

Analiza danych z programu lekowego B.124

Porównanie z wynikami badań
klinicznych

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Spis skrótów.....	3
1. Charakterystyka danych z programu lekowego	4
1.1. Charakterystyka	4
1.2. Ograniczenia.....	4
1.3. Założenia	5
2. Identyfikacja badań klinicznych	5
3. Kwalifikacja pacjentów do programu lekowego	6
3.1. Kwalifikacja pacjentów do programu	6
3.2. Charakterystyki początkowe uczestników programu lekowego	7
3.3. Stosowanie leków w kolejnych latach funkcjonowania programu	8
4. Porównanie skuteczności leków	9
4.1. Abrocycynib.....	9
4.1.1. EASI.....	10
4.1.2. DLQI.....	11
4.2. Baricycynib.....	11
4.2.1. EASI.....	12
4.2.2. DLQI.....	12
4.3. Dupilumab	13
4.3.1. Dorośli	13
4.3.2. Młodzież (12-17 r.ż.).....	15
4.3.3. Dzieci (poniżej 12 r.ż.).....	17
4.4. Tralokinumab.....	19
4.4.1. Dorośli	19
4.4.2. Młodzież (12-17 r.ż.).....	21
4.5. Upadacycynib.....	23
4.5.1. EASI.....	24
4.5.2. DLQI.....	25
4.6. Zestawienie skuteczności wszystkich leków w programie lekowym B.124	25
5. Porównanie bezpieczeństwa terapii.....	27
6. Porównanie kosztów terapii	28
Bibliografia.....	36
Spis tabel.....	38
Spis wykresów	39

SPIS SKRÓTÓW

Skrót	Rozwinięcie
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych

1. CHARAKTERYSTYKA DANYCH Z PROGRAMU LEKOWEGO

1.1. Charakterystyka

Przedmiotem analizy były dane z programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”. Otrzymane dane obejmowały informacje z systemu monitorowania programów terapeutycznych (SMPT) dotyczące wszystkich pacjentów włączonych do programu od początku jego istnienia do 7 stycznia 2025 roku. Były to dane indywidualne pacjentów, zanonimizowane za pomocą przypisanego numeru identyfikacyjnego.

Do każdego pacjenta przypisano dwa identyfikatory:

- Pierwszy z programu (na potrzeby tego raportu nazywany identyfikatorem programowym)
- Drugi umożliwiający połączenie danych z programu z danymi dotyczącymi rozliczonych produktów leczniczych (na potrzeby tego raportu nazywany identyfikatorem technicznym)

Zbiór danych z SMPT zawierał podstawowe charakterystyki świadczeniobiorców, takie jak płeć, wiek w momencie kwalifikacji do programu, data kwalifikacji i data rozpoczęcia leczenia w ramach programu oraz informacja o wcześniejszym leczeniu i lek stosowany w programie. Ponadto, w otrzymanym zestawie danych znajdowały się informacje na temat punktów kontrolnych, w tym data punktu kontrolnego, rodzaj punktu (kwalifikacja lub monitorowanie), wartość wskaźnika EASI, procentowa redukcja EASI oraz wskaźnik DLQI.

Dane na temat podań leków zawierały informacje o rozliczonym produkcie leczniczym, ilości rozliczonego produktu oraz dacie rozliczenia.

1.2. Ograniczenia

W piśmie Narodowego Funduszu Zdrowia dołączonym do otrzymanych danych wskazano na możliwość zawarcia niepełnych danych w zbiorze ze względu na nieuzupełnienie informacji przez świadczeniodawców. Ponadto wskazano na istnienie ryzyka braku informacji na temat ewentualnego przerwania i następnie wznowienia udziału w programie przez pacjentów.

Dodatkowo, ze względu na zapisy programu lekowego dotyczące wykluczania pacjentów, którzy nie uzyskali określonej odpowiedzi zgodnie z harmonogramem, istnieje ryzyko zawyżenia wyników osiąganym przez uczestników programu poprzez pominięcie próby o osoby, które nie uzyskały adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Podczas analizy otrzymanych danych zidentyfikowano dodatkowo poniższe ograniczenia.

- Braki danych w identyfikatorze technicznym – za wyjątkiem 3 przypadków byli to pacjenci, którzy odbyli jedynie wizytę kwalifikacyjną, z wyznaczonym terminem wizyty kontrolnej po 7 stycznia 2025 roku
- Jeden wiersz (dla pacjenta o identyfikatorze programowym 2319) zawierający wyłącznie identyfikator
- Braki danych dot. wcześniejszego leczenia (około 36% pacjentów)
- Powielone punkty kontrolne u 3.8% pacjentów

1.3. Założenia

Mając na względzie powyższe ograniczenia, na potrzeby tej analizy przyjęto następujące założenia:

- W przypadku powielonych punktów kontrolnych, do analizy włączane były punkty ze statusem „wprowadzony”
- Z powodu braku informacji lub przesłanek do stwierdzenia wznowiania leczenia w programie przez pacjentów, którzy uprzednio je przzerwali, założono że pacjenci bez adnotacji o zakończeniu leczenia kontynuowali je nieprzerwanie

2. IDENTYFIKACJA BADAŃ KLINICZNYCH

Do porównania skuteczności leczenia wybrano 8 badań klinicznych, po jednym dla każdego leku i grupy wiekowej, jeśli dostępne były osobne badania. Identyfikację badań klinicznych rozpoczęto od analizy dokumentów z charakterystyką produktów Europejskiej Agencji Leków¹⁻⁵. W przypadku, gdy dokument powoływał się na więcej niż jedno badanie, wybrano badania dopuszczające leczenie kortykosteroidami i o kryteriach włączenia najbardziej zbliżonych do kryteriów w programie. Gdy tych badań również było więcej, przyjęto dodatkowe kryterium dotyczące liczebności próby.

Tabela 1. Badania kliniczne wybrane do porównania efektywności leczenia

Lek	Badanie	N	Komentarz
Abrocytynib	JADE COMPARE ⁶	837	Największa próba oraz wiek pacjentów w badaniu zgodny z założeniami programu
Baricytynib	BREEZE-AD4 ⁷	463	Dopuszczenie leczenia kortykosteroidami oraz większa liczebność próby niż w BREEZE-AD7
Dupilumab	LIBERTY AD CHRONOS ⁸ (dorośli)	740	Największa próba i dopuszczenie leczenia kortykosteroidami
	LIBERTY AD ADOL ⁹ (młodzież w wieku 12-17 r.ż.)	251	Badanie uwzględniające młodzież
	LIBERTY AD PEDS ¹⁰ (dzieci w wieku 6-11 r.ż.)	367	Badanie uwzględniające dzieci
Tralokinumab	ECZTRA 3 ¹¹ (dorośli)	380	Dopuszczenie leczenia kortykosteroidami
	ECZTRA 6 ¹² (młodzież w wieku 12-17 r.ż.)	289	Badanie uwzględniające młodzież
Upadacytynib	AD UP ¹³ (pacjenci powyżej 12 r.ż.)	901	Dopuszczenie leczenia kortykosteroidami

N – liczba pacjentów w badaniu

Program lekowy nie obejmuje leczenia lebrikizumabem, który na dzień sporządzania niniejszego raportu nie jest refundowany w Polsce. Niemniej jednak, wyniki badań klinicznych wskazują na jego obiecującą skuteczność. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego¹⁶, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lebrikizumabu oceniano w trzech głównych badaniach klinicznych: ADvocate-1, ADvocate-2 (monoterapia) oraz ADhere (leczenie skojarzone z miejscowymi kortykosteroidami – TCS). Były to badania randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W sumie wzięło w nich udział 1062 dorosłych i młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. W badaniach ADvocate-1 i ADvocate-2 odsetek pacjentów otrzymujących lebrikizumab w dawce 250 mg co dwa tygodnie, którzy osiągnęli poprawę w postaci EASI 75, EASI 90 oraz znaczną poprawę wskaźnika jakości życia (DLQI), był istotnie wyższy w porównaniu z placebo po 16 tygodniach terapii. W celu oceny trwałości odpowiedzi terapeutycznej, pacjenci z odpowiedzią kliniczną w 16. tygodniu, którzy nie wymagali leczenia ratunkowego (157 uczestników z ADvocate-1 i 134 z ADvocate-2), zostali ponownie zrandomizowani w sposób zaślepiony do dalszego, 36-tygodniowego leczenia w stosunku 2:2:1.

