 11 stopni nasilenia świądu- od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak świądu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny świąd. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny świądu ostrego, jak i przewlekłego.

Wartości odcięcia dla oceny nasilenia AZS:

- Czysta do łagodnej: 0-2,9
- Umiarkowana: 3-6,.9
- Ciężka: 7-8,9
- Bardzo ciężka: 9-10.

Źródło:[https://www.termedia.pl/files/events/azscience/matedu/AZS\\_skale-oceny\\_Skrot.pdf](https://www.termedia.pl/files/events/azscience/matedu/AZS_skale-oceny_Skrot.pdf) [dostęp: 15.12.2022]

### 8.11.6 Skala POEM

Poem (ang. *Patient-Oriented Eczema Measure*) to skala uwzględniająca tylko objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1-2 dni), 2 (3-4 dni), 3 (5-6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów.

W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM:

- 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian),
- 3-7 (łagodne nasilenie choroby),
- 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby),
- 17-24 (duże nasilenie choroby),
- 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby).

## POEM for self-completion and/or proxy completion

Patient Details:

Name: \_\_\_\_\_

Patient's age: \_\_\_\_\_

Date of last doctor's visit: \_\_\_\_\_

Today's date: \_\_\_\_\_

Please circle one response for each of the 7 questions below about your/your child's eczema. If your child is old enough to understand the questions then please fill in the questionnaire together. Please leave blank any questions you feel unable to answer.

1. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been itchy because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

2. Over the last week, on how many nights has your/your child's sleep been disturbed because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

3. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been bleeding because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

4. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been weeping or oozing clear fluid because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

5. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been cracked because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

6. Over the last week, on how many days has your/your child's skin been flaking off because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

7. Over the last week, on how many days has your/your child's skin felt dry or rough because of the eczema?

No days                  1-2 days                  3-4 days                  5-6 days                  Every day

Total POEM Score (Maximum 28): \_\_\_\_\_



## POEM for self-completion and/or proxy completion

### How is the scoring done?

Each of the seven questions carries equal weight and is scored from 0 to 4 as follows:

No days	= 0
1-2 days	= 1
3-4 days	= 2
5-6 days	= 3
Every day	= 4

### Note:

- If one question is left unanswered this is scored 0 and the scores are summed and expressed as usual out of a maximum of 28
- If two or more questions are left unanswered the questionnaire is not scored
- If two or more response options are selected, the response option with the highest score should be recorded

### What does a POEM score mean?

To help patients and clinicians to understand their POEM scores, the following bandings have been established (see references below):

0 to 2	= Clear or almost clear
3 to 7	= Mild eczema
8 to 16	= Moderate eczema
17 to 24	= Severe eczema
25 to 28	= Very severe eczema

Źródło: [https://www.personalempowermentportal.com/files/PP-CRI-USA-2811\\_Patient-Oriented-Eczema-Measure.pdf](https://www.personalempowermentportal.com/files/PP-CRI-USA-2811_Patient-Oriented-Eczema-Measure.pdf) [dostęp: 15.12.2022]

## 8.11.7 Skala SCORAD

Według skali SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) oceniane są objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz objawy subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Powierzchnię skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych opiera się na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczosy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej tj. od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Suchość skóry ocenia się w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu u pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (zakres od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. Maksymalny wynik skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne.

Uzyskany wynik pozwala na klasyfikację AZS na sposób:

- łagodne (<25 punktów),
- umiarkowane (25-50 punktów),
- ciężkie (>50 punktów) (Bożek 2016).

### Wersja dla Pacjenta

Skala SCORAD służy do samooceny objawów atopowego zapalenia skóry (AZS)

- By lepiej zrozumieć swoją chorobę lub chorobę swojego dziecka
- By lepiej poznać objawy a także lepiej porozumiewać się ze swoim lekarzem

#### SCORAD ocenia stan egzemy w ciągu ostatnich 3 dni.

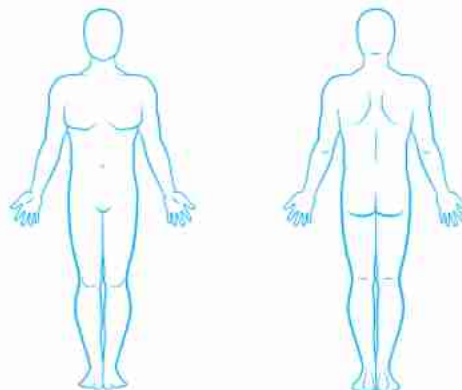
Skala SCORAD ocenia cztery elementy:

- rozległość zmian
- suchość skóry poza zmianami wypryskowymi
- intensywność zmian wypryskowych
- intensywność objawów związanych z AZS, tj.: świąd i zaburzenia snu

#### 1 Etap 1

Powierzchnia zajęta przez atopowe zapalenie skóry (AZS)

Proszę zakreślić na załączonym rysunku lokalizację zmian zapalnych skóry.



#### 2 Etap 2

Ocena poszczególnych objawów

##### POWIERZCHNIA SKÓRY

Ocena skóry bez zmian zapalnych.

Czy skóra jest sucha?

- Nie     Lekko sucha     Umiarkowanie sucha     Bardzo sucha

**RUMIEŃ**

Czy jest rumień?

- Nie     Lekkie zaczerwienienie     Umiarkowanie zaczerwienienie     Nasilone zaczerwienienie

**GRUDKI**

Czy są grudki?

- Nie     Pojedyncze     Liczne     Bardzo liczne

**WYSIĘK**

Czy są strupki lub wysięk?

- Nie     Pojedyncze     Dość liczne     Bardzo liczne

**ZADRAPANIA, PRZECZOSY**

Czy istnieją uszkodzenia skóry po zadraniach w miejscu wyprysku?

- Nie     Pojedyncze     Umiarkowane     Bardzo liczne

**ZGRUBIENIE SKÓRY (LICHENIZACJA)**

Czy skóra jest zgrubiała, twarda w miejscach wyprysku?

