



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Adtralza (tralokinumab)
w leczeniu atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.7.2023

Data ukończenia: 17.05.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem LEO Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: LEO Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	13
3.3.2. Liczebność populacji	13
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	17
3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry	20
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	38
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.2.2.3.	Porównanie tralokinumabu z upadacytynibem i dupilumabem	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena walidacji.....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	53
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	54
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
11.	Kluczowe informacje i wnioski	56
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	61
14.	Źródła.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.03.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.68.2023.13.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp.-strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268

- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych na chorych [REDACTED]”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.03.2022 r., znak PLR.4500.68.2023.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 17.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp.-strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych na choroby [redacted] atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” [redacted]

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12 kwietnia 2023 r., znak OT.423.1.7.2023.7.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 03.05.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza minimalizacji kosztów, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2023 r.;
- Tralokinumab (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted], Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.7.2023.7.MRd, Warszawa, 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adtralza (tralokinumab), 150 mg, 4 amp. -strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN 03400930230268
Kod ATC	D11AH07 produkty przeznaczone do stosowania w leczeniu zapalenia skóry z wyjątkiem kortykosteroidów
Substancja czynna	tralokinumab
Kryteria kwalifikacji	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <p>[Redacted text]</p> <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie tralokinumabem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii tralokinumabem; 3) ciąża lub laktacja.
Kryteria wyłączone	<p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach (+/- 1 miesiąc) leczenia tralokinumabem rozumianej jako spełnienie łącznie następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI), oraz b) nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenianej za pomocą skali CDLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji, oraz 2) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tralokinumabu są przeciwwskazaniami do leczenia; 3) ciąża lub laktacja; 4) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 5) rezygnacja pacjenta; 6) spełnienie któregoś z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
Monitorowanie leczenia	<p>Po 16 tygodniach (+/- 1 miesiąc) i po 7 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od pierwszego podania leku, a następnie co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem,; 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, stężenie mocznika; b) odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AlAT, stężenie AspAT, 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 5) ocena jakości życia wg CDLQI; 6) ocena skuteczności zastosowanej terapii.
Droga podania	podskórna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 interakcje z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej interakcji 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.</p> <p>W badaniach klinicznych, leczenie przy użyciu tralokinumabu powodowało obniżenie stężenia biomarkerów stanu zapalnego typu 2 zarówno w zmianach skórnych (CCL17, CCL18 i CCL26), jak i krwi (CCL17, periostyna oraz IgE). U pacjentów nastoletnich podobne wyniki we krwi obserwowano w przypadku CCL17 oraz IgE. W przypadku zmian skórnych leczenie tralokinumabem skutkowało również zmniejszeniem grubości skóry i zwiększeniem ekspresji markera integralności nabłonka (lokryny). U pacjentów leczonych tralokinumabem uzyskiwano ponad 10-krotne ograniczenie kolonizacji skóry przez <i>Staphylococcus aureus</i>. Podobne wyniki ograniczenia kolonizacji przez <i>Staphylococcus aureus</i> obserwowano u młodzieży. U tych pacjentów leczenie tralokinumabem powodowało także przesunięcie profilu lipidowego warstwy rogowej ze zmian skórnych na charakterystyczny dla skóry bez zmian, wskazując na poprawę integralności skóry.</p>
--	--

Źródło: ChPL Adtralza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, pierwsze 17.06.2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	atopowe zapalenie skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczące leków

Źródło: ChPL Adtralza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia rozumiana jako cząsteczko-wskazanie tralokinumab w [redacted] nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Epidemiologia

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

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

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Etiologia i patogeneza

Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Na rozwój AZS ma znaczący wpływ ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zwłaszcza gronkowca złocistego.

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Rozpoznanie

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy.

W diagnostyce AZS wykonywane są także badania pomocnicze, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne – eozynofile we krwi obwodowej oraz stężenie IgE w surowicy (zwiększone u ok. 80% chorych), aczkolwiek wyniki powyższych badań są nieswoiste;
- testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym – wyniki dodatnie zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, aczkolwiek unikanie kontaktu z alergenami może nie mieć wpływu na przebieg choroby;
- próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi – pozwalają na identyfikację alergenów wywołujących zaostrzenia;
- biopsja skóry – pomocna w przypadkach wątpliwych, wykonywana najczęściej w celu wykluczenia innych objawów choroby, zwłaszcza u dorosłych.

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

Do oceny nasilenia choroby i jej objawów wykorzystywane są różne skale i kwestionariusze. Opis poszczególnych narzędzi prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4. Skale stosowane w ocenie efektów zdrowotnych w AZS

Skala	Opis
SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)	<p>SCORAD ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów.</p> <p>Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany).</p> <p>Maksymalny wynik wyniósł 103, przy czym wyższe wyniki wskazywały większą ciężkość.</p> <p>Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na: łagodne (< 25 punktów), umiarkowane (25–50 punktów), ciężkie (> 50 punktów).</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosi 8,7 punktów.</p>
EASI (Eczema Area and Severity Index)	<p>Przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu.</p> <p>Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczony 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%).</p> <p>Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI: 0 - bez zmian; 0,1–1,0 - prawie bez zmian; 1,1–7,0 - łagodne nasilenie; 7,1–21,0 - umiarkowane nasilenie; 21,1–50,0 - duże nasilenie; 50,1–72,0 - bardzo duże nasilenie.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosi 6,6.</p>
CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)	<p>Skala CDLQI umożliwia ocenę jakości życia dzieci cierpiących na choroby skórne oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Kwestionariusz jest przeznaczony dla dzieci w wieku 4-16 lat. 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”. Mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia.</p> <p>W zależności od odnalezionego źródła, minimalna klinicznie istotna różnica u dzieci wynosi 3-6 punktów.</p>
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)	<p>POEM 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 wyników 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).</p> <p>W zależności od odnalezionego źródła, minimalna klinicznie istotna różnica u dzieci wynosi 3,4 – 6 punktów.</p>
NRS (Numerical Rating Scale)	<p>NRS 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 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. Wartości odciążenia dla oceny nasilenia AZS: „czysta do łagodnej” (0–2,9), „umiarkowana” (3–6,9), „ciężka” (7–8,9), „bardzo ciężka” (9–10).</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosi 2,6.</p>
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	<p>Skala 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> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosi 1,5.</p>

Rokowanie

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a).

Źródło: AWA OT.4231.28.2021

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Aktualizacja i rewizja danych Agencji przedstawionych w opracowaniach uprzednich.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano pacjentów z rozpoznaniem głównym L20 – atopowe zapalenie skóry.

Nie poszerzano wyszukiwania o podkody L20.0 – świerzbicząca skazowa Besniera, L20.8 – inne postaci atopowego zapalenia skóry oraz L20.9 – atopowe zapalenie skóry, nieokreślone z uwagi na fakt, iż rozpoznania te nie są właściwe dla analizowanego problemu zdrowotnego.

Kolejnym etapem było dopasowanie danych z bazy refundacji aptecznej LEK, w której zidentyfikowano wszystkie produkty sfinansowane przez NFZ u pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry. Dane zostały również dopasowane do populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach.

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L20 zarówno jako rozpoznanie główne lub współistniejące (różnica względem raportu Rinvoq). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atopowym zapaleniem skóry jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ, z rozpoznaniem głównym L20. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano, że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry w stadium umiarkowanym lub ciężkim. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie LEK zadano kryteria dla kodów EAN wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Wykorzystano wszystkie EAN zidentyfikowane dla wybranych substancji z wykorzystaniem Rejestru Produktów Leczniczych (różnica względem raportu Rinvoq – obejmuje również refundację z uprawnieniami). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2019). Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji. (**Metoda III**)

Tabela 5. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20 w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	69 236	71 268	66 373	64 492	62 097	59 631	58 114	48 542	47 299
luty	65 291	70 937	63 810	62 077	57 644	53 954	54 915	53 782	49 845
marzec	69 600	80 958	71 006	72 277	66 774	60 894	50 087	60 278	71 480
kwiecień	72 157	80 247	74 913	64 414	65 139	69 257	47 192	56 345	53 454
maj	71 863	70 214	68 874	68 142	59 418	58 165	41 234	54 057	58 088
czerwiec	65 296	72 127	68 961	59 678	54 010	53 774	45 306	53 411	49 097
lipiec	65 080	66 323	53 416	52 545	48 950	50 666	44 807	42 339	-
sierpień	52 358	58 710	53 969	51 338	46 976	42 818	36 809	38 125	-
wrzesień	54 376	51 303	53 618	45 298	41 372	42 903	38 798	41 059	-
październik	58 393	54 921	50 849	52 230	49 596	47 489	38 004	43 257	-
listopad	53 207	54 374	56 736	57 128	49 969	46 847	40 379	42 321	-
grudzień	60 631	56 913	56 221	50 698	43 932	47 645	46 017	47 402	-
suma		526 954	488 875	459 947	428 154	417 837	349 571	365 266	242 359
dynamika	495 037	+6,45%	-7,23%	-5,92%	-6,91%	-2,41%	-16,34%	+4,49%	+0,49%**
wsp.epi.	1 286,53	1 370,95	1 272,00	1 196,73	1 114,66	1 088,61	913,55	963,57	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS¹

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **2 556 874 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry sprawozdany zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszerze podejście (kod główny L20). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna rozpoznawalność atopowego zapalenia skóry wykazuje tendencję spadkową (495 tys. pacjentów rozpoznanych w 2014 roku w porównaniu z 365 tys. pacjentów rozpoznanych w roku 2021). Wzrost liczebności został odnotowany dla porównania 2015/2014 r/r oraz dla porównania 2021/2020 r/r. Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie obserwowano konsekwentny spadek chorobowości z powodu atopowego zapalenia skóry. W 2014 roku odnotowano 1 286,5 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2020 roku współczynnik był najniższy i wyniósł 913,6 przypadku / 100 000 mieszkańców. U uwagi na połowiczne dane za rok 2022, nie szacowano współczynnika chorobowości.

¹ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem, w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	29 984	33 370	31 865	30 316	29 081	27 634	25 504	23 235	20 232
luty	29 185	32 943	30 676	29 316	26 847	24 824	23 511	25 249	21 128
marzec	31 011	37 205	33 791	33 802	30 363	27 711	21 656	27 621	27 604
kwiecień	32 250	37 339	35 651	30 576	30 027	30 581	20 825	25 852	20 505
maj	32 090	33 184	32 292	32 117	27 627	26 584	19 050	24 165	21 239
czerwiec	29 793	33 536	32 423	27 940	25 147	23 627	20 971	22 972	18 188
lipiec	29 113	30 805	25 242	25 173	22 805	23 328	20 835	18 394	-
sierpień	24 394	27 026	25 680	24 216	21 574	19 463	16 883	16 510	-
wrzesień	25 892	24 847	25 816	21 755	19 546	19 296	18 027	17 393	-
październik	28 247	26 576	24 885	25 100	23 293	21 335	17 903	18 278	-
listopad	25 772	26 601	27 714	27 314	23 355	21 013	19 560	17 997	-
grudzień	28 573	27 172	26 216	23 838	20 606	20 684	21 887	20 126	-
suma	164 464	191 812	187 644	180 702	168 084	161 313	140 701	142 179	85 355
dynamika		+16,63%	-2,17%	-3,70%	-6,98%	-4,03%	-12,78%	+1,05%	-13,82%**
wsp.epi.	427,42	499,03	488,24	470,17	437,59	420,28	367,70	375,07	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS²

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **675 205 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na atopowe zapalenie skóry (kod główny L20), u których takie rozpoznanie postawiono co najmniej dwukrotnie. Wykazano, że łącznie 45,92% pacjentów diagnozowanych z L20, zostało sprawozdanych wyłącznie jeden raz z takim rozpoznaniem głównym wśród wszystkich pacjentów zidentyfikowanych Metodą I. Rozmiar zidentyfikowanej populacji pacjentów diagnozowanych wyłącznie raz, wzbudził wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacunków populacji docelowych przeprowadzonych przez wnioskodawcę w sprawach procedowanych uprzednio, co zostało jednoznacznie wskazane w dokumentach Agencji. Prawdopodobnie taki stan rzeczy może być związany z niską jakością sprawozdawczości w Polsce oraz specyfiką problemu zdrowotnego jakim jest atopowe zapalenie skóry, mogące być mylnie diagnozowane u pacjentów z innymi problemami związanymi z patogenezą alergii.

Analiza danych dla pacjentów diagnozowanych co najmniej dwukrotnie wskazuje na podobny trend zmian, jak w przypadku populacji ogólnej:

- zauważalny jest ogólny spadek liczby pacjentów diagnozowanych (zmiana ze 164 tys. diagnozowanych w roku 2014 na 142 tys. w roku 2021);

W porównaniu do Metody I w pierwszym półroczu 2022 zanotowano istotne uszczuplenie populacji diagnozowanej (-13,82% w porównaniu do pierwszego półrocza 2021), w Metodzie I notowano nieznaczny wzrost (+0,49% w porównaniu do pierwszego półrocza 2021).

Oszacowano również tak jak dla danych raportowanych zgodnie z metodą pierwszego podejścia współczynnik chorobowości. Po zawężeniu populacji pacjentów współczynnik zmniejszył się do poziomu maksymalnie 499 przypadków na 100 000 mieszkańców w roku 2015 oraz 368 przypadków odnotowanych dla roku 2020.

² Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	9 199	10 511	10 326	13 640	14 016	14 574	14 589	13 219	14 635
luty	9 373	11 329	11 560	13 066	13 496	14 433	14 890	13 723	14 983
marzec	10 309	11 522	12 007	12 080	14 874	14 641	15 566	16 448	18 343
kwiecień	10 288	11 011	11 965	11 853	13 736	14 984	12 067	15 655	16 437
maj	9 750	10 318	10 707	11 800	12 694	14 105	11 454	15 091	16 129
czerwiec	9 343	10 653	11 038	12 220	13 048	13 713	12 442	15 546	15 839
lipiec	9 698	10 547	10 102	11 577	12 348	13 891	13 835	14 578	14 397
sierpień	8 563	9 305	9 892	11 552	12 179	12 669	12 422	13 460	13 737
wrzesień	9 690	10 199	11 550	12 097	12 149	13 162	13 289	15 335	14 619
październik	11 111	11 205	12 202	13 556	14 112	15 386	14 361	16 533	14 920
listopad	9 933	10 482	12 143	12 950	13 315	13 974	13 294	15 581	14 971
grudzień	11 136	11 383	13 216	13 201	13 621	14 682	14 261	16 137	17 013
suma		66 572	71 514	78 643	83 787	90 193	82 104	96 920	99 190
dynamika	60 681	+9,71%	+7,42%	+9,97%	+6,54%	+7,65%	-8,97%	+18,05%	+2,34%
wsp.epi.	157,70	173,20	186,07	204,62	218,13	234,98	214,57	255,67	262,64

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{3,4}

Dane pacjentów z rozpoznaniem L20 z bazy SWIAD, którzy korzystali z refundacji aptecznej zostały przeszukane po kodach EAN produktów refundowanych w danym okresie lub sprawozdanych i sfinansowanych spoza obwieszczenia. Na przestrzeni lat 2014-2022 (baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2022 roku) zidentyfikowano łącznie **421 228 pacjentów**, którzy spełniali zadane kryteria.

Analiza dynamiki zmian populacji wykazała odmienny trend w porównaniu do populacji oszacowanej zgodnie z podejściem zaproponowanym jako Metoda I oraz Metoda II. W przypadku pacjentów [redacted] liczebność populacji od 2014 roku poza rokiem 2020 wzrasta. Porównania rok do roku wskazują na umiarkowany wzrost do roku 2020, w którym podobnie jak w przypadku populacji oszacowanej z wykorzystaniem innych metod, odnotowano znaczne zmniejszenie liczebności populacji. Największy wzrost odnotowano dla porównania 2021/2020 r/r, kiedy populacja wzrosła o ponad 18%. Drugim pod względem wzrostu populacji było porównanie dla lat 2017/2016 r/r, odnotowano również zbliżony odsetek wzrostu. Podobnie jak w przypadku poprzednich oszacowań maj 2020 roku był miesiącem z najmniej liczną populacją.

Oszacowano również współczynniki epidemiologiczne chorobowości, które w porównaniu do populacji oszacowanej Metodą I są zdecydowanie niższe. W 2014 odnotowano 158 przypadków/100 000 mieszkańców, z kolei w 2022 roku odnotowano współczynnik na poziomie 263 przypadków.

W tym miejscu analitycy Agencji pragną podkreślić, że w porównaniu do raportu Rinvoq zrewidowano założenia analityczne dla kryteriów kodów paskowych przeszukiwanych w bazie. W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie kody produktów wpisanych do Rejestru Produktów Leczniczych, w wyniku czego uzyskano najbardziej wiarygodne dane o polskiej refundacji wybranych substancji czynnych, które mogą być wykorzystywane w leczeniu [redacted].

³ Rocznik Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Rocznik Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

⁴ Dane o liczbie i strukturze ludności, wg płci i wieku w regionach, podregionach i województwach oraz w powiatach, miastach i gminach imiennie. Informacja o sytuacji demograficznej, ogólne dane dotyczące ruchu naturalnego i migracji ludności.

[Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r. Stan w dniu 31 grudnia. Tablice w formacie XLS](#)

Tabela 8. Struktura demograficzna populacji pacjentów oszacowanej według przyjętej Metody III

rok	pleć	I.pts	odsetek dzieci*	średni wiek	SD wiek	liczba realizacji	średnia I.realizacji
2014	K	37 905	3,31%	49,19	22,25	102 666	2,71
2014	M	22 790	4,08%	40,25	25,73	55 769	2,45
2015	K	41 391	3,38%	49,57	22,53	110 014	2,66
2015	M	25 202	3,94%	41	26,08	60 968	2,42
2016	K	44 330	3,26%	50,02	22,68	117 046	2,64
2016	M	27 203	4,31%	41,66	26,05	65 478	2,41
2017	K	49 106	3,54%	50,64	22,53	126 958	2,59
2017	M	29 561	4,60%	43,18	25,77	72 015	2,44
2018	K	51 840	3,70%	51,16	22,57	134 054	2,59
2018	M	31 982	4,72%	43,64	25,88	78 011	2,44
2019	K	56 082	4,01%	51,47	22,75	144 312	2,57
2019	M	34 143	5,20%	44,07	25,97	85 661	2,51
2019	N	1	-	34	0	1	1,00
2020	K	51 831	4,58%	52,3	22,2	142 383	2,75
2020	M	30 303	6,35%	46,05	25,1	83 305	2,75
2021	K	60 441	5,11%	51,44	22,65	156 763	2,59
2021	M	36 515	7,02%	44,31	25,52	93 849	2,57
2022	K	61 425	5,71%	51,17	22,91	159 846	2,60
2022	M	37 795	8,01%	43,5	25,63	96 314	2,55
2022	N	2	-	29,5	2,5	2	1,00

odsetek dzieci – oznacza odsetek świadczeniobiorców w wieku większym lub równym ukończenia 12-go roku życia oraz przed ukończeniem 18-go roku życia (do końca 17-go roku życia)

Średni udział kobiet w populacji pacjentów identyfikowanych z wykorzystaniem Metody III nie zmieniał się na przestrzeni analizowanego okresu. Około 62% stanowiły kobiety, nie wykazano dla żadnego z analizowanych lat sprawozdawczych żeby udział ten wykazywał tendencję do zmian. W związku z faktem, że analizowana populacja docelowa dotyczy

Średnio około 5% stanowili pacjenci z analizowanej grupy wiekowej, jednak szczegółowa analiza poszczególnych lat sprawozdawczych wykazała, że odsetki były zróżnicowane od 3,3% wśród kobiet w 2016 roku do 8% wśród mężczyzn w 2022 roku.

Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry sprawozdawani między 2014-2022 rokiem byli w średnim wieku około 50 lat. Zaobserwowano, że średnio o około 7 lat kobiety były starsze od mężczyzn. Pacjenci leczeni w 2014 roku charakteryzowali się średnią wieku 49 lat w przypadku kobiet oraz 40 lat w przypadku mężczyzn. Dla porównania w 2022 roku kobiety średnio miały 51 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 44 lat. W związku z czym można uznać, że struktura wiekowa leczonych pacjentów pozostawała podobna, co wzmacnia wnioskowanie o najwyższym stopniu wiarygodności przeprowadzonych oszacowań. Uwagę zwraca fakt, że oszacowane odchylenie standardowe pozostawało na zbliżonym poziomie zarówno w przypadku wieku kobiet jak i mężczyzn przez wszystkie lata sprawozdawcze około wartości 23 dla grup kobiet i około 26 dla grup mężczyzn.

Dodatkowo analizie poddano liczbę realizowanych recept na technologie wskazane w metodzie III. Wykazano zbliżone wartości około 3 recept na osobę.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Wykorzystanie konkretnych technologii medycznych było punktem wyjścia do oszacowania populacji zgodnie z proponowaną Metodą III. W następnym rozdziale zostaną również przedstawione opcje terapeutyczne refundowane w ramach katalogu świadczeń gwarantowanych, które były wykorzystywane w populacji pacjentów z AZS, jak również innych produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z wytycznymi oraz w oparciu o klasyfikację farmakologiczną, podstawę do kalkulacji stanowili pacjenci, u których po rozpoznaniu atopowego zapalenia skóry finansowano następujące substancje czynne:

- cyklosporynę,
- metotreksat,
- mykofenolan mofetylu,
- azatioprynę,
- doustne glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon),
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus),
- miejscowe glikokortykosteroidy (mometazon).

Produkty lecznicze zawierające cyklosporynę zarejestrowane zostały w leczeniu pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. Ponadto wskazania obejmują profilaktykę oraz leczenie odrzucenia przeszczepu narządów mięszkowych lub szpiku, endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy. Dodatkowo wskazania refundacyjne obejmują również wskazania pozarejestracyjne takie jak choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem, anemia aplastyczna, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, białaczka z dużych granularnych limfocytów T, wybiórcza aplazja układu czerwokrwińskiego, zespół aktywacji makrofagów, zespół hemofagocytowy, małopłytkowość oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny – paliatywnie, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Mając na uwadze powyższe produkty lecznicze zawierające cyklosporynę, stosowane u pacjentów z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry mogły być stosowane w potencjalnie szerszej populacji.

Metotreksat wskazany jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów dorosłych, wielostawowych postaci ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi okazało się nieskuteczne, ciężkiej, odpornej na leczenie, prowadzącej do niesprawności łuszczycy, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy oraz ciężkiej łuszczycy stawowej. Warunki refundacyjne obejmują również choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry nie została do końca wyjaśniona, pojawiają się doniesienia wskazujące, że może być to choroba związana z autoimmunizacją, w związku z czym zostały spełnione przesłanki refundacji we wskazaniu cięższej postaci AZS, jednak podobnie jak w przypadku cyklosporyny nie jest to produkt specyficzny w leczeniu AZS.

Rejestracja mykofenolanu mofetylu obejmuje stosowanie w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby. Objęte refundacją są również steroidozależny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, steroidooporny zespół nerczycowy, nefropatia IgA, choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności, cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego. Pomimo licznych, wysokiej jakości dowodów na skuteczność mykofenolanu mofetylu w leczeniu atopowego zapalenia skóry, żaden z produktów nie poszerzył wskazań rejestracyjnych w tym zakresie. W polskim systemie refundacyjnym również nie ma objętego refundacją żadnego pokrewnego do AZS wskazania, mimo to pacjenci z analizowanej populacji korzystali z tych produktów.

Wskazania dla azatiopryny obejmują wydłużanie czasu przeżycia przeszczepionych narządów, leczenie umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit, w skojarzeniu z kortykosteroidami w ciężkim reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu, zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym, autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, guzikowym zapaleniu tętnic, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej oraz przewlekłej odpornej samoistnej plamicy małopłytkowej. W ramach wskazań off-label finansowane jest również nieswoiste zapalenie jelit, nefropatia IgA, zapalenie naczyń u dzieci, choroby autoimmunizacyjne, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, sarkoidoza, zapalenie płuc w innych przypadkach, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc, ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL. Azatiopryna również nie jest substancją specyficzną dla leczenia AZS.

Glikokortykosteroidy doustne zarejestrowane zostały w wielu wskazaniach. Wskazania obejmujące choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia obejmują: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, chorobę posurowiczą, reakcje nadwrażliwości na leki oraz całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. W związku z czym są to produkty wysoce niespecyficzne w identyfikacji pacjentów.

Takrolimus w postaci maści do stosowania miejscowego wskazany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku

tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne). Maści zawierające takrolimus nie znajdują się na obwieszczeniu jednak mogą być finansowane jako leki recepturowe. Takrolimus w maściach jest jedyną specyficzną technologią medyczną do stosowania wyłącznie w stanach związanych z atopowym zapaleniem skóry.

Furoinian mometazonu do stosowania zewnętrznego w postaci maści jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. W związku z czym nie jest specyficzny wyłącznie dla AZS.