3. KWALIFIKACJA PACJENTÓW DO PROGRAMU LEKOWEGO

3.1. Kwalifikacja pacjentów do programu

Kryteria włączenia do programu lekowego kluczowe z perspektywy przeprowadzonej analizy zostały przedstawione w

Tabela 2. Obecnie do programu lekowego B.124 włączani są pacjenci

- w wieku:
 - Powyżej 6. miesiąca życia w przypadku leczenia dupilumabem
 - Powyżej 12 r.ż. w przypadku leczenia tralokinumabem i upadacytynibem
 - Powyżej 18 r.ż. w przypadku leczenia abrocytynibem i baricytynibem
- z wartością wskaźnika EASI powyżej 20.

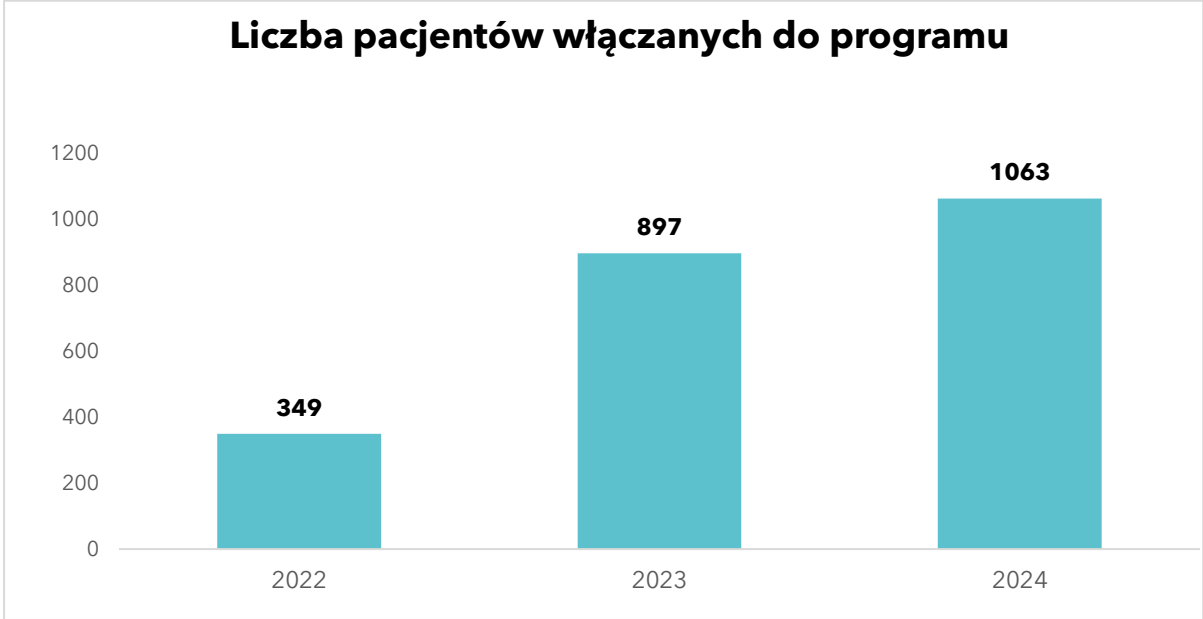
Tabela 2. Wybrane charakterystyki programu na przestrzeni lat

	od 11.2021	od 11.2022	od 11.2023	od 01.2025
Dostępne leki	• Dupilumab	• Dupilumab • Upadacytynib • Baricytynib	• Dupilumab • Upadacytynib • Baricytynib • Tralokinumab • Abrocytynib	• Dupilumab • Upadacytynib • Baricytynib • Tralokinumab • Abrocytynib

	od 11.2021	od 11.2022	od 11.2023	od 01.2025
Wiek pacjentów	≥ 18 lat	≥ 6 lat (dupilumab) ≥ 12 lat (upadacytynib) ≥ 18 lat (baricytynib)	≥ 6 lat (dupilumab) ≥ 12 lat (upadacytynib, tralokinumab) ≥ 18 lat (baricytynib, abrocycynib)	≥ 6 miesięcy (dupilumab) ≥ 12 lat (upadacytynib, tralokinumab) ≥ 18 lat (baricytynib, abrocycynib)
Nasilenie choroby	- EASI ≥ 20 - BSA ≥ 10%	EASI ≥ 20	EASI ≥ 20	EASI ≥ 20
Kryterium przerwania leczenia	Brak odpowiedzi po 16 tygodniach	Brak odpowiedzi po 16 tygodniach (52 tyg. w przypadku pacjentów w wieku 6-11 lat)	Brak odpowiedzi zgodnie z harmonogramem (52 tyg. w przypadku pacjentów w wieku 6-11 lat)	Brak odpowiedzi zgodnie z harmonogramem (52 tyg. w przypadku pacjentów w wieku 6-11 lat)

W latach 2022-2024 obserwowany był trend wzrostowy w zakresie liczby pacjentów włączanych do programu.

Wykres 1. Liczba pacjentów włączanych do programu lekowego w latach 2022-2024



3.2. Charakterystyki początkowe uczestników programu lekowego

Od lutego 2022 roku, kiedy pierwszy pacjent został włączony do programu, do 7 stycznia 2025, 2319 pacjentów zostało objętych programem lekowym B.124. Charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do programu zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyki początkowe pacjentów

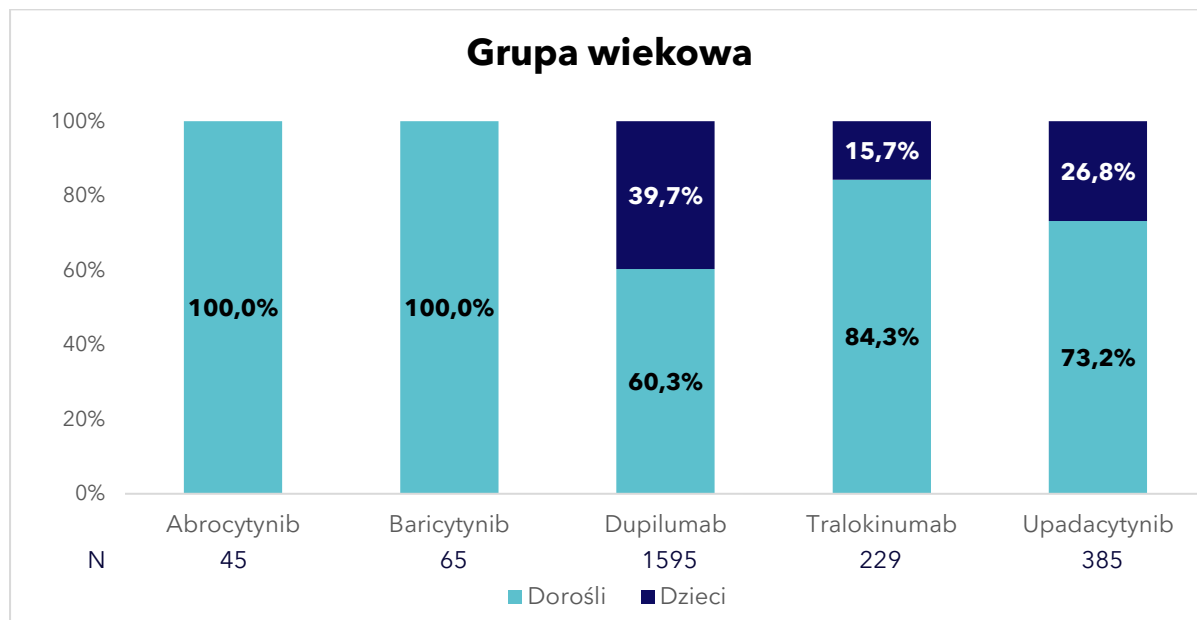
Lek	N	Wiek ^{a, b}	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Dane zagregowane	2319	34.2 (13.1)	52.2%	31.1 (10.8)	20.3 (6.0)
Abrocycynib	45	33.2 (12.9)	57.8%	30.3 (9.9)	20.3 (7.2)
Baricycynib	65	34.8 (11.2)	41.5%	28.6 (8.4)	21.8 (5.9)
Dupilumab	1595	34.4 (13.3)	51.7%	31.8 (10.9)	20.4 (5.9)
Tralokinumab	229	35.3 (13)	53.3%	29.8 (10.8)	20.0 (5.8)
Upadacycynib	385	32.8 (12.9)	55.1%	29.7 (10.3)	20.2 (6.0)