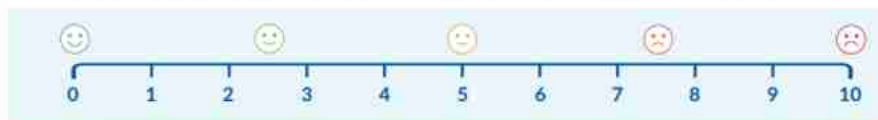
- Nie     Słabo nasilone     Średnio nasilone     Bardzo nasilone

**3** **Étap 3**

Świąd i zaburzenia snu (średnia ostatnich 48 godzin)

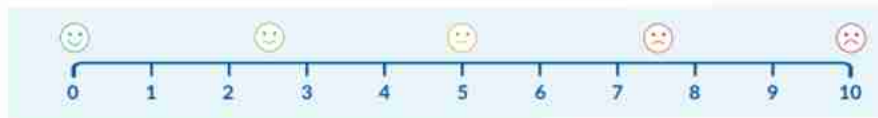
**Jakie jest nasilenie świądu?**

(Proszę zaznaczyć na skali nasilenie świądu w skali od 0 (brak świądu) do 10 (świąd bardzo nasilony)



**Czy są zaburzenia snu?**

(Proszę zaznaczyć na skali jakość snu w skali od 0 (brak zaburzeń snu) do 10 (całkowita bezsenność)



\*treść dotycząca \*\*\*\*

Referencje/Źródła: Samoocena przez pacjenta stopnia nasilenia AZS została zatwierdzona przez Task Force of Atopic Dermatitis we współpracy z Fundacją do Walki z Atopowym Zapaleniem Skóry.

Źródło: [https://www.medicover.pl/Data/Files/storage\\_files/2020/6/1/38ef1e31-1f64-4e5d-b4e5-03e05b580ac7/azs-skala-scorad.pdf](https://www.medicover.pl/Data/Files/storage_files/2020/6/1/38ef1e31-1f64-4e5d-b4e5-03e05b580ac7/azs-skala-scorad.pdf) [dostęp: 15.12.2022]



## 8.12 Przegląd systematyczny badań klinicznych dupilumabu

### 8.12.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u młodzieży w wieku 12-17 lat:

- MEDLINE (PubMed): do 16.01.2023,
- EMBASE (EMBASE.com): do 16.01.2023,
- Cochrane Library: do 16.01.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

### 8.12.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] u młodzieży w wieku 12-17 lat oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

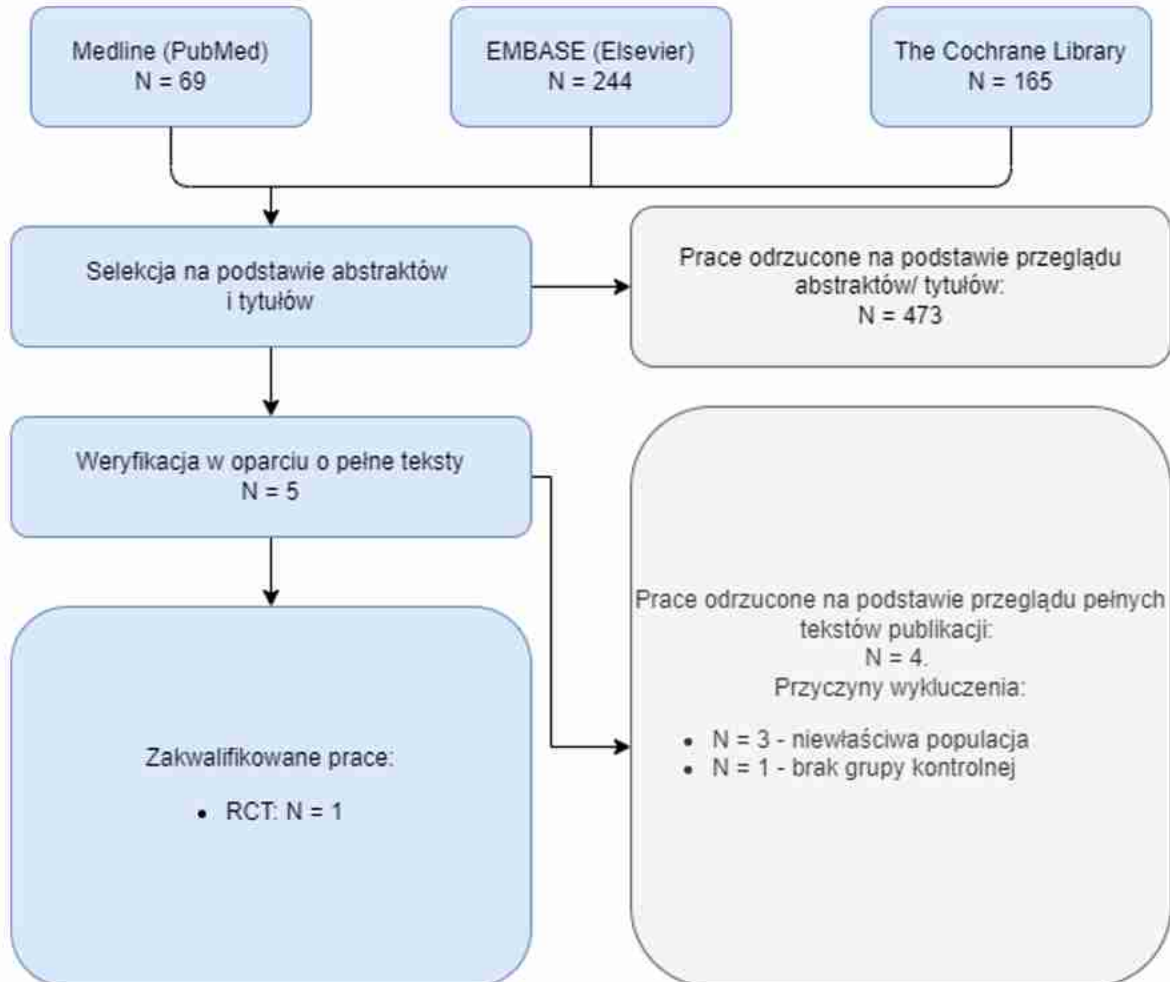
Do dnia 16.01.2023 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w dawce 200/300 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 600 mg) z placebo, obejmujące pacjentów w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS (LIBERTY AD ADOL).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących dupilumabu przedstawiono na Ryc. 19.