Tabela 9. Leczenie pacjentów [redacted] w Polsce

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	suma
AZA	1 104	1 217	1 277	1 378	1 467	1 608	1 615	1 686	1 784	4 453
	1,82%	1,83%	1,79%	1,75%	1,75%	1,78%	1,97%	1,74%	1,80%	1,06%
CYK	1 685	1 875	1 969	2 128	2 251	2 262	2 240	2 437	2 899	10 029
	2,78%	2,82%	2,75%	2,71%	2,69%	2,51%	2,73%	2,51%	2,92%	2,38%
MMF	539	577	663	708	797	860	932	1 014	1 056	1 932
	0,89%	0,87%	0,93%	0,90%	0,95%	0,95%	1,14%	1,05%	1,06%	0,46%
MOM	473	511	3 254	12 241	15 043	20 834	24 699	32 371	33 773	105 949
	0,78%	0,77%	4,55%	15,57%	17,95%	23,10%	30,08%	33,40%	34,05%	25,15%
MTX	6 373	7 126	8 006	8 804	9 540	9 776	9 351	10 006	10 874	26 025
	10,50%	10,70%	11,20%	11,19%	11,39%	10,84%	11,39%	10,32%	10,96%	6,18%
TKR	77	62	59	57	61	31	35	38	27	268
	0,13%	0,09%	0,08%	0,07%	0,07%	0,03%	0,04%	0,04%	0,03%	0,06%
GKS	55 734	60 901	62 873	61 221	63 274	64 142	52 469	59 950	59 768	331 614
	91,85%	91,48%	87,92%	77,85%	75,52%	71,12%	63,91%	61,86%	60,26%	78,73%
PRZON*	34 363	37 339	38 349	35 401	36 797	37 259	27 884	32 368	33 020	220 677
	61,66%	61,31%	60,99%	57,82%	58,16%	58,09%	53,14%	53,99%	55,25%	66,55%
PRZOLON*	564	671	687	773	751	860	900	770	782	5 809
	1,01%	1,10%	1,09%	1,26%	1,19%	1,34%	1,72%	1,28%	1,31%	1,75%
MPRZOLON*	22 449	24 790	25 746	26 926	27 608	27 990	25 359	28 523	27 660	137 798
	40,28%	40,71%	40,95%	43,98%	43,63%	43,64%	48,33%	47,58%	46,28%	41,55%
suma	60 681	66 572	71 514	78 643	83 787	90 193	82 104	96 920	99 190	421 228
kandydaci	383	442	460	539	591	640	710	813	988	2 613

* odsetki udziału **PRZON**, **PRZOLON** oraz **MPRZOLON** odnoszą się do populacji pacjentów korzystających z refundacji GKS

CYK – cyklosporyna; **MMF** – mykofenolan mofetylu; **MTX** – metotreksat; **AZA** – azatiopryna; **TKR** – takrolimus; **MOM** – furoinian mometazonu; **GKS** – doustne glikokortykosteroidy; **PRZON** – prednizon; **PRZOLON** – prednizolon; **MPRZOLON** – metyloprednizolon

kandydaci – liczebność populacji potencjalnie spełniającej kryteria propozycji programu lekowego – pacjenci w wieku większym lub równym ukończenia 12-go roku życia oraz przed ukończeniem 18-go roku życia (do końca 17-go roku życia) – populacja pacjentów stosujących **AZA** lub **CYK** lub **MMF** lub **MTX**

Analiza danych wykazała, że leczenie pacjentów z stopowym zapaleniem skóry [redacted], w przypadku zidentyfikowanych przez analityków Agencji pacjentów w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej, odbywa się w większości przypadków zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi oraz dokumentami z wytycznymi.

Zauważalne były dwa główne kierunki zmian:

- mniejsze odsetki odnotowywane dla stosowania glikokortykosteroidów,
- udział mometazonu wzrósł z niespełna 1% w 2014 roku do 34% w 2022 roku.

Tabela 10. Wykorzystanie fototerapii u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
fototerapia	21	23	28	30	14	20	10	12	6	136

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Fototerapia w słowniku świadczeń NFZ określana jest jako naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym i/lub ultrafioletowym – miejscowe. Nie było to często finansowane świadczenie w analizowanej populacji pacjentów, mimo że jest to opcja powszechnie zalecana u pacjentów z AZS. Łącznie przez wszystkie lata sprawozdawcze zidentyfikowano 136 pacjentów korzystających z fototerapii.

3.3.4. Refundacja u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Raportowane wartości w refundacji aptecznej są zbliżone do cen z obwieszczenia MZ, jednak z uwagi na refundację produktów spoza obwieszczenia, w przypadku takrolimusu w maści jest to kwota sprawozdana przez aptekę. Analiza obciążenia została przeprowadzona w perspektywie płatnika publicznego, poprzez określenie łącznej kwoty refundacji u pacjentów (bez uwzględnienia dopłaty pacjentów).

Tabela 11. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
AZA	1 104	1 217	1 277	1 378	1 467	1 608	1 615	1 686	1 784
	231 897,76	262 185,45	272 823,14	302 475,71	321 251,39	329 725,69	348 382,46	352 994,64	385 029,46
	210,05	215,44	213,64	219,50	218,99	205,05	215,72	209,37	215,82
CYK	1 685	1 875	1 969	2 128	2 251	2 262	2 240	2 437	2 899
	2 562 899,31	2 676 565,71	2 926 218,06	3 348 937,11	3 491 038,39	3 577 126,52	3 536 463,13	3 771 994,23	4 322 258,02
	1 521,01	1 427,50	1 486,14	1 573,75	1 550,88	1 581,40	1 578,78	1 547,80	1 490,95
MMF	539	577	663	708	797	860	932	1 014	1 056
	2 101 846,95	2 380 371,45	2 102 475,51	1 625 154,08	929 619,72	841 347,10	940 618,32	987 531,84	1 053 763,87
	3 899,53	4 125,43	3 171,15	2 295,42	1 166,40	978,31	1 009,25	973,90	997,88
MOM	473	511	3 254	12 241	15 043	20 834	24 699	32 371	33 773
	34 983,32	36 403,91	75 207,49	201 007,52	255 165,48	359 827,03	456 523,04	640 921,84	720 375,59
	73,96	71,24	23,11	16,42	16,96	17,27	18,48	19,80	21,33
MTX	6 373	7 126	8 006	8 804	9 540	9 776	9 351	10 006	10 874
	2 161 865,45	2 959 393,07	3 777 712,31	4 557 184,11	5 321 032,17	6 091 318,57	6 403 744,04	6 917 864,93	8 067 049,88
	339,22	415,30	471,86	517,63	557,76	623,09	684,82	691,37	741,87
TKR	77	62	59	57	61	31	35	38	27
	17 674,15	12 519,51	10 354,76	11 238,59	12 415,86	6 799,07	8 057,14	8 763,68	6 637,50
	229,53	201,93	175,50	197,17	203,54	219,32	230,20	230,62	245,83
GKS	55 734	60 901	62 873	61 221	63 274	64 142	52 469	59 950	59 768
	1 204 198,78	1 476 203,13	1 590 689,79	1 554 675,58	1 631 944,33	1 709 895,29	1 660 534,80	1 720 990,37	1 712 488,19
	21,61	24,24	25,30	25,39	25,79	26,66	31,65	28,71	28,65
śr./pts. kand.	1 109,44 zł	1 129,27 zł	1 120,84 zł	984,80 zł	905,26 zł	933,26 zł	880,42 zł	845,21 zł	822,46 zł

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej substancji czynnej będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

CYK – cyklosporyna; **MMF** – mykofenolan mofetylu; **MTX** – metotreksat; **AZA** – azatiopryna; **TKR** – takrolimus; **MOM** – furoinian mometazonu; **GKS** – doustne glikokortykosteroidy

śr./pts. kand. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym potencjalnie spełniającego kryteria propozycji programu lekowego – pacjenci w wieku większym lub równym ukończenia 12-go roku życia oraz przed ukończeniem 18-go roku życia (do końca 17-go roku życia) – populacja pacjentów stosujących AZA lub CYK lub MMF lub MTX

Przeprowadzono analizę wydatków płatnika na refundację wybranych opcji terapeutycznych u pacjentów [redacted] zgodnie z założeniami Metody III. Wykazano, że wydatki generowane przez populację docelową są znaczne, największe wydatki były związane z refundacją metotreksatu, jednak największe koszty jednostkowe generowali pacjenci, u których wykorzystano mykofenolan mofetylu. Zaobserwowano również zmiany w średnich kwotach refundacji:

- stały poziom obciążenia w populacjach AZA, CYK, TKR;
- zwiększenie średnich wydatków na pacjentów korzystających z metotreksatu i GKS;
- zmniejszenie wydatków w grupach mykofenolanu i mometazonu.

Uzupełniająco przedstawiono również średnioroczne wydatki w populacji pacjentów potencjalnie spełniających kryteria propozycji programu lekowego – [redacted] z niepowodzeniem immunosupresyjnej terapii ogólnej, przeciwwskazaniami do jej stosowania lub działaniami niepożądanymi – populacja pacjentów stosujących AZA lub CYK lub MMF lub MTX. W 2022 roku, ostatnim w pełni sprawozdanym, kwota ta wyniosła 822,46 zł. Zwrócono uwagę, że w latach wcześniejszych 2014-2016 były to nieco wyższe wartości.

Poza analizą wyselekcjonowanych pacjentów z prawdopodobnie [redacted] analitycy Agencji uznali za zasadne przeprowadzenie analiz wykorzystania zasobów w populacji najszerszej (identyfikowanej Metodą I). Poniższe zestawienia obejmują przede wszystkim analizę refundacji aptecznej.

Tabela 12. Refundacja leków recepturowych u pacjentów z rozpoznaniem L20 w podziale na lata

Lata	Liczba pacjentów	Suma ilość	śr. Rx/pts.	Suma refundacja	śr./pts.
2014	347 904	886 032	2,51	41 448 956,71 zł	119,14 zł
2015	363 855	970 982	2,38	50 882 732,91 zł	139,84 zł
2016	361 252	974 390	2,34	62 994 603,97 zł	174,38 zł
2017	355 195	957 319	2,31	74 707 262,91 zł	210,33 zł
2018	340 017	911 241	2,29	81 232 392,42 zł	238,91 zł
2019	322 138	857 136	2,26	90 547 793,84 zł	281,08 zł
2020	227 296	641 743	2,34	82 111 089,52 zł	361,25 zł
2021	235 072	647 194	2,29	93 445 619,36 zł	397,52 zł
2022	209 078	569 586	2,26	97 680 976,53 zł	467,20 zł
Suma końcowa	1 377 319	7 415 623	4,69	675 051 428,17 zł	490,12 zł

śr. Rx/pts. – średnia ilość zrealizowanych recept na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

śr./pts. – średnia kwota refundacji na pacjenta w danym roku sprawozdawczym

Łącznie w ciągu 9 lat zrealizowano 7,4 mln receptur u 1 377 tys. pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Największa liczba pacjentów korzystających z receptur była odnotowana dla roku 2015. Uwagę zwraca wielkość refundacji poniesiona przez płatnika publicznego z tytułu finansowania leków recepturowych w aptekach. Mając na uwadze, że leczenie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS średnio kosztowało 510 zł, średnia wielkość refundacji z tytułu receptur w populacji ogólnej jest zbliżona i wyniosła 490,12 zł. Ponadto średnia wartość refundacji wykazuje wzrost dla porównań rok do roku.