^a – średnia (odchylenie standardowe)

^b – wyłącznie dorośli uczestnicy programu

Podstawowe charakterystyki początkowe uczestników programu były zbliżone pomiędzy lekami. Jedynie w przypadku pacjentów leczonych baricycynibem, przeważały kobiety. Średnia wartość początkowa DLQI wynosiła 20.3, co oznacza, że chorzy odczuwają znaczący wpływ choroby na jakość życia.¹⁴

Do programu lekowego B.124 przeważnie włączano dorosłych. W przypadku leków dopuszczonych do stosowania u dzieci, czyli dupilumabu, tralokinumabu i upadacycynibu, odsetek dzieci wahał się od 15.7% do 39.7% (Wykres 2).

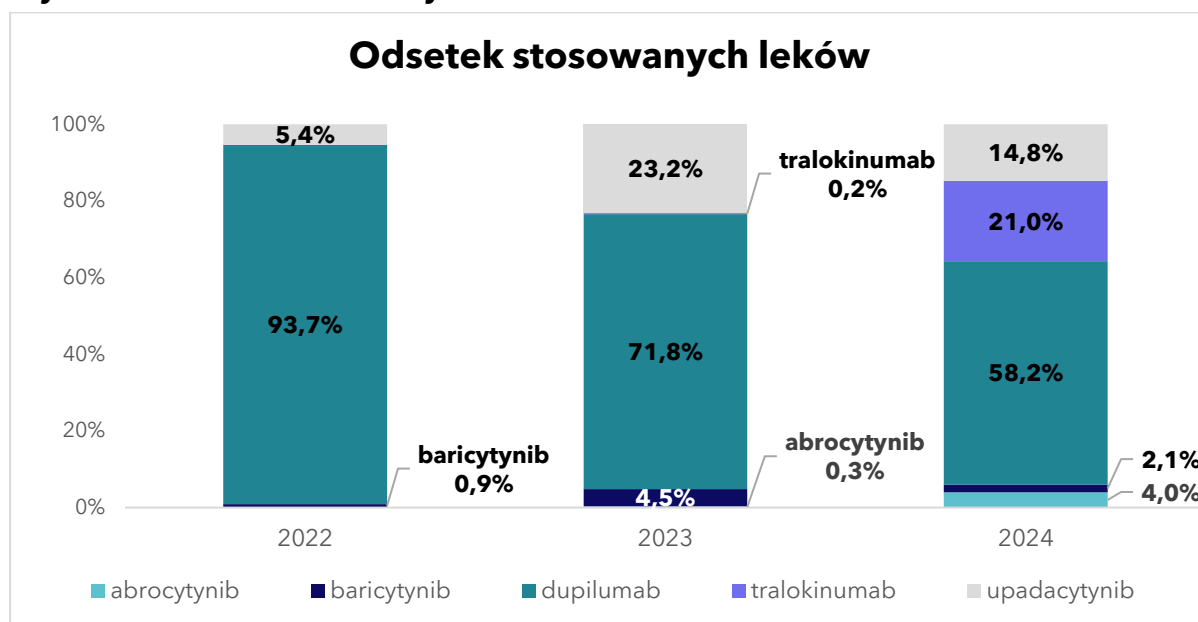
Wykres 2. Procentowy udział dzieci w programie B.124 w podziale na stosowany lek

3.3. Stosowanie leków w kolejnych latach funkcjonowania programu

Dostępność leków w ramach programu leczenia atopowego zapalenia skóry zmieniała się dynamicznie na przestrzeni funkcjonowania programu. W roku 2022 ponad 90% pacjentów

leczonych było dupilumabem. Wraz z ze zmianami w zapisach programu i włączaniem kolejnych leków, znacząca część pacjentów stosowała upadacytynib, a w 2023 roku również tralokinumab.

Wykres 3. Odsetek stosowanych leków w latach 2022-2024



4. PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI LEKÓW

Wszystkie badania kliniczne włączone do analizy zawierały początkowe charakterystyki pacjentów w zakresie wieku, odsetka mężczyzn, EASI i DLQI. EASI75 było uwzględnione jako punkt końcowy we wszystkich badaniach. DLQI 0/1 było jednym z punktów końcowych w dwóch badaniach. Dodatkowo, zmiana w DLQI była raportowana w pięciu badaniach. Jedno badanie (AD UP) nie uwzględniało punktów końcowych związanych z DLQI.

W porównaniu uwzględniono następujące przedziały czasowe:

- 12-16 tydzień
- 28-32 tydzień
- 40-44 tydzień
- 48-52 tydzień
- 52-56 tydzień

Wybór podyktowany był dostępnością danych dla jak największej liczby leków, aby umożliwić porównanie wyników.

4.1. Abrocycytynib

Skuteczność abrocycytynibu w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej JADE COMPARE⁶. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący abrocycytynib otrzymywali lek w dawkach 100 mg lub 200 mg raz dziennie, a czas obserwacji wynosił 16 tygodni. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 i DLQI 0/1 po 12 tygodniach.

Tabela 4. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie abrocytynibem

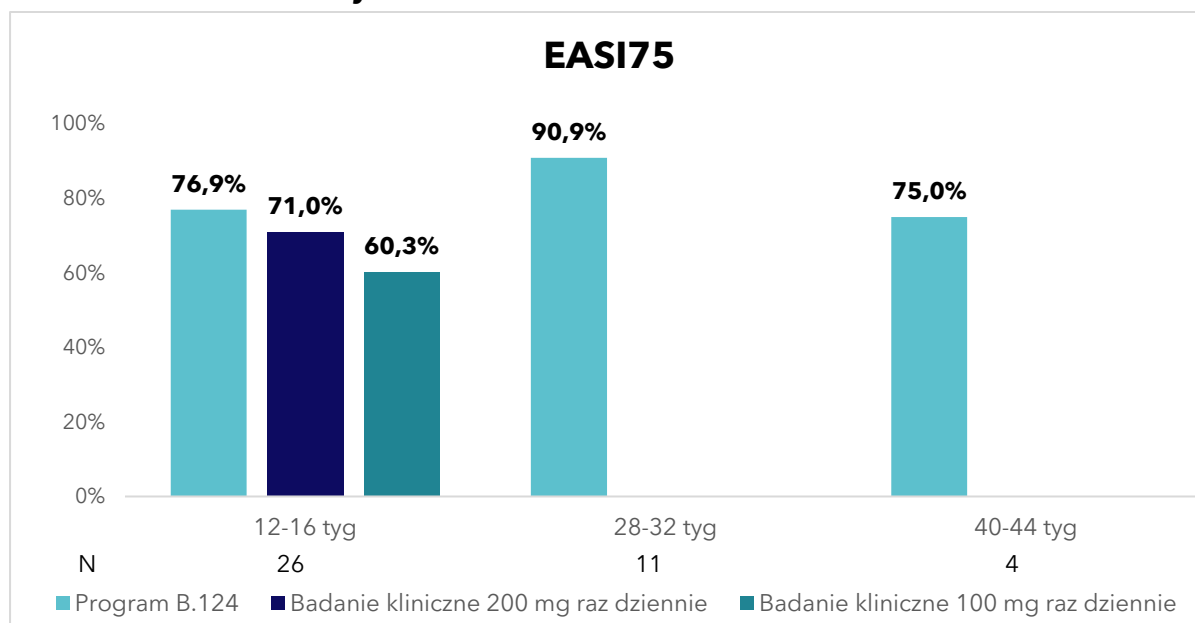
	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	33.2 (12.9)	57.8%	30.3 (9.9)	20.3 (7.2)
JADE COMPARE 100 mg⁶	37.3 (14.8)	50.4%	30.3 (13.5)	15.5 (6.4)
JADE COMPARE 200 mg⁶	38.8 (14.5)	46.0%	32.1 (13.1)	16.3 (6.6)