Włączone badania dupilumabu zestawiono w aneksie 8.9, natomiast odrzucone badania w aneksie 8.10.

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora włączonych do opracowania (PRISMA).



### 8.12.3 Metodologia badań dupilumabu włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: LIBERTY AD ADOL.

Charakterystykę badania LIBERTY AD ADOL przedstawiono w Tab. 49 i Tab. 50.

Badanie LIBERTY AD ADOL stanowi randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym oceniano dupilumab w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Populację stanowili pacjenci w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, trwającym co najmniej 1 rok, niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe lub u których leczenie miejscowe było medycznie niewskazane. Badanie przeprowadzono w 45 ośrodkach w USA i Kanadzie. W badaniu udział wzięło 251 pacjentów.

W ramach badania LIBERTY AD ADOL pacjenci w wyniku randomizacji (1:1:1) zostali przydzieleni do jednej z trzech grup otrzymujących podskórną: dupilumab 200/300 mg co dwa tygodnie (dawka w zależności od masy ciała tj. odpowiednio dla pacjentów <60 kg oraz ≥60 kg), dupilumab 300 mg co cztery tygodnie lub placebo, podawane co 2 tygodnie, przez 16 tygodni po otrzymaniu dawki początkowej stanowiącej dwukrotność kolejnych przyjmowanych dawek. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania dupilumabu 200/300 mg Q2W.

Wszystkich pacjentów poinstruowano by stosowali emolienty dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni przed randomizacją i przez cały czas trwania badania. Ogólnoustrojowe niesteroidowe leki immunosupresyjne, ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny i stosowany miejscowo kryzaborol mogły być stosowane wyłącznie jako leczenie ratunkowe u pacjentów z nietolerowanymi objawami AZS, według uznania badacza. Pacjenci, którzy poddani zostali leczeniu ratunkowemu uznani byli jako niereagujący na leczenie w każdym kolejnym punkcie czasowym w badaniu, w tym w 16. tygodniu. Pacjenci, którzy w ramach tego leczenia otrzymali miejscowe leczenie ratunkowe mogli kontynuować leczenie dupilumabem. W przypadku gdy pacjent w ramach leczenia ratunkowego otrzymał ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub niesteroidowe systemowe leki immunosupresyjnego (cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna itp.), leczenie dupilumabem zostało na stałe odstawione.

Pacjenci, którzy ukończyli 16-tygodniowy okres leczenia, kwalifikowali się do udziału w otwartym badaniu przedłużonym - LIBERTY AD PED-OLE. Pacjenci, którzy nie spełnili kryteriów kwalifikacji do przedłużonego badania LIBERTY AD PED-OLE, poddani zostali obserwacji przez dodatkowe 12 tygodni.

Tab. 49. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
LIBERTY AD ADOL	45 ośrodków w USA i Kanadzie	251	16 tygodni <sup>‡</sup>	Młodzież w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego AZS, niedostatecznie kontrolowanym przez leczenie miejscowe lub u których leczenie miejscowe było medycznie niewskazane	Dupilumab 200/300 mg Q2W (po dawce początkowej 400/600 mg) (N=82) <sup>†</sup>  Dupilumab 300 mg Q4W (po dawce początkowej 600 mg) (N=84)	Placebo (N=85)	16 tyg.: 11 (4,4%)	RCT, DB, faza III

Q2W - co dwa tygodnie, Q4W - co cztery tygodnie

<sup>†</sup> niższą dawkę dupilumabu przyjmowali pacjenci z masą ciała <60 kg; wyższą dawkę dupilumabu przyjmowali pacjenci z masą ciała ≥60 kg

<sup>‡</sup> po 16 tygodniach część pacjentów, która nie spełniła kryteriów kwalifikacji do otwartego przedłużonego badania LIBERTY AD PED-OLE, poddana została obserwacji przez dodatkowe 12 tygodni

Tab. 50. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
LIBERTY AD ADOL	II A	Opisanie	Tak	b.d.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>per protocol</i>	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)



## 8.12.4 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD ADOL przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 51 i Tab. 52. Badanie LIBERTY AD ADOL było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją. Ze względu na brak informacji odnoszących się do zaślepienia oceny efektów badanie w jednej z sześciu domen charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (w przypadku pozostałych ryzyko błędu systematycznego było niskie).

Tab. 51. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD ADOL włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
LIBERT AD ADOL	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją wg nasilenia choroby (IGA 3 lub 4) oraz masy ciała (<60 mg lub ≥60 kg).	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano zaślepienie zestawu badanych leków zakodowane za pomocą systemu numerowania leków. Aby zachować zaślepienie, listy łączące kody z numerami partii produktów nie były dostępne dla osób zaangażowanych w prowadzenie badania.	Pacjenci, badacze i personel byli zaślepieni na otrzymywane leczenie, do z góry czasu określonego odślepienia, z wyjątkiem członków niezależnych komitetów monitorujących dane.	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny efektów.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 52. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD ADOL włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LIBERT AD ADOL	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane ryzyko błędu systematycznego (w 1 z 6 domen)

## 8.12.5 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania LIBERTY AD ADOL kwalifikowano pacjentów w wieku 12-17 lat ze zdiagnozowanym AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, utrzymującym się co najmniej 1 rok, z udokumentowaną historią niewłaściwej odpowiedzi na leczenie miejscowe AZS lub gdy stosowanie leczenia miejscowego było medycznie niewskazane. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie się do badania, były wyniki: EASI, określające rozległość i nasilenie egzemy (ang. *Eczema Area and Severity Index*), BSA, dotyczące zajętości powierzchni skóry chorobą (ang. *Body Surface Area*), IGA, dotyczące nasilenia AZS (ang. *Investigator's Global Assessment*) oraz numerycznej skali NRS, pozwalającej ocenić najgorszy świąd wieku młodzieńczego w ciągu doby (ang. *Numeric Rating Scale*). Kwalifikowano pacjentów z EASI  $\geq 16$ , BSA  $\geq 10\%$ , IGA  $\geq 3$  oraz NRS  $\geq 4$ .