Analiza wykazała, że zmniejsza się liczba pacjentów korzystających z receptur przy zachowaniu średniej rocznej na względnie stałym poziomie powyżej dwóch recept na pacjenta rocznie. Z uwagi na wielkość próbki danych oraz niejednorodność sprawozdawczą składu receptur odstąpiono od szczegółowej analizy, jednak z uwagi na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, prawdopodobnie receptury dotyczyły sporządzenia maści do stosowania zewnętrznego.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Ankietowana przez Agencję [redacted] wskazała, że częstość występowania wśród nastolatków szacuje się na ok. 9%, z czego 2/3 stanowią przypadki o umiarkowanym nasileniu choroby, a 1/3 to pacjenci o ciężkim przebiegu. Obydwie grupy wymagają szybkiej interwencji medycznej i wdrożenia leczenia ogólnoustrojowego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<https://www.g-i-n.net/>).
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<https://english.prescrire.org/en>);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) — <https://www.pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) — <https://www.ptderm.pl/>;
- European Dermatology Forum (EDF) — <https://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) — <https://www.eadv.org/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) — <https://www.bad.org.uk/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) — <https://www.aad.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.05.2023 r. W jego wyniku odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia AZS (PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020, EDF 2022, AWMF 2021, NICE 2020/2021/2022, ETFAD/EADV 2020,).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019/2020 (Polska)	<p>Zalecana terapia AZS zależy od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie AZS [SCORAD > 50] <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; cyklosporyna A (CyA); dupilumab; metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF); azatiopryna (AZA); doustne glikokortykosteroidy (maksymalnie przez 7 dni); • Umiarkowane AZS [SCORAD 25–50] <ul style="list-style-type: none"> ○ mokre opatrunki; klimatoterapia; interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; terapia proaktywna; • Łagodne AZS [SCORAD < 25] <ul style="list-style-type: none"> ○ antyseptyki; miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - takrolimus i pimekrolimus; miejscowe GKS; <p>Terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa; • unikanie klinicznie istotnych alergenów; • edukacja <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CyA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. • Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Stosowanie dupilumabu zaleca się pacjentom od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne glikokortykosteroidy dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. • Metotreksat jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. • Azatiopryna jest stosowana <i>off-label</i> w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj., jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (<i>off-label</i>) u dzieci. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. • Mykofenolan mofetylu może być stosowany (<i>off-label</i>) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. <p>Aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak: lebrikizumab, tralokinumab, nemolizumab, fezakinumab, etokimab, tezepelumab oraz agonistów i antagonistów małych cząsteczek, w tym abrocytynib, baricytynib, upadacytyn b, tofacytynib, ruksolityn b, delgocytyn b, cerdulatynib i gusacytynib.</p> <p>Przedstawione wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów.</p>
EDF 2022 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS u dzieci i młodzieży:</p> <p><u>Terapia bazowa:</u> emolienty ^{††} (codziennie, w wystarczającej ilości, należy dostosować częstotliwość do stopnia suchości skóry), unikanie alergenów ^{††}, programy edukacyjne ^{††};</p> <p><u>Postać łagodna:</u> kontynuacja działań „terapii bazowej” oraz w razie potrzeby stosowanie mGKS^{††} (szczególnie w leczeniu ostrych zaostrzeń AZS) lub inhibitorów kalcyneuryny (TCI) (szczególnie rekomendowane w obszarach skóry narażonych na atrofię skóry z powodu aplikacji mGKS, np. twarz, okolice odbytu i narządów płciowych), mokre okłady [†]</p> <p><u>Postać umiarkowana:</u> kontynuacja powyższych działań (mGKS, TCI), a także w razie potrzeby stosowanie terapii UV^{††} (zarówno wąskopasmowe UVB, jak i średnia dawka UVA1), poradnictwo psychosomatyczne ^{††}</p> <p><u>Postać ciężka:</u> kontynuacja powyższych działań, a także w razie potrzeby rozpoczęcie leczenia systemowego.</p> <p>Leczenie systemowe AZS uważa się za konieczne, jeśli: objawy przedmiotowe i podmiotowe nie mogą być wystarczająco kontrolowane przez terapię miejscową i terapię światłem UV. Terapia systemowa może być również przydatna w celu zmniejszenia całkowitej ilości miejscowych kortykosteroidów, u pacjentów wymagających dużych ilości silnego TCS, dla dużych obszarów ciała, przez dłuższy czas.</p> <p>Rekomenduje się stosowanie azatiopryny (AZA)[†], metotreksatu (MTX)[†] cyklosporyny^{††} (rejestracja ≥16 lat), dupilumabu^{††} (rejestracja ≥6 lat), tralokinumabu^{††} (rejestracja ≥12 lat), upadacytynbu^{††} (rejestracja ≥12 lat) u pacjentów z AZS, abrocytynib^{††} (brak rejestracji w UE ≤18, rejestracja w UK ≥12 lat), którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwbakteryjne, sugerowane jest leczenie miejscowe lekami antyseptycznymi, w tym kąpiele w podchlorynie sodu 0,005% - u pacjentów z historią nawracających infekcji skóry; zalecany jest krótki cykl antybiotyków ogólnoustrojowych wyłącznie u pacjentów z AZS i z rozległymi, silnie zakażonymi zmianami. • leczenie przeciwwirusowe; zaleca się niezwłoczne leczenie wyprysku opryszczkowego za pomocą ogólnoustrojowej terapii przeciwwirusowej, takiej jak acyklowir • leczenie przeciwgrzybicze; sugeruje się miejscową lub systemową terapię przeciwgrzybiczą u niektórych pacjentów z AZS, głównie z wariantem AZS „głowa i szyja” oraz z wykazaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp</i> • leczenie przeciwświądowe; odradza się stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu świądu; • sugeruje się rozważenie innych metod fototerapii (balneofototerapia, UVAB, BB-UVB, UVA) jako leczenia drugiego wyboru, sugeruje się, aby terapia PUVA była stosowana tylko wtedy, gdy poprzednie cykle leczenia innymi fototerapiami były nieskuteczne lub gdy zatwierdzone terapie lekowe są przeciwwskazane/nieskuteczne; <p><i>Sila rekomendacji: †† silne zalecenie do stosowania interwencji („Wierzimy, że wszyscy lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby takiego wyboru”); † słabe zalecenie dotyczące stosowania interwencji („Wierzimy, że większość poinformowanych osób dokonałaby takiego wyboru, ale znaczna liczba nie.”)</i></p>
AWMF 2021 (Niemcy)	<p>W terapii AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub AZS, które nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową AWMF rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem <i>off-label</i>, w tym metotreksatem, alitretynoiną, azatiopryną i mykofenolanem mofetylu); • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. <p>umiarkowane AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z wcześniejszych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy (TCS) o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwświądowych i antyseptycznych. <p>łagodne AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS + miejscowe glikokortykosteroidy o mniejszej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • terapia UV (u dorosłych). Uwaga: nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; • terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wyrzyszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; • można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwświądowych i antyseptycznych. <p>sucha skóra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie podstawowe; • unikanie lub redukcja czynników wyzwalających.
<p>NICE 2020/2021/2022</p> <p>Wielka Brytania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu w przypadku nawrotów AZS. Schematy leczenia steroidami do stosowania miejscowego różnią się w zależności od ciężkości choroby, przy czym zaleca się stosowanie produktów o najłagodniejszej mocy, w celu zminimalizowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych; • emolienty stosuje się razem z miejscowymi kortykosteroidami; • miejscowy takrolimus jest zalecany jako opcja leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy, gdy istnieje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnej atrofii skóry; • pimekrolimus jest zalecany jako opcja drugiego rzutu w leczeniu umiarkowanego AZS na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, które nie było kontrolowane przez miejscowe kortykosteroidy i istnieje poważne ryzyko istotnych zdarzeń niepożądanych wynikających z dalszego miejscowego stosowania kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry; • baricytyn b jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, tylko jeśli: choroba nie zareagowała na ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie, a producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • dupilumab jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych tylko wtedy, gdy choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane; • tralokinumab jest zalecany jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • abrocycytnib i upadacytnib są zalecane jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż., którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, producent dostarczy go zgodnie z umową handlową; • alitretynoina jest zalecana jako opcja leczenia u dorosłych z przewlekłym AZS rąk o ciężkim stopniu nasilenia, które nie zareagowało na silne miejscowe kortykosteroidy, jeśli występuje: choroba o ciężkim nasileniu, zgodnie z definicją PGA i wynikiem DLQI ≥ 15; • leczenie systemowe umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu.
<p>ETFAD/EADV 2020 (Europa)</p>	<p>AZS o ciężkim stopniu nasilenia [SCORAD >50 lub uporczywa egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; krótkie leczenie cyklosporyną A; dupilumab; krótkie leczenie doustnymi GKS; dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; PUVA; • Dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja; dupilumab; ogólnoustrojowa immunosupresja: cyklosporyna A, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu. <p>umiarkowane AZS [SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna z miejscowym takrolimusem lub miejscowymi, glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III; terapia mokrymi opatrunkami; terapia UV (UVB 311 nm); poradnictwo psychosomatyczne; klimatoterapia <p>łagodne AZS [SCORAD <25 lub przemijająca egzema]</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia reaktywna miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub w zależności od lokalnych kofaktorów: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, środki antyseptyczne w tym srebro, powlekane srebrem tekstylia, miejscowy kryzaborol <p>terapia podstawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli i dzieci <ul style="list-style-type: none"> ○ programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie istotnych klinicznie alergenów (okrywanie, jeśli zdiagnozowano je testami alergicznymi). <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Ich wybór zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta; • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. bezpieczne w użyciu dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS do długotrwałego leczenia. Zalecane jest stosowanie u dzieci poniżej 2 lat; • fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia; • ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS; • ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu u chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie GKS, TCI i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa; • leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CyA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CyA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego; • CyA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CyA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego; • MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX; • istnieją dowody na to, że azatiopryna (AZA) jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci; • ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego; • wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne

PTD/PTA/PTP/PTMR – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne / Polskie Towarzystwo Alergologiczne / Polskie Towarzystwo Pediatryczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, **CyA** – cyklosporyna A, **MTX** – metotreksat, **MMF** – mykofenolan mofetylu, **AZA** – azatiopryna, **TCS** (ang. topical corticosteroids) – miejscowe kortykosteroidy, **TCI** (ang. topical calcineurin inhibitors) – miejscowe inhibitory kalcyneuryny, **EDF** – European Dermatology Forum, **AWMF** – (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) – stowarzyszenie medycznych towarzystw naukowych w Niemczech, **NICE** (ang. National Institute for Health and Care Excellence) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, **ETFAD** (ang. European Task Force on Atopic Dermatitis) – europejska grupa ekspertów ds. atopowego zapalenia skóry, **EADV** (ang. European Academy of Dermatology and Venereology) – europejska akademie dermatologii i wenerologii, **SIDeMaST** – Society of Dermatology and Venereology, **ADOI** – the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health,

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom [redacted] jako leczenie pierwszego rzutu rekomenduje się zastosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia systemowego, które [redacted] obejmuje: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry); fototerapię; cyklosporynę A, inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i dupilumab.

Tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA w 2021 roku, w związku z tym uwzględniono go wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez NICE oraz European Dermatology Forum (EDF), w tym tylko rekomendacji EDF 2022 tralokinumab rekomendowany jest u pacjentów z AZS ≥ 12 r.ż., którzy są kandydatami do leczenia systemowego, podobnie jak dupilumab (≥ 6 r.ż.) i upadacytynib (≥ 12 r.ż.).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[redacted]
Aktualnie stosowane technologie	Fototerapia – terapie off-label. Brak danych co do częstości Cyklosporyna – terapie off-label. Brak danych co do częstości Metotreksat – terapie off-label. Brak danych co do częstości Azatiopryna – terapie off-label. Brak danych co do częstości Rinvoq – program lekowy B.124 Dupilumab – program lekowy B.124
Najsukuteczniejsza technologia	dupilumab, upadacytynib
Uzasadnienie	rekomendacje Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii rekomendacje Amerykańskiej Akademii Dermatologii rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego
Problemy	wszystkie terapie klasyczne są off-label, poza dostępnymi w programie B.124 dwoma możliwościami terapeutycznymi (dupilumab, rinvoq). Fototerapia – trudny dostęp do leczenia.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 29), finansowane ze środków publicznych w Polsce oraz aktywnie stosowane we wnioskowanej populacji są produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną cyklosporynę, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy doustne i miejscowe. Z uwagi na ujęcie produktów w zbiorczej kategorii BSC w analizach wnioskodawcy nie przedstawiano szczegółowo zakresu cenowego oraz oferty produktowej dostępnej w aptece na receptę. W tabeli przedstawiono ceny produktów dostępnych w PL B.124.

Tabela 15. Charakterystyka produktów refundowanych – program B.124 u pacjentów pediatrycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp. -strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0
Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3 341,52	3 508,60	3 508,60	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dupilumab – postać ciężka	<p>W związku z tym, że obecnie w Polsce nie ma technologii refundowanej w leczeniu [redacted], jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć [redacted].</p> <p>Podczas terapii tralokinumabem powinny być stosowane również emolienty jako element leczenia podstawowego. Tralokinumab może być stosowany łącznie z miejscowymi kortykosteroidami, jeśli to konieczne. Tralokinumab nie zastąpi leczenia miejscowego, ale zaspokoi potrzebę pacjentów, którzy nie odnoszą poprawy po zastosowaniu tego leczenia.</p> <p>Dupilumab i upadacytynib stanowią dwie opcje terapeutyczne finansowane w AZS w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” [redacted]. Ze względu na odmienną grupę leków w odniesieniu do tralokinumabu oraz brak rekomendacji w polskich wytycznych upadacytynib nie został wybrany jako komparator dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przyjęto, iż komparator dla tralokinumabu stanowić będzie dupilumab.</p>	wyбір niepełny

Wnioskodawca w ramach wezwania do uzupełnień został poinformowany, że odrzucenie upadacytynibu jako komparatora z uwagi na przynależność do innej grupy leków jest niewłaściwe. Pomimo to nie uznano upadacytynibu jako komparatora. Należy jednak zwrócić uwagę na treść APD wnioskodawcy, gdzie na stronie 43 wskazano, że *tralokinumab stanowiłby także alternatywę dla dupilumabu i upadacytynibu w leczeniu ciężkiego AZS w tej grupie wiekowej. W tym miejscu Agencja zaznacza, że niejednokrotnie okazało się, że grupa farmakoterapeutyczna nie ma jakiegokolwiek znaczenia w uzyskiwaniu podobnych efektów zdrowotnych, za dobry przykład może służyć leczenie stwardnienia rozsianego, cukrzycy czy nieswoistych zapaleń jelit. Upadacytynib jest komparatorem dla tralokinumabu.*

Wnioskodawca wskazuje [redacted]. Należy jednak wskazać, że aktualnie pacjenci [redacted] **mają dostęp i korzystają** ze stosowania **azatiopryny, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu.**

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		Niezgodna z kryteriami włączenia	Prawidłowo zdefiniowana populacja docelowa
Interwencja	Tralokinumab (stosowanie zgodne z ChPL i zapisami Programu Lekowego tj. w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami)	Inne niż wymienione	Interwencja wybrana prawidłowo
Komparator	Dupilumab (stosowanie zgodne z ChPL)	Inne niż wymienione	Wybór niepełny
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z IGA 0/1, - odsetek pacjentów z EASI 75, - odsetek pacjentów z EASI 50, - odsetek pacjentów z EASI 90, <p>- co najmniej 4-punktowa poprawa w zakresie nasilenia świądu w skali NRS,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS, <p>- co najmniej 6-punktowa poprawa w skali CDLQI,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku skali CDLQI, <p>- co najmniej 6-punktowa poprawa w skali POEM,</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyn ku skali SCORAD, - zmiana wyn ku w skali HADS, <p>- oraz inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach 	Punkty końcowe dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - przeglądy systematyczne z metaanalizą <p>lub bez, obejmujące co najmniej jedno badanie tralokinumabu spełniające kryteria PICO</p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje pełnotekstowe - publikacje w językach: polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - analizy post hoc, - przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny 	Prawidłowe założenia

Komparatory

Od 1 listopada 2022 r. w programie lekowym B.124 dla wnioskowanej populacji oprócz dupilumabu dostępny jest również upadacytynib, który także stanowi komparator dla wnioskowanej terapii [redacted]. Wnioskodawca odmówił uzupełnienia analiz i uwzględnienia ww. substancji jako komparatora, ze względu na fakt, że upadacytynib należy do innej grupy leków niż tralokinumab i dupilumab (nie jest lekiem biologicznym, a selektywnym inhibitorem kinazy Janus (JAK1)). Analitycy Agencji nie zgadzają się z tą argumentacją.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych organizacji (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC).