^a – średnia (odchylenie standardowe)

Pacjenci leczeni abrocytynibem w ramach programu byli młodsi niż uczestnicy badania leczeni tym lekiem, proporcja mężczyzn była wyższa w programie. Średnia wartość początkowa EASI w programie była zbliżona do wartości z badania (w ramieniu JADE COMPARE abrocytynib 200 mg EASI było średnio wyższe o 1.8 punktu w stosunku do programu). Jednocześnie, wartość DLQI w programie była zauważalnie wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.1.1. EASI

W tygodniach 12-16, odpowiedź EASI75 uzyskał większy odsetek uczestników programu lekowego (76.9%), niż uczestników badania (71.0% i 60.3%). Wysoki odsetek odpowiedzi EASI75 u pacjentów leczonych w programie utrzymywał się również w późniejszych przedziałach czasowych.

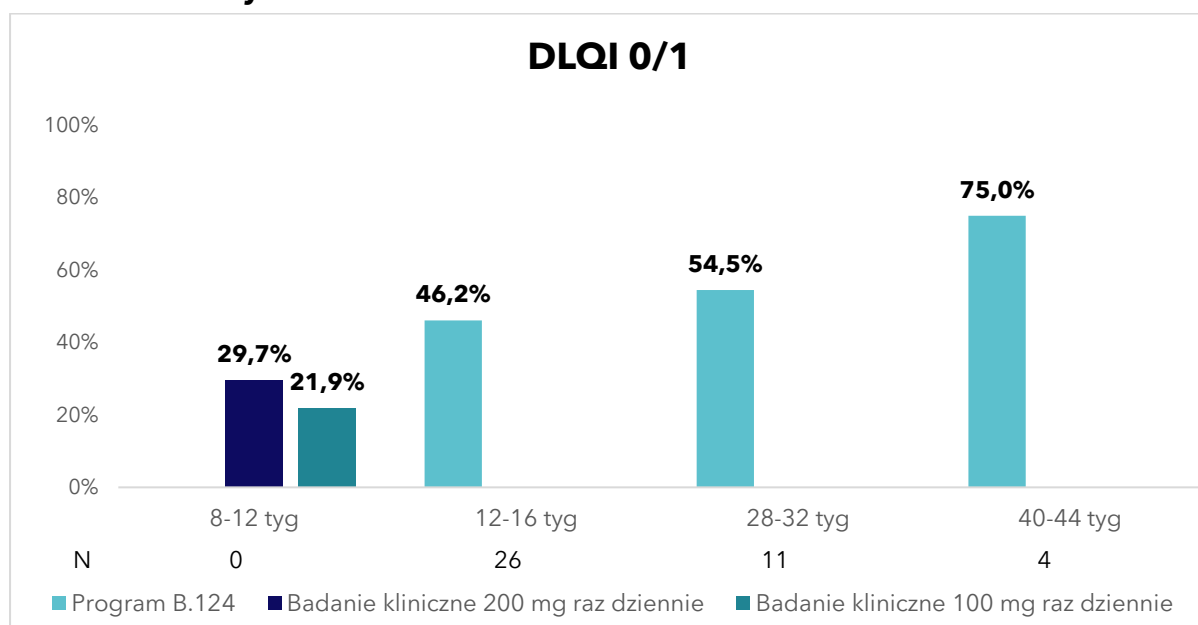
Wykres 4. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych abrocytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym

4.1.2. DLQI

W badaniu JADE COMPARE wynik DLQI 0/1 był dostępny w przedziale czasowym 8-12 tyg.. W przypadku danych z programu lekowego, w tym przedziale czasowym nie odbyła się żadna ocena jakości życia.

W tygodniach 12-16 odsetek pacjentów z wartością DLQI 0 lub 1 wyniósł 46,2%. W kolejnych tygodniach można zaobserwować trend wzrostowy, należy jednak mieć na uwadze niewielką liczebność próby w tygodniach 28-31 i 40-44.

Wykres 5. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych abrocytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym



4.2. Baricytynib

Skuteczność baricytynibu w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej BREEZE-AD4. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący baricytynib otrzymywali lek w dawkach 1 mg, 2 mg lub 4 mg raz dziennie, a czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 i DLQI 0/1.

Tabela 5. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie baricytynibem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	34.8 (11.2)	41.5%	28.6 (8.4)	21.8 (5.9)
BREEZE-AD4 1 mg⁷	38.9 (14.0)	62.0%	34.3 (13.5)	14.3 (8.3)
BREEZE-AD4 2 mg⁷	37.3 (13.6)	72.0%	30.6 (12.4)	13.6 (7.4)
BREEZE-AD4 4 mg⁷	38.7 (13.3)	62.0%	32.7 (13.7)	14.0 (8.1)

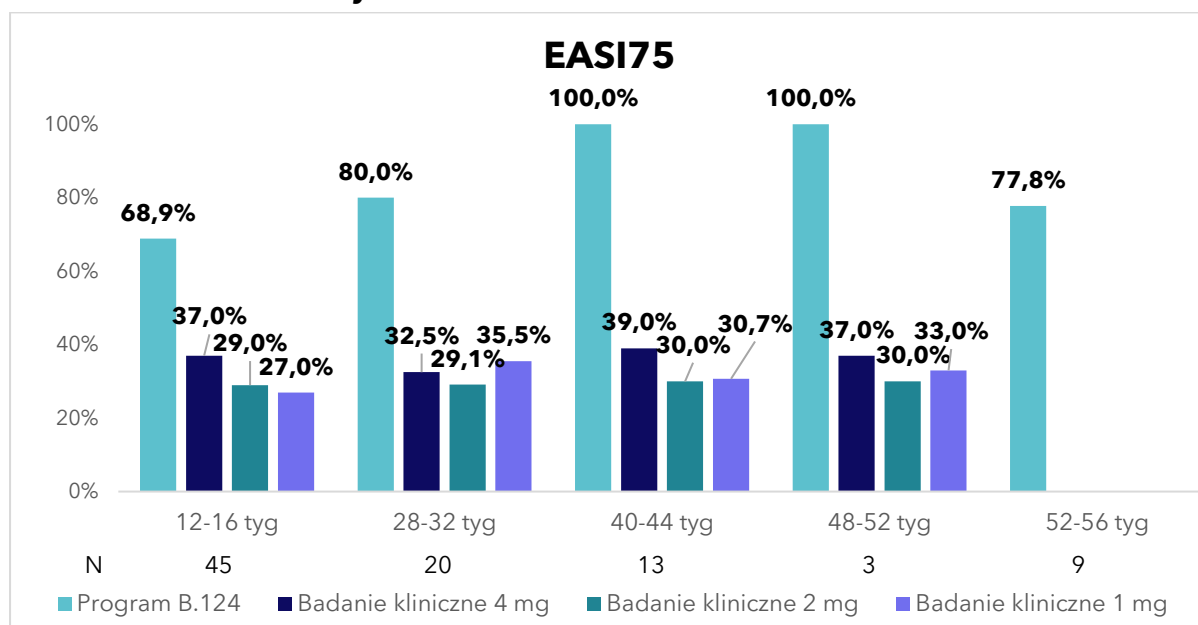
^a – średnia (odchylenie standardowe)

Pacjenci leczeni baricytynibem w ramach programu byli młodsi niż uczestnicy badania leczenia tym lekiem, proporcja mężczyzn była niższa w programie, gdzie przeważały kobiety, przeciwnie niż w badaniu klinicznym. Średnia wartość początkowa EASI w programie wynosiła 28.6 i była niższa niż w badaniu, gdzie wahała się od 30.6 do 34.3, w zależności od ramienia. Jednocześnie, wartość DLQI w programie była zauważalnie wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.2.1. EASI

Odsetek pacjentów uzyskujących EAS75 był zauważalnie wyższy w programie lekowym niż w badaniu, we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych, gdzie dostępne były wyniki dla programu i badania (Wykres 6). Należy jednak mieć na uwadze niewielką liczbę pomiarów z programu, szczególnie dla przedziałów po 40. tygodniu.