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania LIBERTY AD ADOL należały między innymi: masa ciała  $< 30$  kg na początku badania, aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub lekami przeciwgrzybiczymi (w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową), obecność współistniejących chorób skóry, które mogłyby zakłócać ocenę wyników badania, ciąża lub laktacja. Pacjenci w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją nie mogli przyjmować ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, mykofenolan mofenyli, interferon gamma, inhibitory kinazy jansuowej, azatiopryna, metotreksat) oraz fototerapii w ramach leczenia AZS. Na dwa tygodnie przed randomizacją pacjenci musieli odstawić także leczenie miejscowymi kortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania LIBERTY AD ADOL przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 53. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dupilumabu zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LIBERTY AD ADOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od <math>\geq 12</math> do <math>&lt; 18</math> lat,</li> <li>- diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii,</li> <li>- przewlekłe AZS zdiagnozowane co najmniej 1 rok przed wizytą skrininową,</li> <li>- IGA <math>\geq 3</math> podczas badania przesiewowego i na początku badania,</li> <li>- EASI <math>\geq 16</math> podczas badania przesiewowego i na początku badania,</li> <li>- średni wynik oceny świądu w numerycznej skali NRS (numeryczna skala oceny) <math>\geq 4</math> w ciągu ostatniego tygodnia przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- zajęcie <math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS podczas badania przesiewowego i wizyty na początku badania,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dupilumabu,</li> <li>- leczenie lekiem ogólnoustrojowym będącym przedmiotem badania przed wizytą początkową,</li> <li>- leczenie miejscowymi lekami będącymi przedmiotem badania w ciągu 4 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli jest znany), w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed wizytą początkową,</li> <li>- leczenie mGKS lub TCI w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową (pacjenci mogą zostać ponownie zbadani),</li> <li>- zastosowanie któregośkolwiek z niższego leczenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lub jakiegokolwiek stan pacjenta, który zdaniem badacza może wymagać zastosowania takiego leczenia podczas pierwszych 4 tygodni leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np. ogólnoustrojowe kortykosteroidy, cyklosporyna, mykofenolan mofenyli, interferon gamma, inhibitory kinazy jansuowej, azatiopryna, metotreksat itp.),</li> </ul> </li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- udokumentowana historia (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skiningową) niewłaściwej odpowiedzi na leczenie miejscowe AZS lub gdy stosowanie leczenia miejscowego jest medycznie niewskazane (np. nietolerancja z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych),</li> <li>- stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni przed wizytą początkową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fototerapia w ramach leczenia AZS,</li> <li>- leczenie biologiczne za pomocą:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakichkolwiek środków atakujących komórki, w tym, ale nie wyłącznie rytuksymabem w ciągu 6 miesięcy przed wizytą początkową lub do momentu powrotu limfocytów CD 19+ do normy, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy,</li> <li>- innych leków biologicznych w ciągu 5 okresów półtrwania (jeśli są znane) lub 16 tygodni przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy,</li> </ul> </li> <li>- leczenie żywą szczepionką w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową,</li> <li>- masa ciała &lt;30 kg na początku badania,</li> <li>- rozpoczęcie leczenia AZS lekami nawilżającymi na receptę lub nawilżającymi zawierającymi dodatki takie jak: ceramid, kwas hialuronowy, mocznik lub produkty degradacji filagryny w okresie badania przesiewowego (pacjenci mogą kontynuować przyjmowanie stałych dawek środków nawilżających, jeśli zostanie to zainicjowane przed wizytą skringową),</li> <li>- regularne korzystanie (więcej niż 2 razy tygodniowo) z solarium w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową,</li> <li>- aktywne przewlekłe lub ostre zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub lekami przeciwgrzybiczymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą początkową,</li> <li>- diagnoza zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas wizyty skringowej lub dodatni antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciało powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAb),</li> <li>- diagnoza zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w czasie badania skringowego lub z dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C podczas wizyty skringowej,</li> <li>- aktualne leczenie choroby wątroby, w tym między innymi ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby lub niewydolności wątroby lub objawy choroby wątroby na co wskazuje poziom aminotransferaz ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy podczas wizyty przesiewowej,</li> <li>- obecność <math>\geq 1</math> z następujących nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- płytki krwi <math>\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}</math>,</li> <li>- neutrofile <math>&lt; 1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}</math>,</li> <li>- fosfokinaza keratynowa <math>&gt; 2,5 \times \text{GGN}</math>,</li> <li>- kreatynina w surowicy <math>&gt; 1,5 \times \text{GGN}</math>,</li> </ul> </li> <li>- obecność współistniejących chorób skóry, które mogłyby zakłócać ocenę wyników badania,</li> <li>- historia nowotworów złośliwych przed wizytą początkową,</li> <li>- ciąża lub laktacja.</li> </ul>

AZS - atopowego zapalenie skóry, EASI - wskaźnik rozległości nasilenia egzemy, GGN - górna granica normy, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, TCI - miejscowe inhibitory kalcynury



## 8.12.6 Opis populacji

Populację badania LIBERTY AD ADOL stanowiła młodzież w wieku 12-17 lat, ze średnią wieku wynoszącą 14,5 lat. Przewagę stanowiła płeć męska (57,5%). Ponad połowa pacjentów (53,3%) cierpiała na ciężką postać AZS (IGA równe 4). Średnia czasu trwania AZS wynosiła 12,5 i 12,3 lat, odpowiednio w grupie z dupilumabem 200/300 mg Q2W oraz w grupie placebo. Średnia EASI i BSA wynosiła odpowiednio 35,3 i 56,0% w grupie z dupilumabem 200/300 mg Q2W oraz 35,5 i 56,4% w grupie kontrolnej.