Jako datę wyszukiwania podano 16.01.2023 r.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 12 maja 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteriów włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w porównaniu z PLC:

ECZTRA-6 (Paller 2023), obejmujące pacjentów

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem we wnioskowanej populacji wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. W tym celu odnaleziono badanie dla dupilumabu vs. placebo (LIBERTY AD ADOL).

Wnioskodawca nie odnalazł badań wtórnych dotyczących wnioskowanej populacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ECZTRA-6 <i>Źródło finansowania:</i> Leo Pharma</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Liczba ośrodków: 72 ośrodki w 10 krajach Ameryki Północnej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii Randomizacja: Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. interactive response system) w stosunku 1:1:1. Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: brak danych Interwencje: Tralokinumab 150 mg Q2W (po dawce początkowej 300 mg) Tralokinumab 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg) Placebo Okres obserwacji: 52 tygodnie Liczba pacjentów: TRALO 150 mg: N=98 TRALO 300 mg: N=97 PLC: N=94</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 12-17 lat, masa ciała $\geq 30,0$ kg, diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów Hanifina i Rajki, historia AZS przez ≥ 1 rok, 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, zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS podczas badania przesiewowego i wizyty na początku badania, zgodnie z komponentem A skali SCORAD, EASI ≥ 12 podczas badania przesiewowego i ≥ 16 na początku badania, IGA ≥ 3 podczas badania przesiewowego i na początku badania, odpowiedni k do umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS, średni wynik oceny świądu wieku młodzieńczego w numerycznej skali NRS (numeryczna skala oceny) ≥ 4 w ciągu ostatniego tygodnia przed rozpoczęciem badania, stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie (lub więcej w razie potrzeby) przez co najmniej 14 dni przed randomizacją. <p>Kryteria wykluczenia: AKL str. 27</p>	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 w 16. tygodniu leczenia i/lub ≥ 75-procentowa poprawa wyniku w skali EASI (EASI-75) w 16. tygodniu leczenia <p>Drugorzędowe W okresie od początku badania do 16. tygodnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS), zmiana wyniku w skali SCORAD, zmiana wskaźnika CDLQI, odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75, EASI 90, zmiana wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemii NRS, zmiana wyniku w skali POEM, zmiana wynku w skali HADS. <p>W 52. tygodniu fazy podtrzymującej, wśród pacjentów otrzymujących tralokinumab w fazie indukcji tj. do 16 tygodnia badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 dla pacjentów, którzy uzyskali IGA 0/1 w 16. tygodniu, odsetek pacjentów z EASI-75, którzy uzyskali EASI-75 w 16. tygodniu. <p>W 52. tygodniu otwartej fazy badania (nie dotyczy pacjentów z grupy tralokinumabu, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1, odsetek pacjentów z EASI 50, EASI 75 i EASI 90.
<p>LIBERTY AD ADOL <i>Źródło finansowania:</i> Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Liczba ośrodków: 45 ośrodków w USA i Kanadzie Randomizacja: 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). Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: brak danych Interwencje: Dupilumab 200/300 mg Q2W (po dawce początkowej 400/600 mg) Dupilumab 300 mg Q4W (po dawce początkowej 600 mg)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od ≥ 12 do < 18 lat, diagnoza atopowego zapalenia skóry (AZS) wg kryteriów konsensusu Amerykańskiej Akademii Dermatologii, przewlekłe AZS zdiagnozowane co najmniej 1 rok przed wizytą skriningową, IGA ≥ 3 podczas badania przesiewowego i na początku badania, EASI ≥ 16 podczas badania przesiewowego i na początku badania, średni wynik oceny świądu w numerycznej skali NRS (numeryczna skala oceny) ≥ 4 w ciągu ostatniego tygodnia przed rozpoczęciem badania, zajęcie $\geq 10\%$ powierzchni ciała 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z IGA równym 0 lub 1 i ≥ 2-punktowa poprawa w skali IGA od początku leczenia lub ≥ 75-procentowa poprawa wyniku w skali EASI (EASI-75), w 16. tygodniu leczenia <p>Kluczowe drugorzędowe: W okresie od początku badania do 16. tygodnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku wskaźnika EASI, zmiana wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS), odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS), odsetek pacjentów z co najmniej 3-

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Placebo Okres obserwacji: 16 tygodni Liczba pacjentów: DUPI Q2W: N=82 DUPI Q4W, N=84 PLC: N=85	(BSA) przez zmiany choroby wywołane AZS podczas badania przesiewowego i wizyty na początku badania, <ul style="list-style-type: none"> 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), stosowanie miejscowe emolientów w stałej dawce dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni przed wizytą początkową. Kryteria wykluczenia: AKL str. 102	punktową poprawą wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu wieku młodzieńczego w ciągu doby (NRS), <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z EASI -50, odsetek pacjentów z EASI-90, zmiana wyniku w skali SCORAD, zmiana wskaźnika CDLQI, zmiana wyniku w skali POEM, zmiana wyn ku w skali HADS. W zakresie oceny bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, wyniki testów laboratoryjnych, parametry życiowe, ciężkie zdarzenia niepożądane, nieopryszczkowe infekcje skóry.

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 egzemę przez pacjenta (ang. Patient Oriented Eczema Measure), **SCORAD** - skala punktująca atopowe zapalenie skóry

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo określono podtyp badań zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badania pierwotne oznaczono jako podtyp IIA. Oceny dokonało dwóch niezależnie pracujących analityków.

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badań w skali Jadad.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników
ECZTRA-6	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
LIBERTY AD ADOL	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

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%).

Kolejnym z ograniczeń analizy jest brak grupy kontrolnej w fazie podtrzymującej badania tralokinumabu. W celu oceny utrzymania 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 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. 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).

Uwagi analityków Agencji

Populacja:

Włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy randomizowane badanie kliniczne ECZTRA-6 zostało przeprowadzone w populacji pacjentów

Interwencja:

Wnioskowaną interwencją stanowi tralokinumab w skojarzeniu z emolientami i miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami, w fazie początkowej badania ECZTRA-6 miejscowe glikokortykosteroidy stosowało doraźnie 29,9% pacjentów w grupie tralokinumabu w dawce 300 mg.

Komparator:

Komparatorem w badaniu ECZTRA-6 było placebo w skojarzeniu z emolientami. Biorąc pod uwagę, że populację w badaniu stanowiła głównie młodzież z ciężkim nasileniem AZS, lepszym komparatorem byłoby najlepsze leczenie podtrzymujące (np. miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny lub miejscowo stosowane glikokortykosteroidy). Placebo nie stanowi alternatywy terapeutycznej w tej grupie chorych. Jednakże, w fazie początkowej badania ECZTRA-6 w grupie otrzymującej placebo w ramach terapii ratunkowej 54,3% pacjentów otrzymywało miejscowe glikokortykosteroidy, a 8,5% inne leczenie miejscowe.

Okres obserwacji:

Okres obserwacji dla głównego etapu badania ECZTRA-6 z grupą kontrolną wynosił 16 tygodni. Dostępne dla dłuższego okresu badania (52 tyg.) wyniki badania ECZTRA-6 dotyczą wyłącznie tralokinumabu.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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. [redacted] 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.

Uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem jest odrzucenie upadacytynibu jako komparatora.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie z PLC (ECZTRA-6)

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej tralokinumabu w porównaniu z placebo w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne ECZTRA-6. Początkowa faza badania, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu z placebo trwała 16 tygodni.

Wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę zaznaczono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka populacji

Populację badania ECZTRA-6 stanowiła młodzież, z medianą wieku wynoszącą 15,0 lat (13,0; 16,0). Mediana czasu trwania AZS wynosiła 13 lat (11; 15). Prawie połowa pacjentów (47,6%) otrzymała 4 punkty w skali IGA, natomiast mediana wyniku w skali EASI wynosiła 28,0 (21,1; 38,1). Systemową terapię immunosupresyjną przed włączeniem do badania stosowało 21,1% pacjentów, a przeciwciała monoklonalne 2,4% chorych.

Skuteczność kliniczna

Tralokinumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno dychotomicznych, jak i ciągłych.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Odsetek pacjentów uzyskujących poszczególne punkty końcowe w badaniu ECZTRA-6 w 16 tyg.

Punkt końcowy	TRALO % (n/N)	PLC % (n/N)	RR (95%CI) p	RD (95% CI) p
Odsetek pacjentów z IGA 0/1	17,5% (17/97)	4,3% (4/94)	4,12 (1,44; 11,79), p=0,008	0,13 (0,05; 0,22) p=0,002
Odsetek pacjentów z EASI 75	27,8% (27/ 97)	6,4% (6/94)	4,36 (1,89; 10,08) p<0,001	0,21 (0,11; 0,32) p<0,001
Odsetek pacjentów z EASI 50	51,5% (50/97)	13,8% (13/94)	3,73 (2,17; 6,40) p<0,001	0,38 (0,26; 0,50) p<0,001
Odsetek pacjentów z EASI 90	17,5% (17/97)	4,3% (4/94)	4,12 (1,44; 11,79), p=0,008	0,13 (0,05; 0,22) p=0,002
Odsetek pacjentów z ≥4- punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	25,0% (24/96)	3,3% (3/90)	7,50 (2,34; 24,05) p<0,001	0,22 (0,12; 0,31) p<0,001
Odsetek pacjentów z ≥6- punktową poprawą wyniku w skali CDLQI	39,5% (32/81)	15,9% (13/82)	2,49 (1,41; 4,39) p=0,002	0,24 (0,10; 0,37) p<0,001
Odsetek pacjentów z ≥6- punktową poprawą wyniku w skali POEM	46,8% (44/94)	10,5% (9/86)	4,47 (2,32; 8,61) p<0,001	0,36 (0,24; 0,48) p<0,001

CDLQI - (ang. Children's Dermatology Life Quality Index) dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, **EASI** - (ang. Eczema Area and Severity Index) skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry, **IGA** - (ang. Investigators' Global Assessment) ogólna ocena badacza, **NRS** - (ang. Numerical Rating Scale) numeryczna skala szacunkowa, **POEM** - (ang. Patient Oriented Eczema Measure) ocena egzemy przez pacjenta (ang. Patient Oriented Eczema Measure),

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z placebo w zakresie punktów końcowych o zmiennych ciągłych. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

Tabela 21. Zmiana w stosunku do wartości początkowych mierzona poszczególnymi skalami w badaniu ECZTRA-6

Punkt końcowy	TRALO średnia (SD), N	PLC średnia (SD), N	MD (95% CI), p
Zmiana wyniku SCORAD	-29,1 (23,6), N=97	-9,5 (29,1), N=94	-19,60 (-27,13; -12,07), p<0,001
Zmiana wyniku CDLQI	-6,7 (5,8), N=94	-4,1 (6,6), N=89	-2,60 (-4,40; -0,80), p=0,005
Zmiana w zakresie zaburzeń snu w skali NRS	-3,1 (2,4), N=62	-1,8 (2,2), N=31	-1,30 (-2,28; -0,32), p=0,009
Zmiana wyniku HADS	-4,4 (bd), N=94	-2,1 (bd), N=89	-2,3; p=0,023

CDLQI – (ang. Children’s Dermatology Life Quality Index) dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci, **HADS** - (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale) skala określająca poziom lęku i depresji, **NRS** - (ang. Numerical Rating Scale) numeryczna skala szacunkowa, **SCORAD** - (ang. Scoring Atopic Dermatitis Index) skala punktująca atopowe zapalenie skóry

Długoterminowa skuteczność

- Faza podtrzymująca

W rozdziale 4.4.2.1. AKL wnioskodawcy opisano wyniki fazy podtrzymującej badania ECZTRA-6. Do fazy podtrzymującej badania włączono pacjentów, którzy w ciągu 16 tygodni obserwacji uzyskali odpowiedź na leczenie tralokinumabem w dawce 150 mg lub 300 mg co 2 tygodnie (rozumiane jako uzyskanie IGA 0/1 lub EASI 75) bez konieczności stosowania leczenia ratunkowego. Z uwagi na małą liczebność grupy (n=24) odstąpiono od przedstawienia wyników w niniejszej AWA.

- Faza otwarta

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu badania 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 podawanego co 2 tygodnie (z możliwością stosowania terapii ratunkowej: miejscowo glikokortykosteroidów, kryzaborolu lub glikokortykosteroidów podawanych ogólnie). Do fazy otwartej włączono 214 pacjentów, 52,1% z nich podczas fazy otwartej korzystało z jakiegokolwiek formy terapii ratunkowej.

Spośród pacjentów leczonych w początkowej fazie badania tralokinumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie (n=70), w 52. tygodniu obserwacji: 31,4% pacjentów uzyskało IGA 0/1, 52,9 % pacjentów uzyskało EASI 75, 71,4% pacjentów uzyskało EASI 50, zaś 32,9% pacjentów uzyskało EASI 90. Więcej szczegółów znajduje się w rozdziale 4.4.2.2. AKL wnioskodawcy.