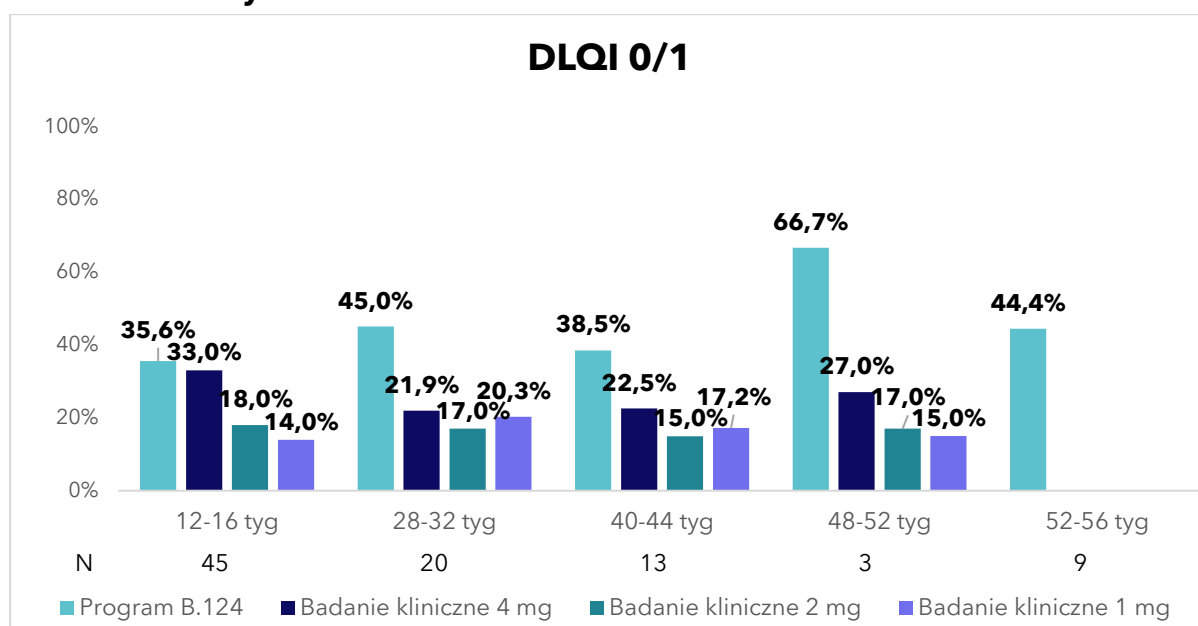
Wykres 6. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych baricytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym



4.2.2. DLQI

Podobnie jak w przypadku EASI75, odsetek pacjentów uzyskujących DLQI 0/1 był wyższy w programie lekowym niż w badaniu. Ponadto, w programie można zauważyć stosunkowo niewielkie wahania tego odsetka, za wyjątkiem przedziału czasowego 48-52 tyg. co jednak może być związane z niewielką liczbą danych (Wykres 7).

Wykres 7. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych baricytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym



4.3. Dupilumab

4.3.1. Dorośli

Skuteczność dupilumabu wśród osób dorosłych w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej LIBERTY AD CHRONOS. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący dupilumab otrzymywali lek w dawkach 300 mg co dwa tygodnie lub 300 mg raz w tygodniu, a czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 oraz zmiana wskaźnika DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 6. Charakterystyki dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie dupilumabem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	34.4 (13.3)	51.8%	32.1 (11.4)	20.6 (5.9)
LIBERTY AD CHRONOS	40.5	58.0%	30.9	13.5
300 mg co 2 tyg.⁸	(28.0-49.0)*		(22.3-41.6)*	(8.0-20.0)*
LIBERTY AD CHRONOS	34.0	60.0%	29.0	14.0
300 mg raz w tyg.⁸	(26.0-45.0)*		(21.6-40.7)*	(8.0-20.0)*

^a – średnia (odchylenie standardowe)

* - mediana (zakres)

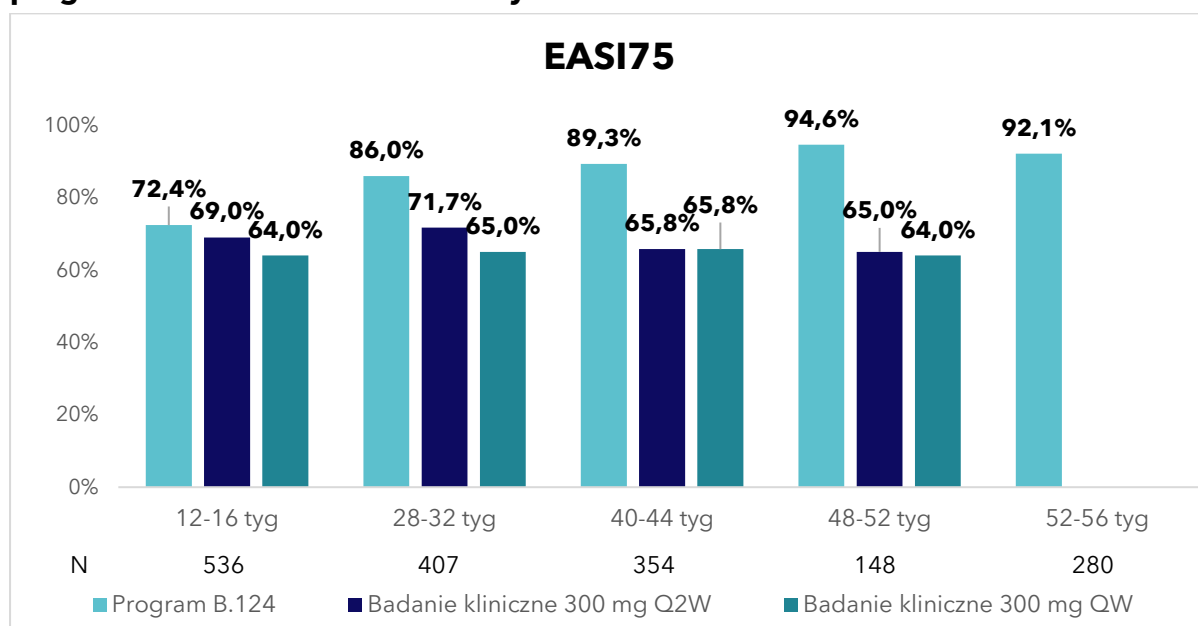
Proporcja mężczyzn leczonych dupilumabem była niższa w programie niż w badaniu klinicznym. Średnia wartość początkowa EASI w programie wynosiła 32.1 i była wyższa niż

w badaniu. Wartość DLQI w programie była zauważalnie wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.3.1.1. EASI

Procent pacjentów uzyskujących odpowiedź EASI75 w programie był wyższy niż w badaniu klinicznym, w każdym punkcie czasowym, w którym dokonano porównania i osiągnął wartość 94,6% w okresie 48-52 tyg. leczenia dupilumabem.