Wcześniejszemu leczeniu systemowemu poddanych zostało 40,7% pacjentów, przy czym 25,1% kortykosteroidami i 22,2% niesteroidowymi immunosupresantami (azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan). Znaczna większość pacjentów (94,0%) cierpiała na co najmniej jedną współistniejącą chorobę alergiczną (w większości alergiczny nieżyt nosa, astma, alergia pokarmowa). Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie charakterystyki populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań tralokinumabu przedstawiono w Tab. 54. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 55.

Tab. 54. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego dupilumabu włączonego do opracowania.

Analizowana cecha	LIBERTY AD ADOL	
	Dupilumab (N=82)	Placebo (N=85)
Wiek, średnia, lata (SD)	14,5 (1,7)	14,5 (1,8)
Grupa wiekowa, n (%)		
≥12 i <15 lat	43 (52,4)	41 (48,2)
≥15 i <18 lat	39 (47,6)	44 (51,8)
Masa ciała, średnia, kg (SD)	65,6 (24,5)	64,4 (21,5)
Płeć męska, n (%)	43 (52,4)	53 (62,4)
Średnia czasu trwania AZS, lata (SD)	12,5 (3,0)	12,3 (3,4)
BSA (%), średnia (SD)	56,0 (21,4)	56,4 (24,1)
IGA=4, n (%)	43 (52,4)	46 (54,1)
EASI, średnia (SD)	35,3 (13,8)	35,5 (14,0)
SCORAD, średnia (SD)	70,6 (13,9)	70,4 (13,3)
CDLQI, mediana (IQR)	13,0 (6,2)	13,1 (6,7)
POEM, średnia (SD)	21,0 (5,0)	21,1 (5,4)
HADS, średnia (SD)	12,6 (8,0)	11,6 (7,8)
Średni tygodniowy najgorszy dobowy świąd wieku młodzieńczego w skali NRS, średnia (SD)	7,5 (1,5)	7,7 (1,6)
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	35 (42,7)	33 (38,8)
kortykosteroidy	21 (25,6)	21 (24,7)
niesteroidowe immunosupresanty	20 (24,4)	17 (20,0)
azatiopryna	0 (0,0)	1 (1,2)
cyklosporyna	14 (17,1)	12 (14,1)
metotreksat	10 (12,2)	6 (7,1)
mykofenolan	2 (2,4)	0 (0,0)

Analizowana cecha	LIBERTY AD ADOL	
	Dupilumab (N=82)	Placebo (N=85)
Pacjenci z $\geq 1$ współistniejącą chorobą alergiczną*, n (%)	79 (96,3)	78 (91,8)

AZS - atopowe zapalenie skóry, BSA - powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, CDLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, IGA - ogólna ocena badacza, mGKS - miejscowe glikokortykosteroidy, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry, TCI - miejscowe inhibitory kalcyneuryny

\* alergiczny nieżyt nosa, astma, alergia pokarmowa, alergiczne zapalenie spojówek, pokrzywka, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosowe, eozynofilowe zapalenie przetyku, inne alergie

Tab. 55. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym dupilumabu zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	LIBERTY AD ADOL*	
	Dupilumab‡ (N=82)	Placebo (N=85)
Przerwanie leczenia, n (%)	3 (3,7)	5 (5,9)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Wycofanie zgody	2 (66,7)	2 (40,0)
Utrata z obserwacji	1 (33,3)	0 (0,0)
Brak skuteczności	0 (0,0)	3 (60,0)

\* dotyczy okresu 16 tygodni leczenia (po 16 tygodniach część pacjentów, która nie spełniła kryteriów kwalifikacji do otwartego przedłużonego badania LIBERTY AD PED-OLE, poddana została obserwacji przez dodatkowe 12 tygodni)

‡ dotyczy dawki 200/300 mg Q2W (zgodnie z ChPL)

## 8.12.7 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania LIBERTY AD ADOL obejmował odsetek pacjentów z ogólną oceną badacza (IGA) równą 0 lub 1 i co najmniej 2-punktową poprawą w skali IGA od początku badania lub odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą wskaźnika rozległości i nasilenia egzemy (EASI-75), w 16 tygodniu leczenia.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w 16. tygodniu leczenia oceniano: zmianę wyniku w skali EASI, zmianę wyniku w numerycznej skali oceny świądu NRS, odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową i 3-punktową poprawą wyniku świądu w skali NRS, odsetek pacjentów z 50- i 90-procentową poprawą wyniku w skali EASI (EASI-50 i EASI-90), zmianę w zakresie jakości życia pacjentów ocenianą w oparciu o dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci (CDLQI), zmianę wyniku w skali POEM oraz zmianę wyniku w skali HADS. W zakresie bezpieczeństwa oceniano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, wyniki testów laboratoryjnych, parametry życiowe, ciężkie zdarzenia niepożądane, nieopryszczkowe infekcje skóry.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu dupilumabu przedstawiono w Tab. 56.

Podsumowanie skal i kwestionariuszy stosowanych do oceny nasilenia AZS w badaniach klinicznych włączonych do analizy zestawiono w podrozdziale 4.2.1.5 w Tab. 12. Opis wykorzystanych w badaniach skal i kwestionariuszy umieszczono w aneksie 8.11.