Porównanie z dupilumabem (pośrednie)

Z uwagi na brak odnalezionych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tralokinumab i dupilumab w zakresie skuteczności klinicznej, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych. Wykorzystano wyniki z badania ECZTRA-6 dla porównania tralokinumabu z placebo oraz badania LIBERTY AD ADOL dla porównania dupilumabu z placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z dupilumabem w zakresie dychotomicznych punktów końcowych. Tralokinumab był porównywalny z dupilumabem w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego tralokinumabu z dupilumabem dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	TRALO vs. PLC	DUPI vs. PLC	TRALO vs. DUPI
Odsetek pacjentów z EASI-75	4,36 (1,89; 10,08)	5,03 (2,37; 10,71)	0,87 (0,28; 2,67)
Odsetek pacjentów z IGA 0/1	4,12 (1,44; 11,79)	10,37 (2,50; 42,95)*	0,40 (0,07; 2,33)
Odsetek pacjentów z EASI-50	3,73 (2,17; 6,40)	4,71 (2,64; 8,40)	0,79 (0,36; 1,75)
Odsetek pacjentów z EASI-90	4,12 (1,44; 11,79)	9,85 (2,37; 40,95)	0,42 (0,07; 2,46)
Odsetek pacjentów z ≥ 4 -punktową poprawą nasilenia świądu w skali NRS	7,50 (2,34; 24,05)	7,68 (2,83; 20,84)	0,98 (0,21; 4,53)
Odsetek pacjentów z ≥ 6 -punktową poprawą 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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania tralokinumabu z dupilumabem w zakresie ciągłych punktów końcowych. Tralokinumab był porównywalny z dupilumabem w zakresie zmiany wyniku w skali CDLQI.

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego tralokinumabu z dupilumabem w zakresie zmiany wyniku w skali CDLQI

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie z PLC (ECZTRA-6)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa terapii tralokinumabem w leczeniu pacjentów ocenione na podstawie badania klinicznego z randomizacją: ECZTRA-6. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy przyjmowali dawkę tralokinumabu 300 mg Q2W (po dawce początkowej 600 mg), zgodnie z ChPL. Zgodnie z analizą bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą tralokinumabu oraz placebo w zakresie występowania: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Nie odnotowano żadnych AE prowadzących do przerwania leczenia w obu grupach.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ECZTRA-6 (po 16 tyg.)

Punkt końcowy	TRALO % (n/N)	PLC % (n/N)	RR (95%CI) p	RD (95% CI) p
≥ 1 AE	64,9% (63/97)	61,7% (58/94)	1,05 (0,85; 1,31) p=0,64	0,03 (-0,10; 0,17) p=0,64
AE związane z leczeniem	25,8 % (25/97)	21,3% (20/94)	1,21 (0,72; 2,03) p=0,47	0,04 (-0,08; 0,17) p=0,46
≥ 1 SAE*	1,0% (1/97)	5,3% (5/94)	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, w grupie placebo: po 1 przypadku mononukleozy zakaźnej, atopowe zapalenie skóry, ostra niewydolność oddechowa, astma, reakcja anafilaktyczna

Do częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z 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 ocenianymi grupami.

Tabela 25. Częste zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ECZTRA-6 (po 16 tyg.), odnotowane $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup

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

Większość AE specjalnego zainteresowania odnotowano u $\leq 4\%$ pacjentów. Między grupami nie wystąpiły także różnice istotne statystycznie. Jedynie reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 7,2% w grupie TRALO oraz 1,1% w grupie PLC, brak różnicy IS między grupami.

Porównanie z dupilumabem (porównanie pośrednie)

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii tralokinumab z dupilumabem nie wykazały IS różnicy między obiema terapiami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych po 16 tygodniach leczenia. Odnotowano istotnie statystyczne wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie TRALO, niż w grupie PLC. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego TRALO vs. DUPI w zakresie analizy bezpieczeństwa przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa tralokinumabu z dupilumabem na podstawie badań ECZTRA-6 i LIBERTY AD ADOL (po 16 tyg.)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	TRALO vs. PLC	DUPI vs. PLC	TRALO vs. DUPI
≥ 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)

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Młodzież

Bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano w badaniu z udziałem 289 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (ECZTRA 6). Profil bezpieczeństwa tralokinumabu u tych pacjentów obserwowany w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni i okresie leczenia długoterminowego 52 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniach z udziałem dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu z udziałem młodzieży zapalenie spojówek wystąpiło u 1,0% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych tralokinumabem i żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali placebo, w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego. Alergiczne zapalenie spojówek występowało z podobną częstością u nastoletnich pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali tralokinumab (2,1%), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (2,1%), w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego.

Dorośli

W tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych dot. populacji dorosłych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najcięższych. Częstości występowania podano w oparciu o trwający do 16 tygodni okres leczenia początkowego w puli 5 badań prowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Tabela 27. Działania niepożądane opisane w ChPL Adtralza

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia oka	Często	Alergiczne zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano w dwóch badaniach z zastosowaniem monoterapii trwających do 52 tygodni i w jednym badaniu, w którym stosowano leczenie skojarzone z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, trwającym do 32 tygodni. Profil bezpieczeństwa tralokinumabu odpowiednio do końca tygodnia 52. i 32. był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego do końca tygodnia 16.

Opis wybranych działań niepożądanych

- Zapalenie spojówek i zdarzenia powiązane

Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali tralokinumab (5,4%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (1,9%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań. Zapalenie spojówek było zgłaszane z większą częstością u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w porównaniu z pacjentami z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry zarówno w grupie tralokinumabu (6,0 wobec 3,3%, okres leczenia początkowego) jak i w grupie placebo (2,2 wobec 0,8%, okres leczenia początkowego). U większości pacjentów doszło do wyzdrowienia lub znajdowali się w fazie zdrowienia jeszcze w okresie leczenia. Zapalenie rogówki zgłoszono

u 0,5% uczestników leczonych tralokinumabem w okresie leczenia początkowego. Połowę z tych przypadków sklasyfikowano jako zapalenie rogówki i spojówki, żaden z nich nie był ciężki, wszystkie miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, jak również żaden z powyższych przypadków nie wymagał przerwania leczenia.

- Eozynofilia

Działania niepożądane w postaci eozynofilii zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych tralokinumabem i u 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań. U pacjentów leczonych tralokinumabem stwierdzono większy średni wzrost liczby eozynofiliów względem wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Eozynofilię ($\geq 5\ 000$ komórek/ μl) stwierdzono u 1,2% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie leczenia początkowego. Jednak ten wzrost u pacjentów leczonych tralokinumabem był przejściowy, a średnia liczba eozynofiliów wracała do wartości wyjściowej w miarę kontynuacji leczenia. Profil bezpieczeństwa u uczestników z eozynofilią był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u wszystkich uczestników.

- Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum) zgłoszono u 0,3% uczestników leczonych tralokinumabem i 1,5% uczestników z grupy placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań dotyczących atopowego zapalenia skóry. We wszystkich okresach leczenia puli 5 badań żadne ze zdarzeń w postaci wyprysku opryszczkowego zgłoszonych w grupie otrzymującej tralokinumab nie było ciężkie ani nie miało dużego nasilenia, ale jedno u pojedynczego pacjenta doprowadziło do trwałego odstawienia leczenia.

- Immunogenność

W przypadku tralokinumabu, tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności. Odpowiedzi w postaci powstawania przeciwciał przeciwko lekowi (ang. anti-drug-antibody, ADA) nie były w żaden sposób powiązane z ekspozycją na tralokinumab, jego bezpieczeństwem stosowania czy skutecznością. W badaniach ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 i w badaniu odpowiedzi na szczepionkę częstość występowania ADA do 16 tygodnia wynosiła 1,4% u pacjentów leczonych tralokinumabem i 1,3% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo; przeciwciała neutralizujące zaobserwowano u 0,1% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,2% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. We wszystkich okresach badania częstość występowania ADA u uczestników, którzy otrzymywali tralokinumab, wynosiła 4,6%, przy czym u 0,9% stwierdzono trwałe ADA, a u 1,0% przeciwciała neutralizujące.

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból i zaczerwienienie) występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymywali tralokinumab (7,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3,0%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego puli 5 badań. We wszystkich okresach leczenia w 5 badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry zdecydowana większość (99%) reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i u niewielu pacjentów (< 1%) konieczne było przerwanie leczenia tralokinumabem. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była krótkotrwała i około 76% z tych zdarzeń ustąpiło w ciągu jednego do pięciu dni.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Adtralza. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 756 pacjentów. 439 (58%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 307 (41%) z Europy. Najwięcej działań zareportowano w roku 2022 – 426. Większość zgłoszeń dotyczyło kobiet (54%).

Tabela 28. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Adtralza wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		288
	świąd	90
	atopowe zapalenie skóry	42
	suchość skóry	32
	rumień	31
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		264
	nieskuteczność leku	79
	ból w miejscu podania	38
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	22
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	21
	rumień w miejscu wstrzyknięcia	20
Zaburzenia narządu wzroku		113
	suchość oczu	23
	przekrwienie oczu	21
	świąd oczu	20

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 28.04.2023

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

W dniu 04.05.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Adtralza oraz tralokinumab.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Adtralza skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

4.2.2.3. Porównanie tralokinumabu z upadacytynibem i dupilumabem

Pomimo wskazania przez Agencję komparatorów właściwych do oceny względnej skuteczności tralokinumabu, wnioskodawca nie przedstawił porównania tralokinumabu z upadacytynibem. Analitycy Agencji nie odnaleźli również badań bezpośrednio porównujących tralokinumab z upadacytynibem w populacji pediatrycznej. Odnalezione badania wtórne nie pokrywają w pełni potrzeb do oceny niniejszego wniosku refundacyjnego.

Analitycy Agencji przeprowadzili porównanie TRALO vs. UPA oraz vs. DUPI na zasadzie zestawienia danych (zgodnie z wytycznymi AOTMiT „W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową wyników (...). Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia”). Dokonano przeglądu badań, które w największy stopniu odpowiadałyby populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji pediatrycznej aktualnie leczonej w ramach programu B.124. Populację określono jako [redacted] stosujących emolienty i miejscowe leczenie glikokortykosteroidami przyjmujących dupilumab, tralokinumab lub upadacytynib zgodnie z rejestracją.

- W przypadku dupilumabu wybrano dane pochodzące z badania LIBERTY AD ADOL (**Simpson 2020**) dla ramienia stosującego dupilumab w dawce 200 mg lub 300 mg (w zależności od masy ciała pacjenta) co dwa tygodnie, zgodnie z aktualną treścią ChPL Dupixent. Wszyscy pacjenci stosowali emolienty 2x dziennie oraz jako forma leczenia doraźnego (ratunkowego) mogli stosować ogólnoustrojowe niesteroidowe leki immunosupresyjne, ogólnoustrojowe lub miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny i miejscowy kryzaborol.

- W przypadku upadacytynibu przedstawiono dane z badania AD Up (**Paller 2023**) w wyodrębnionej subpopulacji [redacted]. Zgodnie z rejestracją zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg. W zestawieniu uwzględniono ramię dla pacjentów stosujących 15 mg upadacytynibu, którzy przyjmowali jednocześnie emolienty, terapie ratunkowe, inhibitory kalcyneuryny oraz miejscowe kortykosteroidy. W metodyce badania zaznaczono, że dobór leczenia podstawowego był różny w zależności od ośrodka badań.

Tabela 29. Zestawienie danych dla komparatorów tralokinumabu

PARAMETR	DUPI (Q2W)	UPA (15 mg)	TRALO (300 mg)
badanie	LIBERTY AD ADOL	AD Up	ECZTRA-6
I.pts.	82	60	97
charakterystyka pacjentów			
średni wiek [lata]	14,5 (1,7)	15,4 (1,7)	14,6 (1,8)
średnia masa ciała [kg]	65,6 (SD: 24,5)	64,1 (SD: 18,0)	mediana 58,0 (IQR 48,0-71,0)
odsetek rasy białej	65,9%	68%	58,4%
terapia systemowa uprzednio	42,7%	55%	34,0% GKS 19,6% immunosupresja
średnia EASI	35,3 (SD: 13,8)	29,6 (SD: 11,7)	31,90 (SD: 13,74)**
vIGA-AD umiarkowane AZS	47,6%	48%	51,5%
skuteczność kliniczna			
EASI-75	41,5%	63,3%	27,8%
EASI-90	23,2%	48,3%	17,5%
zmiana CDLQI	-8,5	-9,3*	-6,7
bezpieczeństwo			
TEAE	59 (72,0%)	37 (62%)	63 (64,9%)

* w badaniu AD Up zmiana CLDQI została ograniczona przez autorów badania do populacji pacjentów w wieku między 12-15 r.ż.