Wykres 8. Odpowiedź EASI75 u dorosłych pacjentów leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym

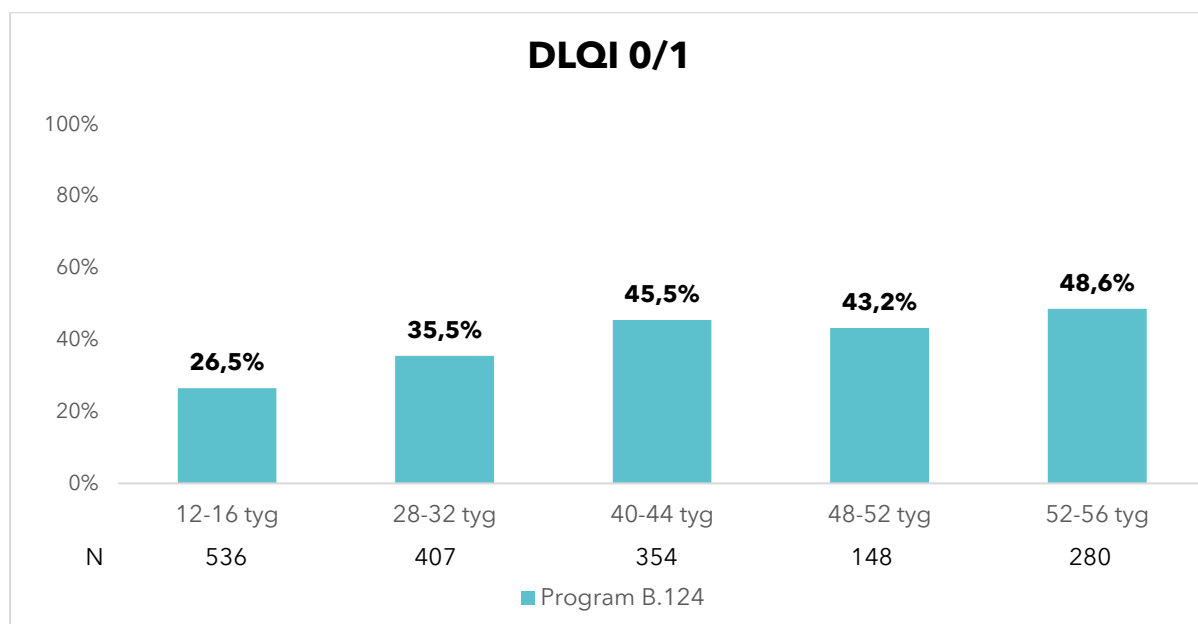


4.3.1.2. DLQI

W badaniu LIBERTY AD CHRONOS nie raportowano odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe.

Obserwowany jest trend wzrostowy w zakresie DLQI 0/1 wśród pacjentów leczonych dupilumabem, z najwyższym odsetkiem raportowanym w okresie 52-56 tyg. wynoszącym 48,6%.

Wykres 9. DLQI 0/1 u dorosłych pacjentów leczonych dupilumabem w programie B.124



4.3.2. Młodzież (12-17 r.ż.)

Skuteczność dupilumabu wśród młodzieży w wieku 12-17 lat w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej LIBERTY AD ADOL. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący dupilumab otrzymywali lek w dawkach 300 mg co 4 tygodnie lub 200 mg/ 300 mg co 2 tygodnie, a czas obserwacji wynosił 16 tygodni. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 oraz zmiana wskaźnika CDLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentów w wieku 12-17 rozpoczynających leczenie dupilumabem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	14.4 (1.7)	55.5%	31.0 (10.7)	19.2 (5.9)
LIBERTY AD ADOL 300 mg co 4 tyg.⁹	14.4 (1.6)	61.9%	35.8 (14.8)	14.8 (7.4)
LIBERTY AD ADOL 200 mg / 300 mg co 2 tyg.⁹	14.5 (1.7)	52.4%	35.3 (13.8)	13.0 (6.2)

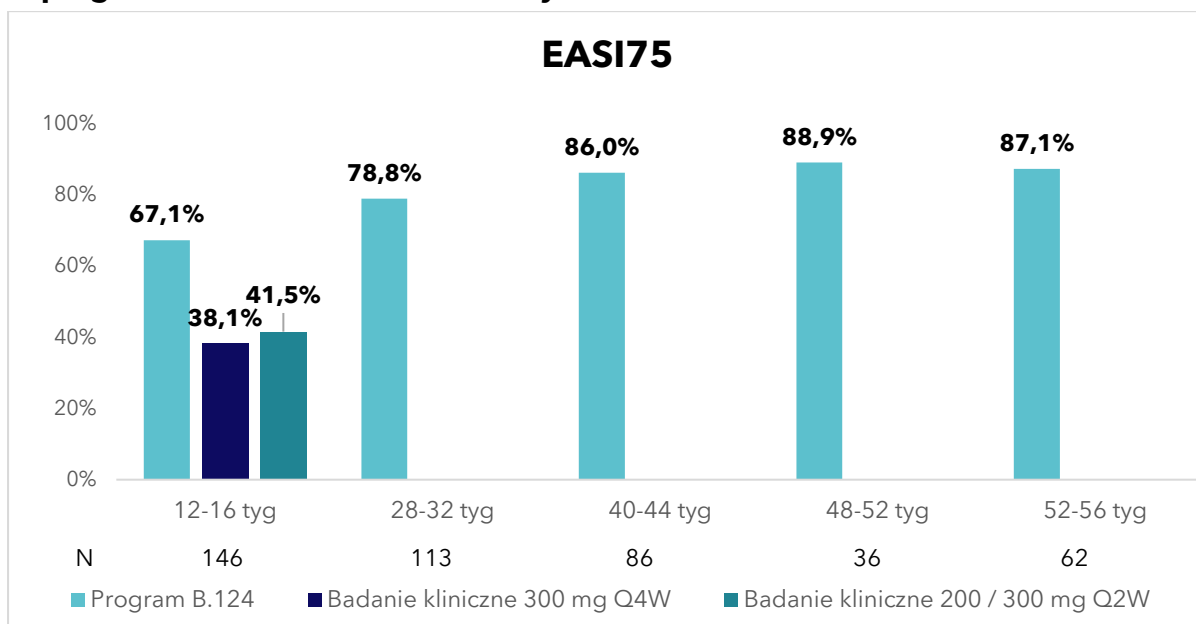
^a – średnia (odchylenie standardowe)

Wiek i odsetek mężczyzn leczonych dupilumabem w programie lekowym i badaniu były zbliżone. Pacjenci w programie lekowym charakteryzowali się niższym EASI przy rozpoczęciu leczenia. Jednocześnie, wartość DLQI w programie była zauważalnie wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.3.2.1. EASI

W 12-16 tygodniu leczenia, 67.1% pacjentów w programie lekowym uzyskała odpowiedź EASI75, co stanowiło zauważalnie wyższy odsetek niż w badaniu klinicznym (38.1% i 41.5%). W kolejnych tygodniach leczenia w programie odsetek ten osiągał nawet 88.9% (w tygodniach 48-52).

Wykres 10. Odpowiedź EASI75 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym

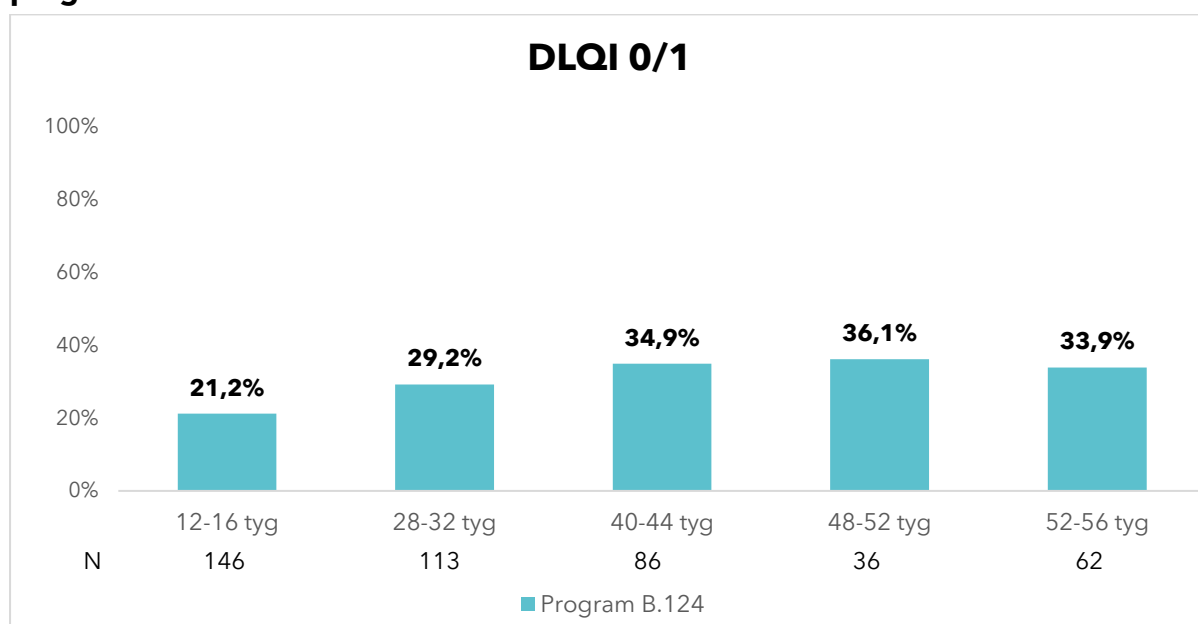


4.3.2.2. DLQI

W badaniu LIBERTY AD ADOL nie raportowano odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe. W 12-16 tyg.

leczenia, odsetek DLQI 0/1 wynosił 21.2%, a w następnych rozważanych przedziałach czasowych osiągał do 36.1%.