Tab. 56. Zestawienie punktów końcowych badania dupilumabu włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LIBERTY AD ADOL	- odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 i $\geq 2$ -punktowa poprawa w skali IGA od początku leczenia lub $\geq 75$ -procentowa poprawa wyniku w skali EASI (EASI-75), w 16. tygodniu leczenia	<p><u>W okresie od początku badania do 16. tygodnia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku wskaźnika EASI,</li> <li>- zmiana wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS),</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS),</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS),</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI -50,</li> <li>- odsetek pacjentów z EASI-90,</li> <li>- zmiana wyniku w skali SCORAD,</li> <li>- zmiana wskaźnika CDLQI,</li> <li>- zmiana wyniku w skali POEM,</li> <li>- zmiana wyniku w skali HADS.</li> </ul> <p>W zakresie oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, wyniki testów laboratoryjnych, parametry życiowe,</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>- nieopryszczkowe infekcje skóry.</li> </ul>

CDLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS- skala określająca poziom lęku i depresji, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - ocena egzemy przez pacjenta (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry



## 8.12.8 Skuteczność dupilumabu w porównaniu z placebo

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności dupilumabu z placebo, podczas 16-tygodniowej obserwacji w badaniu LIBERTY AD ADOL. Wyniki przedstawiono dla wszystkich punktów końcowych raportowanych w badaniu. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem w ChPL, uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawkowania dupilumabu 200/300 mg Q2W. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT.

### 8.12.8.1 Dychotomiczne punkty końcowe

W Tab. 57 zestawiono porównanie skuteczności z placebo w zakresie dychotomicznych punktów końcowych, ocenianych w badaniu LIBERTY AD ADOL.

Wyniki badania w 16. tygodniu terapii wykazały, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia:

- wyniku IGA 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”) oraz co najmniej 2-punktowej redukcji w skali IGA;
- 75-procentowej, 50-procentowej i 90-procentowej redukcji zmian AZS;
- 3- i 4- punktowej poprawy w zakresie nasilenia świądu w skali NRS (4-punktowej poprawy w zakresie nasilenia świądu w skali NRS również w 4. tygodniu leczenia);
- 6-punktowej poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci w skali CDLQI.

Tab. 57. Porównanie skuteczności dupilumabu z placebo w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy: dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Dupilumab			Placebo			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
<b>Ogólna ocena nasilenia AZS</b>										
Odsetek pacjentów z IGA 0/1 i ≥2-punktową poprawą w skali IGA od początku leczenia	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	20	82	24,4	2	85	2,4	10,37 (2,50; 42,95) p=0,001	0,22 (0,12; 0,32) p<0,001
<b>Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych</b>										
Odsetek pacjentów z EASI-75	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	34	82	41,5	7	85	8,2	5,03 (2,37; 10,71) p<0,001	0,33 (0,21; 0,45) p<0,001
Odsetek pacjentów z EASI-50	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	50	82	61,0	11	85	12,9	4,71 (2,64; 8,40) p<0,001	0,48 (0,35; 0,61) p<0,001
Odsetek pacjentów z EASI-90	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	19	82	23,2	2	85	2,4	9,85 (2,37; 40,95) p=0,002	0,21 (0,11; 0,31) p<0,001
<b>Ocena nasilenia świądu</b>										
Odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	40	82	48,8	8	85	9,4	5,18 (2,58; 10,39) p<0,001	0,39 (0,27; 0,52) p<0,001
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	30	82	36,6	4	84	4,8	7,68 (2,83; 20,84) p<0,001	0,32 (0,20; 0,43) p<0,001
Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	LIBERT AD ADOL	4 tyg.	18	82	22,0	4	84	4,8	4,61 (1,63; 13,04) p=0,004	0,17 (0,07; 0,27) p<0,001
<b>Ocena jakości życia zależna od dolegliwości skórnych</b>										
Odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą w zakresie CDLQI*	LIBERT AD ADOL	16 tyg.	43	71	60,6	15	76	19,7	3,07 (1,88; 5,01) p<0,001	0,41 (0,26; 0,55) p<0,001

AZS - atopowe zapalenie skóry, CDLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, IGA - ogólna ocena badacza, NRS - numeryczna skala szacunkowa

\* dane dostępne w AWA dupilumabu ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/085/AWA/85\\_AWA\\_OT.4231.28.2021\\_Dupilixent\\_AZS\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/AWA/85_AWA_OT.4231.28.2021_Dupilixent_AZS_BIP.pdf))

### 8.12.8.2 Ciągłe punkty końcowe

W Tab. 58 zestawiono porównanie skuteczności dupilumabu z placebo w zakresie ciągłych punktów końcowych, ocenianych w badaniu LIBERTY AD ADOL.

Wyniki w 16. tygodniu badania wykazały, że stosowanie dupilumabu w porównaniu z placebo wiązało się ze statystycznie istotnie większą:

- poprawą w zakresie nasilenia choroby wg skali SCORAD;
- poprawą w zakresie rozległości i nasilenia zmian skórnych wg skali EASI;
- poprawą w zakresie powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi;
- poprawą w zakresie objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna wg skali POEM;
- poprawą w zakresie nasilenia świądu wg skali NRS (również w 4. tygodniu leczenia);
- poprawą w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych u dzieci wg skali CDLQI.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między dupilumabem i placebo w zakresie zmiany poziomu lęku i depresji wg skali HADS.



Tab. 58. Porównanie skuteczności dupilumabu z placebo w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy: ciągle punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Dupilumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
			średnia zmiana LSM	SD	N	średnia zmiana LSM	SD	N	
<b>Ocena nasilenia choroby</b>									
Procentowa zmiana wyniku w skali SCORAD	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-51,6	29,0	82	-17,6	35,0	85	-34,00 (-43,73; -24,27) p<0,001
<b>Ocena rozległości i nasilenia zmian skórnych</b>									
Procentowa zmiana wyniku EASI	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-65,9	36,2	82	-23,6	50,7	85	-42,30 (-55,63; -28,97) p<0,001
<b>Ocena powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi</b>									
Zmiana procentu BSA dotkniętej chorobowo	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-30,1	20,8	82	-11,7	24,9	85	-18,40 (-25,35; -11,45) p<0,001
<b>Ocena objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna</b>									
Zmiana wyniku POEM	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-10,1	7,2	82	-3,8	9,2	85	-6,30 (-8,80; -3,80) p<0,001
<b>Ocena nasilenia świądu</b>									
Procentowa zmiana nasilenia świądu w skali NRS	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-47,9	30,8	82	-19,0	37,8	85	-28,90 (-39,34; -18,46) p<0,001
		4 tyg.	-34,7	27,2	82	-12,5	28,6	85	-22,20 (-30,66; -13,74) p<0,001
Zmiana nasilenia świądu w skali NRS	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-3,7	2,7	82	-1,5	2,8	85	-2,20 (-3,03; -1,37) p<0,001
<b>Ocena jakości życia zależna od dolegliwości skórnych</b>									
Zmiana wyniku CDLQI	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-8,5	4,5	82	-5,1	5,5	85	-3,40 (-4,92; -1,88) p<0,001
<b>Ocena poziomu lęku i depresji</b>									
Zmiana wyniku skali HADS	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	-3,8	6,3	82	-2,5	7,4	85	-1,30 (-3,38; 0,78) p=0,22