** dane z ClinicalTrials

DUPI (Q2W) - dupilumab 200 lub 300 mg co 2 tygodnie; **UPA (15 mg)** - upadacytynib 15 mg; **TRALO (300 mg)** – tralokinumab 300 mg stosowany co 2 tygodnie; **I.pts.** – liczba pacjentów; **SD** – odchylenie standardowe; **IQR** – rozstęp ćwiartkowy; **EASI** - skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; **vIGA-AD** – validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; **EASI-75/90** – zmniejszenie wyniku EASI o 75/90% względem wartości wyjściowej; **CDLQI** – dermatologiczny wskaźnik jakości życia dzieci

Liczebność pacjentów w analizowanych ramionach badań była niewielka, w żadnym nie przekraczała stu pacjentów, najmniej liczną grupą byli pacjenci stosujący upadacytynib. Średnia wieku pacjentów była zbliżona we wszystkich grupach, podobnie jak masa ciała. Najwyższy odsetek pacjentów określonych jako przynależnych etnicznie do rasy białej był w badaniu AD Up. W badaniu dla tralokinumabu oraz upadacytynibu odnotowano zbliżone odsetki pacjentów leczonych uprzednio terapią systemową (ok. 50%). Z kolei dla upadacytynibu i dupilumabu podobne odsetki dotyczyły pacjentów zakwalifikowanych z umiarkowanym AZS (ok. 48%), w przypadku tralokinumabu odsetek ten był nieznacznie wyższy (po 52%).

W zakresie punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną dla wszystkich wybranych do zestawienia odnotowano, że najbardziej korzystne wyniki charakteryzowały populację pacjentów stosujących upadacytynib. Na dalszej pozycji był dupilumab, a **w przypadku tralokinumabu wyniki były najmniej korzystne**. W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono analizę dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia analizowanymi technologiami. Wykazano, że w grupie dupilumabu odnotowano najwyższy odsetek zdarzeń, dalej uplasowano tralokinumab i dupilumab z porównywalnym odsetkiem. Ze względu na heterogeniczność kliniczną przedstawionych grup pacjentów wnioskowanie jest ograniczone, niemniej powyższe zestawienie ma charakter poglądowy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS).

. Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów vs. dupilumab oraz analizę użyteczności kosztów. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), roczny horyzont czasowy w CMA oraz dożywotni (65-letni) w CUA. W CUA przedstawiono połączenie drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Schemat modelu przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w CUA na podstawie badań ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 6. Uwzględniono koszty substancji czynnych, diagnostyki i monitorowania, BSC oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Użyteczności na podstawie badań ECZTRA 1 i ECZTRA 2.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – ██████████

Kategoria	Tralokinumab	Dupilumab
Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu jest ██████████ od stosowania dupilumabu ██████████

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – ██████████

Kategoria	Tralokinumab	██████████
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████ ██████████	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████████ ██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ ██████████	
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████ ██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu ██████████ i skuteczniejsze w populacji pacjentów ██████████ AZS. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokimumabu nad refundowanymi komparatorami [REDACTED], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokimumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania duplilumabu wynosi [REDACTED]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [REDACTED]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania tralokimumabu [REDACTED], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Adtralza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę cenami zbytu netto w wysokości [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano wpływ parametrów dot. m.in. częstości odpowiedzi na leczenie, definicji odpowiedzi na leczenie, horyzontu czasowego czy odsetka pacjentów zmieniających częstość dawkowania. [REDACTED] W analizie probabilistycznej dla porównania [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

⁵ 175 926 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanym upadacetynybem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CUA horyzont dożywoćni (65-letni) i roczny w CMA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanym upadacytynibem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną Atlas 2021, w której porównano stosowanie tralokinumabu ze stosowaniem dupilumabu i placebo. Różnica efektów wyniosła 0,31 QALY vs. placebo. Należy zwrócić uwagę, że w tej samej publikacji oceniono, że tralokinumab (3,29 QALY) jest gorszy od dupilumabu (3,47 QALY) i upadacytynibu (3,51 QALY). Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanym upadacytynibem. Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić analizę minimalizacji kosztów względem tego komparatora. Za jedyny koszt różniący uznano koszty substancji czynnych. [REDACTED]

[REDACTED] Dawkowanie na podstawie ChPL. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Tabela 33. Wyniki obliczeń własnych Agencji – [REDACTED]

Kategoria	Tralokinumab	Upadacytynib 15 mg
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	-	[REDACTED]

Terapia tralokinumabem jest [REDACTED] od terapii upadacytynibem. Różnica kosztów względem upadacytynibu wynosi [REDACTED].

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami [REDACTED], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania komparatora wynosi [REDACTED]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [REDACTED].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii tralokinumabem w leczeniu pacjentów w wieku między [redacted] atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach programu lekowego B.124.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W ramach uzupełnień przedstawiono analizę oznaczoną jako **variant Agencji**, który został oceniony jako zgodny z wymogami formalnymi do przedstawienia w AWA. Analiza uwzględnia scenariusz, w którym nie zakłada się rozszerzenia finansowania dupilumabu oraz upadacytynibu na populację pacjentów z umiarkowanym AZS.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla zmiany częstości stosowania tralokinumabu wg schematu 300 mg Q4W po 16 tyg. leczenia.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Na podstawie danych przedstawionych w AWA Rinvoq wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji wychodząc odpowiednio od

- liczby pacjentów z AZS o nasileniu [redacted], odpowiednio **23 424** i **23 794**;
- odsetka chorych w wieku 12 - 18 lat, przyjęto **8,66%** dla I roku i **9,08%** dla II roku analizy;
- odsetka pacjentów z AZS [redacted], leczonych ogólnoustrojowo, przyjęto **76,28%**;
- niepowodzenie leczenia ogólnoustrojowego oszacowano na podstawie badania Economedica AD, przyjęto **17,9%**;
- proporcje pacjentów z AZS o stopniu nasilenia [redacted] przyjęto na poziomie odpowiednio **29,17%** i **70,83%**, za oszacowaniami własnymi przeprowadzonymi na podstawie obliczeń analityków Agencji;

Analitycy Agencji proponują przyjęcie liczebności populacji docelowej na podstawie **zaktualizowanych i zrewidowanych danych o refundacji aptecznej**, jako sumę pacjentów w wieku [redacted] stosujących AZA lub CYK lub MMF lub MTX.

Tabela 34. Prognozowana liczebność populacji docelowej - założenia analityków Agencji

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I AWB	II AWB
AZA	96	107	120	134	138	166	176	207	231	-	-	-
CYK	153	161	157	176	183	181	199	203	270	-	-	-
MMF	43	48	49	50	51	54	65	80	103	-	-	-
MTX	113	153	174	214	253	279	305	373	421	-	-	-
suma	383	442	460	539	591	640	710	813	988	1 050	1 123	1 196
niepowodzenie (17,9%)	69	79	82	96	106	115	127	146	177	188	201	214

kursywą zaznaczono dane szacunkowe

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na uwadze dane o skuteczności leczenia ogólnosystemowego oraz korzystając z informacji o refundacji opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne jako rekomendowane do stosowania u pacjentów z grupy docelowej prawdopodobna populacja pacjentów odpowiadających kryteriom włączenia wynosi **201** dla pierwszego roku analizy oraz **214** pacjentów dla roku kolejnego. Była to liczba zbliżona do założeń wnioskodawcy oszacowanych na [] oraz []. Niemniej, z uwagi na wyniki rewizji założeń uprzednio raportowanych wyników (AWA Rinvoq) przyjęto oszacowania analityków w niniejszym postępowaniu za dane wejściowe do analizy, jednocześnie podejście wnioskodawcy zostało ocenione jako cechujące się wysoką wiarygodnością.

Udziały

Zgodnie z danymi wnioskodawcy przyjęto, że w scenariuszu istniejącym udział dupilumabu w rynku wynosi [], a upadacytynibu - []. Przyjęto także, że wszyscy pacjenci z AZS [], w scenariuszu istniejącym otrzymują [], które stanowi 100% udziału w rynku. Wprowadzenie tralokinumabu do programu lekowego spowoduje zmniejszanie udziału dupilumabu do [] w I roku, aby w II roku osiągnąć wraz z tralokinumabem równy udział w populacji pacjentów z [] AZS, wynoszący []. Udział upadacytynibu w populacji z [] AZS w I i II roku analizy będzie stały i wyniesie []. W populacji pacjentów z [] AZS, którzy zostaną włączeni do programu lekowego, udział tralokinumabu wyniesie 100%. Założenie takie przyjęto biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do programu lekowego, tj. rozszerzenie populacji leczonych w ramach PL o chorych z [] AZS. Tralokinumab będzie stanowił jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z AZS o [] stopniu nasilenia.

Tabela 35. Założenia wnioskodawcy odnośnie zmian udziałów w rynku leków w [] AZS

TECHNOLOGIA	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY	
	I ROK	II ROK	I ROK	II ROK
[]				
[]	[]	[]	[]	[]
DUPI	[]	[]	[]	[]
UPA	[]	[]	[]	[]
TRALO	[]	[]	[]	[]
[]				
DUPI	[]	[]	[]	[]
UPA	[]	[]	[]	[]
TRALO	[]	[]	[]	[]

Analitycy Agencji są zdania, że zasadnym byłoby dodatkowe przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów, zajmujących się leczeniem atopowego zapalenia skóry w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów, z uwzględnieniem nowej sytuacji, w której dupilimumab oraz upadacytynib są aktualnie refundowane w populacji docelowej wskazanej przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością. Pozytywnie oceniono przedstawienie kierunku zmian udziałów, zgodnie z którym technologia cechująca się najlepszym stosunkiem kosztów do efektów – upadacytynib – stanie się dominującą.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (DUPI, TRALO, UPA, []), koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie oraz koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego. Koszty związane z podaniem leku i leczeniem działań niepożądanych uznano za nieróżniące.

Ryczałt roczny na diagnostykę oszacowano na poziomie 358,00 zł, koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego oszacowano na poziomie 432,64 zł rocznie.

Koszty UPA, DUPI i [] przyjęto zgodnie z pismem Agencji nr OT.423.1.7.2023.7.MRd.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których będzie stosowany TRALO w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy („wariant Agencji”)

wariant	Perspektywa NFZ ([redacted])		Perspektywa NFZ ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty tralokinumabu				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Objęcie refundacją produktu Adtralza w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.124, spowoduje, że po uwzględnieniu [redacted] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Adtralza, wynosi kolejno [redacted] i [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone w oparciu o badanie analityków Agencji z 2022 roku
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	wnioskodawca nie przeprowadził badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca nie przedstawił również analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	nie przeprowadzono badania wśród specjalistów prowadzących leczenie pacjentów z AZS w warunkach polskich z uwzględnieniem aktualnej sytuacji refundacyjnej
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	jako komparator wskazano dupilimumab w postaci AZS co jest założeniem prawidłowym, ale niepełnym wnioskodawca nie uznał upadacyn bu jako komparator dla tralokinumabu
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	wykorzystano dane NFZ raportowane w AWA Rinvoq, po rewizji i aktualizacji założeń analitycy wskazali różnice w rozdziale 3.3, jak również wprowadzili modyfikacje do modelu wnioskodawcy jako analizę wiodącą
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do opakowań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	odrębna, nowa grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były zdecydowanie zbyt ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Według wnioskodawcy ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie oszacowania przeprowadzonego przez AOTMiT dla pacjentów dostępnych w bazie LEK i opublikowanych w AWA Rinvoq 2022/011. Oszacowania te dotyczą łącznej liczby pacjentów z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS [REDACTED] w latach 2014 – 2020. Wydaje się to być optymalnym podejściem biorąc pod uwagę rozpiętość oszacowania wielkości populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana oraz fakt, że metodę szacowania przeprowadzoną przez analityków uznano za najbardziej wiarygodne, co podkreśla także AOTMiT. Obecnie brak jest badań epidemiologicznych nad AZS dotyczących wnioskowanej populacji młodzieży. Badanie ECONOMEDICA AD jest w chwili obecnej jedynym badaniem odnoszącym się do polskiej populacji pacjentów z AZS, jednak dotyczy ono populacji pacjentów dorosłych [REDACTED] AZS.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla częstości stosowania tralokinumabu wg schematu 300 mg Q4W po 16 tyg. leczenia przyjęcie 27,8% zamiast 13,9%, założenie wg badania ECZTRA-6. Względem analizy podstawowej całkowite koszty TRALO [REDACTED].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które w sposób istotny dla wnioskowania wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Celem aktualizacji danych przygotowano scenariusz uwzględniający alternatywne oszacowanie kosztu BSC w oparciu o refundację immunosupresyjnej terapii ogólnej, która w 2022 roku wyniosła 822,46 zł.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne – koszt BSC

wariant	obliczenia wnioskodawcy, perspektywa NFZ ([REDACTED])		obliczenia AOTMiT, perspektywa NFZ ([REDACTED])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Scenariusz nowy			
prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty tralokinumabu			
prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty inkrementalne			
prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki wariantu analizy przeprowadzonej przez analityków wskazują na zmniejszenie wpływu inkrementalnego na koszty ogółem ponoszone w populacji docelowej przy jednoczesnym zachowaniu identycznych kosztów poniesionych z tytułu finansowania tralokinumabu. Różnica względem modelu wnioskodawcy wyniosła [REDACTED] dla obu analizowanych lat analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Adtralza spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). Wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku [redacted]. Wybór substancji wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej. W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [redacted] w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zgłaszają, że przedstawiony projekt programu lekowego nie jest logicznie spójny. Kryterium kwalifikacji odnosi się do postaci [REDACTED]. Produkty lecznicze zawierające azatioprynę, metotreksat, cyklosporynę oraz mykofenolan mofetylu, będące immunosupresantami do stosowania ogólnego wskazywane są przez wytyczne w leczeniu pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne. Mając na uwadze powyższe należy rozdzielić kwalifikację na

- [REDACTED]

Uwagę zwraca również fakt, że zaprzestanie leczenia w programie może mieć miejsce w przypadku [REDACTED]

[REDACTED] Mając na uwadze powyższe brzmienie [REDACTED] powinno być następujące:

- [REDACTED] (...).