Wykres 11. DLQI 0/1 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych dupilumabem w programie B.124



4.3.3. Dzieci (poniżej 12 r.ż.)

Skuteczność dupilumabu wśród dzieci poniżej 12 r.ż. w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej LIBERTY AD PEDS. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący dupilumab otrzymywali lek w dawkach 300 mg co 4 tygodnie lub 100 mg / 200 mg co 2 tygodnie, a czas obserwacji wynosił 16 tygodni. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 oraz zmiana wskaźnika CDLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów poniżej 12 r.ż. rozpoczynających leczenie dupilumabem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	8.5 (1.7)	48.5%	31.5 (10.0)	20.8 (6.1)
LIBERTY AD PEDS 300 mg co 4 tyg.¹⁰	8.5 (1.7)	53.3%	37.3 (10.9)	14.5 (6.8)
LIBERTY AD PEDS 100 mg / 200 mg co 2 tyg.¹⁰	8.3 (1.8)	49.6%	39.0 (12.0)	14.6 (7.4)

^a – średnia (odchylenie standardowe)

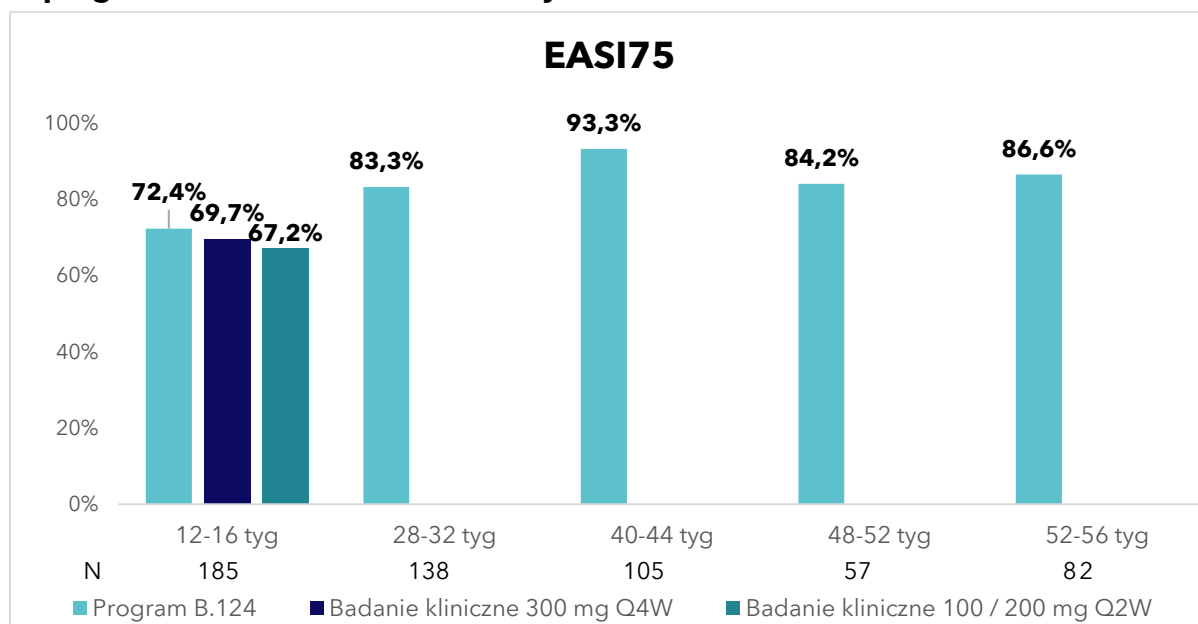
Wiek i odsetek mężczyzn leczonych dupilumabem w programie lekowym i badaniu LIBERTY AD PEDS były zbliżone. Pacjenci w programie lekowym charakteryzowali się niższym EASI przy rozpoczęciu leczenia. Jednocześnie, wartość DLQI w programie była zauważalnie

wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.3.3.1. EASI

W tygodniach 12-16, odsetek pacjentów z odpowiedzią EASI75 był zbliżony do odsetków z badania klinicznego. Wysoki poziom utrzymywał się także w późniejszych okresach i wynosił do 93.3%.

Wykres 12. Odpowiedź EASI75 u pacjentów poniżej 12 r.ż. leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym

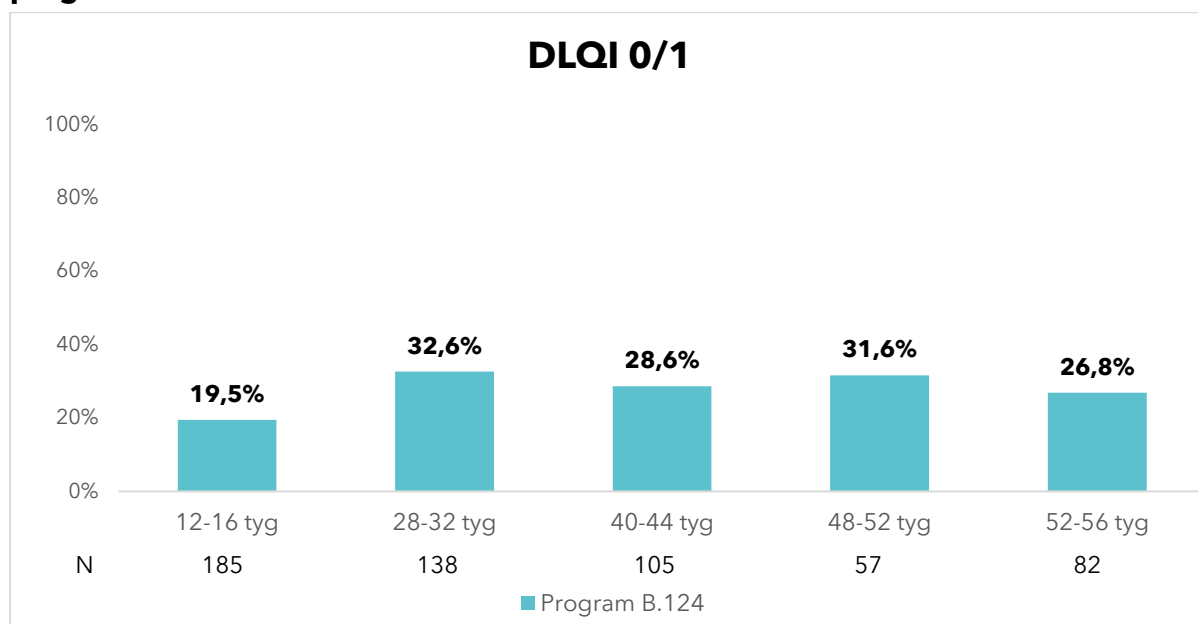


4.3.3.2. DLQI

W badaniu LIBERTY AD PEDS nie raportowano odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe.

Najwyższy odsetek pacjentów z DLQI 0 lub 1 odnotowano w okresie 28-32 tyg. i wynosił on 32.6% (Wykres 13).