BSA - powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, CDLQI- dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, EASI - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, HADS - skala określająca poziom lęku i depresji, LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów, NRS - numeryczna skala szacunkowa, POEM - oceny egzemy przez pacjenta lub opiekuna (ang. *Patient Oriented Eczema Measure*), SCORAD - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

### **8.12.9 Bezpieczeństwo dupilumabu w porównaniu z placebo**

Poniżej (Tab. 59) przedstawiono porównanie bezpieczeństwa dupilumabu z placebo, podczas 16 tygodni obserwacji w badaniu LIBERTY AD ADOL.

Wyniki badania wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między dupilumabem a placebo w zakresie bezpieczeństwa.

Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa dupilumabu z BSC w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	Dupilumab			Placebo			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
TEAE	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	59	82	72,0	59	85	69,4	1,04 (0,85; 1,26) p=0,72	0,03 (-0,11; 0,16) p=0,720
TEAE prowadzące do trwałego odstawienia leczenia	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	0	82	0,0	1	85	1,2	0,35 (0,01; 8,36) p=0,51	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,48
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
Ciężkie TEAE	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	0	82	0,0	1	85	1,2	0,35 (0,01; 8,36) p=0,51	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,48
Zgon	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	0	82	0,0	0	85	0,0	-	-
Częste zdarzenia niepożądane (terminy MedDRA) zaistniałe w trakcie leczenia (≥5% w którejkolwiek z grup)										
Atopowe zapalenie skóry	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	15	82	18,3	21	85	24,7	0,74 (0,41; 1,33) p=0,32	-0,06 (-0,19; 0,06) p=0,31
Infekcje skóry	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	9	82	11,0	17	85	20,0	0,55 (0,26; 1,16) p=0,12	-0,09 (-0,20; 0,02) p=0,10
Infekcje skóry z wyłączeniem opryszczkowych zakażeń skóry	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	8	82	9,8	16	85	18,8	0,52 (0,23; 1,14) p=0,10	-0,09 (-0,20; 0,01) p=0,09
Zakażenia górnych dróg oddechowych	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	10	82	12,2	15	85	17,6	0,69 (0,33; 1,45) p=0,33	-0,05 (-0,16; 0,05) p=0,32
Ból głowy	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	9	82	11,0	9	85	10,6	1,04 (0,43; 2,48) p=0,94	0,00 (-0,09; 0,10) p=0,94
Zapalenie spojówek*	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	8	82	9,8	4	85	4,7	2,07 (0,65; 6,62) p=0,22	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,21
Zapalenie nosogardzieli	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	3	82	3,7	4	85	4,7	0,78 (0,18; 3,37) p=0,74	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,73
Zakażenia i zarażenia	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	34	82	41,5	37	85	43,5	0,95 (0,67; 1,36) p=0,79	-0,02 (-0,17; 0,13) p=0,79
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	7	82	8,5	3	85	3,5	2,42 (0,65; 9,04) p=0,19	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,17
Infekcje wirusowe opryszczki	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	1	82	1,2	3	85	3,5	0,35 (0,04; 3,25) p=0,35	-0,02 (-0,07; 0,02) p=0,32



Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas obserwacji	Dupilumab			Placebo			RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
			n	N	%	n	N	%		
Inne zdarzenia niepożądane**										
Zaburzenia oka	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	8	82	9,8	7	85	8,2	1,18 (0,45; 3,12) p=0,73	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,73
Alergiczne zapalenie spojówek	LIBERTY AD ADOL	16 tyg.	4	82	4,9	3	85	3,5	1,38 (0,32; 5,99) p=0,67	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,66

\* obejmuje atopowe zapalenie rogówki i spojówek, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, bakteryjne zapalenie spojówek i wirusowe zapalenie spojówek

\*\* nie przedstawione w publikacji badania; a pokrywające się ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu tralokinumabu ECZTRA-6 (dane odnaleziono w AWA [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/085/AWA/85\\_AWA\\_OT.4231.28.2021\\_Dupixent\\_AZS\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/AWA/85_AWA_OT.4231.28.2021_Dupixent_AZS_BIP.pdf) (dostęp: 17.11.2022))

## 8.13 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 16.01.2023 rok
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, 8.12
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4, 8.12.6
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4, 8.12.6
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.7, 8.9
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 8.12.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 8.12
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5, 8.12.8, 8.12.9
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych tralokinumabu włączonych do opracowania (PRISMA). .....	21
Ryc. 2. Odsetek pacjentów z EASI-75 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	37
Ryc. 3. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	37
Ryc. 4. Odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie świądu w skali NRS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	38
Ryc. 5. Odsetek pacjentów z EASI-50 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	39
Ryc. 6. Odsetek pacjentów z EASI-90 od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	40
Ryc. 7. Zmiana wyniku w skali SCORAD od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	40
Ryc. 8. Zmiana wyniku w skali CDLQI od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	41
Ryc. 9. Odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą w zakresie wyniku skali CDLQI od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	42
Ryc. 10. Zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	43
Ryc. 11. Odsetek pacjentów z co najmniej 6-punktową poprawą w zakresie wyniku skali POEM od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	44
Ryc. 12. Zmiana wyniku w skali HADS od początku do 16. tygodnia leczenia w badaniu ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	45
Ryc. 13. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 w 52. tygodniu leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W i 300 mg Q4W (bez stosowania leczenia ratunkowego) podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6. ....	46
Ryc. 14. Odsetek pacjentów z EASI-75 w 52. tygodniu leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W i 300 mg Q4W (bez stosowania leczenia ratunkowego) podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6. ....	46
Ryc. 15. Odsetek pacjentów z IGA 0/1 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	47
Ryc. 16. Odsetek pacjentów z EASI-75 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	47
Ryc. 17. Odsetek pacjentów z EASI-50 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). .....	48