Brak obecnie dowodów na stosowanie tralokinumabu jak również innych dostępnych w programie B.124 substancji czynnych bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należy opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na charakter atopowego zapalenia skóry jako nawracających stanów ciężkich pacjent powinien być uczestnikiem w dalszym ciągu, w celu zapobieżenia kosztów generowanych przez ponowną kwalifikację). Aktualnie **brak jednoznacznych wytycznych** po jakim czasie i w jakiej populacji pacjentów możliwa jest deeskalacja lub zaprzestanie leczenia z wykorzystaniem dupilumabu, tralokinumabu lub upadacytynibu. Wydaje się jednak, że wnioski płynące z publikacji Lio 2019⁶, które są zgodne z wnioskami analityków Agencji przedstawianych również w AWA Rinvoq (22/2022) mogą być słuszne.

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do programu.

⁶ Lio PA. Considerations in Weaning or Withdrawing Dupilumab Therapy-Nothing Is Forever. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):119-120. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3331. PMID: 31876915.

<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3331>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Adtralza (tralokinumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.05.2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego „tralokinumab”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących refundowania leku Adtralza w leczeniu pacjentów [REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.03.2022 r., znak PLR.4500.68.2023.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 17.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg, 4 amp.-strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268,

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych na chorych z [redacted] postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” [redacted]

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12 kwietnia 2023 r., znak OT.423.1.7.2023.7.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 03.05.2023 r.

Problem zdrowotny

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

Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Na rozwój AZS ma znaczący wpływ ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zwłaszcza gronkowca złocistego.

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy.

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w leczeniu [redacted] postaci AZS, jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć [redacted]

[redacted] Dupilumab i upadacytynib stanowią opcje terapeutyczne finansowane u pacjentów z [redacted] postacią atopowego zapalenia skóry. Ze względu na odmienną grupę leków w odniesieniu do tralokinumabu oraz brak rekomendacji w polskich wytycznych upadacytynib nie został wybrany jako komparator dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przyjęto, iż komparator dla tralokinumabu stanowić będzie dupilumab.

Wnioskodawca w ramach wezwania do uzupełnień został poinformowany, że odrzucenie upadacytynibu jako komparatora z uwagi na przynależność do innej grupy leków jest niewłaściwe. Pomimo to, nie uznano upadacytynibu za komparator. Należy jednak zwrócić uwagę na treść APD wnioskodawcy, gdzie na stronie 43 wskazano, że tralokinumab stanowiłby także alternatywę dla dupilumabu i upadacytynibu w leczeniu [redacted] AZS w tej grupie wiekowej. W tym miejscu Agencja zaznacza, że niejednokrotnie okazało się, że grupa

farmakoterapeutyczna nie ma jakiegokolwiek znaczenia w uzyskiwaniu podobnych efektów zdrowotnych, za dobry przykład może służyć leczenie stwardnienia rozsianego, cukrzycy czy nieswoistych zapaleń jelit. Upadacynib jest komparatorem dla tralokinumabu.

Wnioskodawca wskazuje [REDAKTOWANE]. Należy jednak wskazać, że aktualnie pacjenci z [REDAKTOWANE] postacią AZS mają dostęp i korzystają ze stosowania azatiopryny, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na uwadze dane o skuteczności leczenia ogólnosystemowego oraz korzystając z informacji o refundacji opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne jako rekomendowane do stosowania u pacjentów z grupy docelowej prawdopodobna populacja pacjentów odpowiadających kryteriom włączenia wynosi 201 dla pierwszego roku analizy oraz 214 pacjentów dla roku kolejnego. Uzupełniająco przedstawiono również średnioroczne wydatki w populacji pacjentów potencjalnie spełniających kryteria propozycji programu lekowego – [REDAKTOWANE]

z niepowodzeniem immunosupresyjnej terapii ogólnej, przeciwwskazaniami do jej stosowania lub działaniami niepożądanymi – populacja pacjentów stosujących AZA lub CYK lub MMF lub MTX. W 2022 roku, ostatnim w pełni sprawozdanym, kwota ta wyniosła 822,46 zł. Zwrócono uwagę, że w latach wcześniejszych 2014-2016 były to nieco wyższe wartości.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego tralokinumabu z placebo z badania ECZTRA-6 oraz wyniki porównania pośredniego tralokinumabu z dupilumabem poprzez wspólny komparator (placebo) na podstawie wyników badań ECZTRA-6 oraz LIBERTY AD ADOL.

Główne ograniczenia wnioskowania na podstawie wyników badania ECZTRA-6 wynikają z rozbieżności w zakresie populacji ([REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE] oraz interwencji ([REDAKTOWANE]).

Tralokinumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik 0 lub 1 w skali IGA, EASI 75, EASI 50, EASI 90, ≥ 4 - punktową poprawę nasilenia świądu w skali NRS, ≥ 6 - punktową poprawę wyniku w skali CDLQI oraz ≥ 6 - punktową poprawę wyniku w skali POEM, a także zmiana wyniku w skali SCORAD, CDLQI, HADS oraz NRS w zakresie zaburzeń snu).

Wyniki porównania pośredniego tralokinumabu z dupilumabem wskazują na brak różnic pomiędzy terapiami w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik 0 lub 1 w skali IGA, EASI 75, EASI 50, EASI 90, ≥ 4 - punktową poprawę nasilenia świądu w skali NRS oraz ≥ 6 -punktową poprawę wyniku w skali CDLQI, a także zmiana wyniku w skali CDLQI).

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą tralokinumabu oraz placebo (ECZTRA-6) w zakresie występowania: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Nie odnotowano żadnych AE prowadzących do przerwania leczenia w obu grupach.

Do częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup należały: wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie górnych dróg oddechowych ogółem, atopowe zapalenie skóry, astma i ból głowy. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Większość AE specjalnego zainteresowania odnotowano u $\leq 4\%$ pacjentów. Między grupami nie wystąpiły także różnice istotne statystycznie. Jedynie reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 7,2% w grupie TRALO oraz 1,1% w grupie PLC, brak różnicy IS między grupami.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wyniki dotyczące pośredniego porównania terapii tralokinumabu z dupilumabem nie wykazały IS różnicy między obiema terapiami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych po 16 tygodniach leczenia. Odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie TRALO, niż w grupie PLC.

Podsumowanie analizy klinicznej (TRALO, UPA, DUPI)

W zakresie punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną dla wszystkich wybranych do zestawienia odnotowano, że najbardziej korzystne wyniki charakteryzowały populację pacjentów stosujących upadacytynib. Na dalszej pozycji był dupilumab, a w przypadku tralokinumabu wyniki były najmniej korzystne. W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono analizę dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia analizowanymi technologiami. Wykazano, że w grupie dupilumabu odnotowano najwyższy odsetek zdarzeń, dalej uplasowano tralokinumab i dupilumab z porównywalnym odsetkiem. Ze względu na heterogeniczność kliniczną przedstawionych grup pacjentów wnioskowanie jest ograniczone, niemniej powyższe zestawienie ma charakter poglądowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu jest [redacted] od stosowania dupilumabu [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tralokinumabu w miejsce [redacted] jest [redacted] i skuteczniejsze w populacji pacjentów [redacted] AZS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami [redacted], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania dupilumabu wynosi 3 563,50 z [redacted]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania tralokinumabu [redacted], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Adtralza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę cenami zbytu netto w wysokości [redacted]

Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanym upadacytynibem. Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić analizę minimalizacji kosztów względem tego komparatora. Za jedyny koszt różniący uznano koszty substancji czynnych. [redacted]

[redacted] Dawkowanie na podstawie ChPL. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Terapia tralokinumabem jest [redacted] od terapii upadacytynibem. Różnica kosztów względem upadacytynibu wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami [redacted], zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu tralokinumabu, przy której koszty jego stosowania są nie wyższe niż koszty stosowania komparatora wynosi [redacted]. Oszacowaną cenę należy porównać z zaproponowanymi przez wnioskodawcę urzędowymi cenami zbytu w wysokości [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu Adtralza w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.124, spowoduje, że po uwzględnieniu [redacted] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Adtralza, wynosi kolejno [redacted] i [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla częstości stosowania tralokinumabu wg schematu 300 mg Q4W po 16 tyg. leczenia przyjęcie 27,8% zamiast 13,9%, założenie wg badania ECZTRA-6. Względem analizy podstawowej całkowite koszty TRALO [redacted].

⁷ 175 926 zł

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które w sposób istotny dla wnioskowania wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Celem aktualizacji danych przygotowano scenariusz uwzględniający alternatywne oszacowanie kosztu [redacted] w oparciu o refundację immunosupresyjnej terapii ogólnej, która w 2022 roku wyniosła 822,46 zł. Wyniki wariantu analizy przeprowadzonej przez analityków wskazują na zmniejszenie wpływu inkrementalnego na koszty ogółem ponoszone w populacji docelowej przy jednoczesnym zachowaniu identycznych kosztów poniesionych z tytułu finansowania tralokinumabu. Różnica względem modelu wnioskodawcy wyniosła [redacted] dla obu analizowanych lat analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących refundowania leku Adtralza w leczeniu pacjentów w wieku [redacted] z AZS.

Uwagi do programu lekowego

Agencja proponuje inne brzmienie zapisów dotyczących kwalifikacji pacjentów, zaproponowano podział na [redacted]

[redacted]. Przedstawiono również edytorską modyfikację propozycji brzmienia kryteriów wyłączenia jako [redacted]

[redacted] (...). Zwrócono uwagę, że brak obecnie dowodów na stosowanie tralokinumabu jak również innych dostępnych w programie B.124 substancji czynnych bez ograniczeń czasowych, w związku z czym należy opracować parametr obiektywnej skuteczności terapii pozwalający na bezpieczne zaprzestanie podawania bez konieczności wyłączenia pacjenta z programu (z uwagi na charakter atopowego zapalenia skóry jako nawracających stanów ciężkich pacjent powinien być uczestnikiem w dalszym ciągu, w celu zapobieżenia kosztów generowanych przez ponowną kwalifikację). Aktualnie **brak jednoznacznych wytycznych** po jakim czasie i w jakiej populacji pacjentów możliwa jest deeskalacja lub zaprzestanie leczenia z wykorzystaniem dupilumabu, tralokinumabu lub upadacytinibu. Wydaje się jednak, że wnioski płynące z publikacji Lio 2019⁸, które są zgodne z wnioskami analityków Agencji przedstawianych również w AWA Rinvoq (22/2022) mogą być słuszne.

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do programu.

⁸ Lio PA. Considerations in Weaning or Withdrawing Dupilumab Therapy-Nothing Is Forever. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):119-120. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3331. PMID: 31876915.

<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3331>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

W analizach wnioskodawcy przyjęto, iż w populacji pacjentów

- dupilumab.

Odrzucenie upadacytynibu jako komparatora z uwagi na przynależność do innej grupy leków jest niewłaściwe. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z wszystkimi komparatorami refundowanymi we wnioskowanej populacji (§ 3-6 Rozporządzenia w całości).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W analizach wnioskodawcy przyjęto, iż w populacji pacjentów

- dupilumab.

Odrzucenie upadacytynibu jako komparatora z uwagi na przynależność do innej grupy leków jest niewłaściwe. Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi komparatorami refundowanymi we wnioskowanej populacji.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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.
- ECZTRA-6** Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 19:e230627. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0627
https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2804014?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamadermatol.2023.0627

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMF 2021** Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14371> (dostęp na dzień: 04.05.2023)
- EDF 2022** Wollenberg A. et. al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.18345> (data dostępu: 04.05.2023)
- ETFAD/EADV 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, i in., ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, *J EADV*,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16892> (data dostępu: 04.05.2023)
- NICE 2022** National Institute for Health and Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/resources/baricitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82609375014853> (data dostępu: 04.05.2023 r.)
- National Institute for Health and Excellence, Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/chapter/1-Recommendations> (data dostępu: 04.05.2023 r.)
- National Institute for Health and Excellence, Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57> (data dostępu: 04.05.2023 r.)
- PTD / PTA / PTP / PTMR 2020** Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L, Szepietowski J, Kulus M, Kupczyk M, Mastalerz-Migas A, Peregud-Pogorzelski J, Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Czarnicka-Operacz M, Czajkowski R, Grubska-Suchanek E, Krasowska D, Kręcis B, Kowalewski C, Lesiak A, Olszewska M, Samochocki Z, Śpiewak R, Wilkowska A. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Oct;37(5):617-624. doi: 10.5114/ada.2020.100496. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33239998; PMCID: PMC7675073.
<https://doi.org/10.5114/ada.2020.100496>
- PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69–80
- PTD/ PTA/ PTP/ PTMR 2019b** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106

Pozostałe publikacje

- Atlas 2021** Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. <https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline> [dostęp: 24.10.2022].
- ChPL Adtralza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf
- Paller 2023** Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 12:e230391. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0391. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2803775>