Ryc. 18. Odsetek pacjentów z EASI-90 od 16. do 52. tygodnia leczenia tralokinumabem 300 mg Q2W (z opcjonalną możliwością stosowania mGKS) podczas otwartej fazy badania ECZTRA-6 (dane z badania ECZTRA-6 - data on file). ..... 48

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora włączonych do opracowania (PRISMA). ..... 97

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	15
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	17
Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego ECZTRA-6 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.....	24
Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego ECZTRA-6 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.....	24
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do analizy.....	26
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do analizy.....	26
Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECZTRA-6 zakwalifikowanego do analizy. ....	27
Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego ECZTRA-6 włączonego do opracowania. ....	29
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECZTRA-6 zakwalifikowanym do analizy. ....	30
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania ECZTRA-6 włączonego do analizy.....	31
Tab. 12. Zestawienie skal i kwestionariuszy dotyczących oceny stopnia nasilenia objawów AZS z badań klinicznych włączonych do analizy. ....	32
Tab. 13. Porównanie badań tralokinumabu i dupilumabu włączonych do niniejszej analizy. ....	34
Tab. 14. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-75 w 16. tygodniu leczenia. ....	36
Tab. 15. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: IGA 0/1 w 16. tygodniu leczenia. ....	37
Tab. 16. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie świądu wieku młodzieńczego w skali NRS w 16. tygodniu leczenia*. ..	38
Tab. 17. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-50 w 16. tygodniu leczenia. ....	39
Tab. 18. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: EASI-90 w 16. tygodniu leczenia. ....	39
Tab. 19. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku SCORAD w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych. ....	40
Tab. 20. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku CDLQI w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych.....	41
Tab. 21. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 6-punktowa poprawa wyniku skali CDLQI w 16. tygodniu leczenia.....	42

Tab. 22. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku w zakresie zaburzeń snu w skali NRS w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych. ....	42
Tab. 23. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM w 16. tygodniu leczenia. ....	43
Tab. 24. Porównanie skuteczności tralokinumabu z placebo: zmiana wyniku w skali HADS w 16. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowych. ....	44
Tab. 25. Porównanie średnie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem: dychotomiczne punkty końcowe. ....	49
Tab. 26. Porównanie średnie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem: ciągle punkty końcowe. ....	49
Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu ECZTRA-6.....	50
Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu ECZTRA-6. ....	51
Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w badaniu ECZTRA-6. ....	51
Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa tralokinumabu z placebo: częste zdarzenia niepożądane (u $\geq$ 5% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup) w badaniu ECZTRA-6. ....	52
Tab. 31. Bezpieczeństwo tralokinumabu podczas fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6 (od 17. do 52. tygodnia).....	53
Tab. 32. Bezpieczeństwo tralokinumabu podczas fazy otwartej badania ECZTRA-6 (od 17. do 52. tygodnia). ....	54
Tab. 33. Porównanie średnie bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem. ....	55
Tab. 34. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2023, VigiBase 2023). ....	57
Tab. 35. Skuteczność leczenia tralokinumabem w porównaniu do placebo na podstawie wyników badania ECZTRA-6 w 16 tygodniu leczenia. ....	63
Tab. 36. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie leczenia początkowego (od 1. do 16. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6. ....	64
Tab. 37. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie fazy podtrzymującej (od 16. do 52. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6. ....	65
Tab. 38. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie otwartej fazy badania (od 16. do 52. tygodnia) w badaniu ECZTRA-6. ....	65
Tab. 39. Porównanie średnie skuteczności tralokinumabu z dupilumabem w 16. tygodniu leczenia.....	66
Tab. 40. Leczenie ratunkowe stosowane w badaniu dupilumabu LIBERTY AD ADOL w ciągu 16 tygodni leczenia.....	67
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.01.2023. ....	70
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Embase na dzień 16.01.2023. ....	70



Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Cochrane na dzień 16.01.2023. ....	71
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.01.2023. ....	72
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Embase na dzień 16.01.2023. ....	72
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w bazie Cochrane na dzień 16.01.2023. ....	73
Tab. 47. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).....	75
Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	76
Tab. 49. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.....	99
Tab. 50. Charakterystyka badania pierwotnego dupilumabu włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – cd.....	99
Tab. 51. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD ADOL włączonego do analizy. ....	101
Tab. 52. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego LIBERTY AD ADOL włączonego do analizy. ....	101
Tab. 53. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego dupilumabu zakwalifikowanego do analizy.....	102
Tab. 54. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego dupilumabu włączonego do opracowania. ....	104
Tab. 55. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym dupilumabu zakwalifikowanym do analizy. ....	105
Tab. 56. Zestawienie punktów końcowych badania dupilumabu włączonego do analizy. ..	106
Tab. 57. Porównanie skuteczności dupilumabu z placebo w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy: dychotomiczne punkty końcowe.....	108
Tab. 58. Porównanie skuteczności dupilumabu z placebo w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy: ciągłe punkty końcowe. ....	110
Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa dupilumabu z BSC w badaniu LIBERTY AD ADOL włączonym do analizy.....	112

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2023.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- ECZTRA-6** Data on file.
- EPAR 2022** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adtralza-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adtralza-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp: 16.01.2023]
- FDA 2021a** [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/761180Orig1s000R1skR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761180Orig1s000R1skR.pdf) [dostęp: 16.01.2023]
- FDA 2021b** [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/761180Orig1s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761180Orig1s0001bl.pdf) [dostęp: 16.01.2023]
- LIBERTY AD ADOL** Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(1):44-56.
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- skala NOS** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- VigiBase 2022** <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2023]