Wykres 13. DLQI 0/1 u pacjentów poniżej 12 r.ż. leczonych dupilumabem w programie B.124



4.4. Tralokinumab

4.4.1. Dorośli

Skuteczność tralokinumabu wśród osób dorosłych w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej ECZTRA 3. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący tralokinumab otrzymywali lek w dawce 300 mg co 2 tygodnie, a czas obserwacji wynosił 32 tygodnie, gdzie po 16 tygodniach następowała ponowna randomizacja. Ze względu na ponowną randomizację, jedynie wyniki do 16. tygodnia zostały wykorzystane do porównania skuteczności leczenia w badaniu oraz w programie. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 oraz zmiana wskaźnika DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 9. Charakterystyki dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie tralokinumabem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	35.3 (13.0)	53.9%	29.6 (10.9)	20.3 (5.8)
ECZTRA 3	37.0	49.4%	24.7	18.0
300 mg co 2 tyg.¹¹	(28.0-52.0)*		(18.4-35.9)*	(12.0-23.0)*

^a – średnia (odchylenie standardowe)

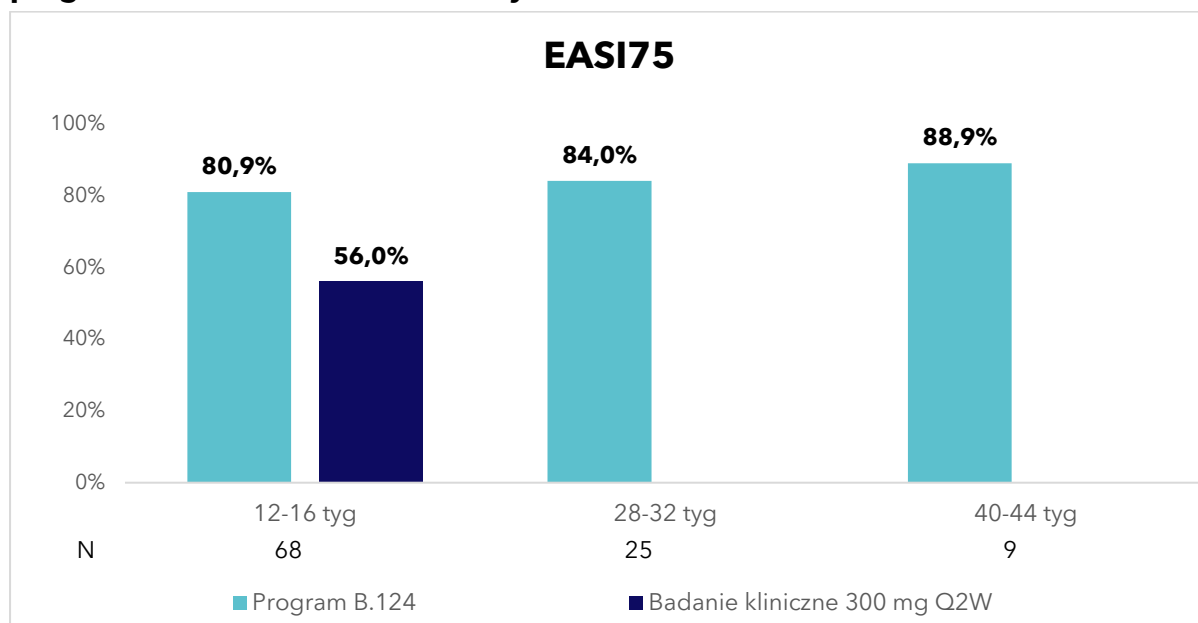
* - mediana (Q1 - Q3)

Wiek oraz odsetek mężczyzn leczonych tralokinumabem w ramach programu lekowego i badania klinicznego były zbliżone. Początkowe średnie wartości EASI i DLQI były wyższe w programie.

4.4.1.1. EASI

W porównaniu z badaniem klinicznym, wyższy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź EASI75 w tygodniach 12-16 (80.9% vs 56.0%). Odsetek ten utrzymywał się na poziomie powyżej 80% również w okresach 28-32 tyg. i 40-44 tyg..

Wykres 14. Odpowiedź EASI75 u dorosłych pacjentów leczonych tralokinumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym

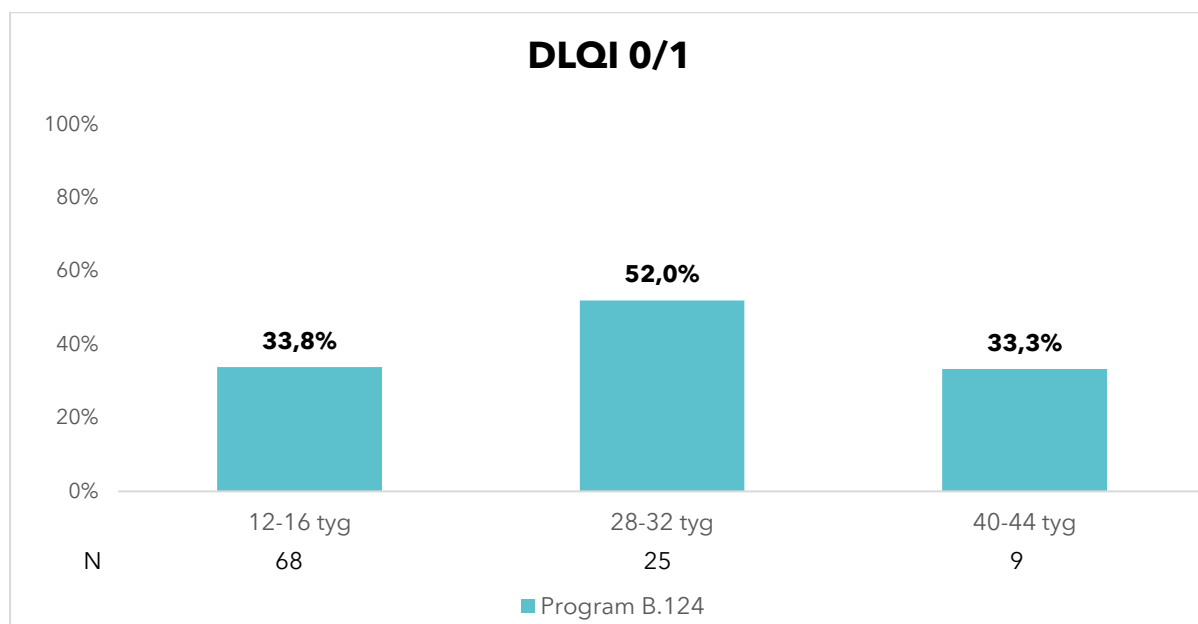


4.4.1.2. DLQI

W badaniu ECZTRA 3 nie raportowano odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe.

Odsetek pacjentów leczonych tralokinumabem, którzy uzyskali poziom DLQI równy 0 lub 1 wahał się od 33.3% do 52.0%.

Wykres 15. DLQI 0/1 u dorosłych pacjentów leczonych tralokinumabem w programie B.124



4.4.2. Młodzież (12-17 r.ż.)

Skuteczność tralokinumabu wśród młodzieży w wieku 12-17 lat w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej ECZTRA 6. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący tralokinumab otrzymywali lek w dawkach 300 mg lub 150 mg co 2 tygodnie. Czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, gdzie po 16 tygodniach następowała ponowna randomizacja pacjentów z adekwatną odpowiedzią lub przeniesienie na tralokinumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie. Ze względu na ponowną randomizację, jedynie wyniki do 16. tygodnia zostały wykorzystane do porównania skuteczności leczenia w badaniu oraz w programie. Do raportowanych punktów końcowych należały EASI75 oraz zmiana wskaźnika DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 10. Charakterystyki pacjentów w wieku 12-17 rozpoczynających leczenie tralokinumabem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	15.1 (1.9)	50.0%	30.6 (10.2)	18.4 (5.9)
ECZTRA 6	15.0	48.5%	28.0	13.0
300 mg co 2 tyg.¹²	(13.0-16.0)*		(21.1-37.8)*	(6.0-19.0)*
ECZTRA 6	15.0	52.0%	28.9	13.0
150 mg co 2 tyg.¹²	(13.0-16.0)*		(21.4-39.4)*	(8.0-18.0)*

^a – średnia (odchylenie standardowe)

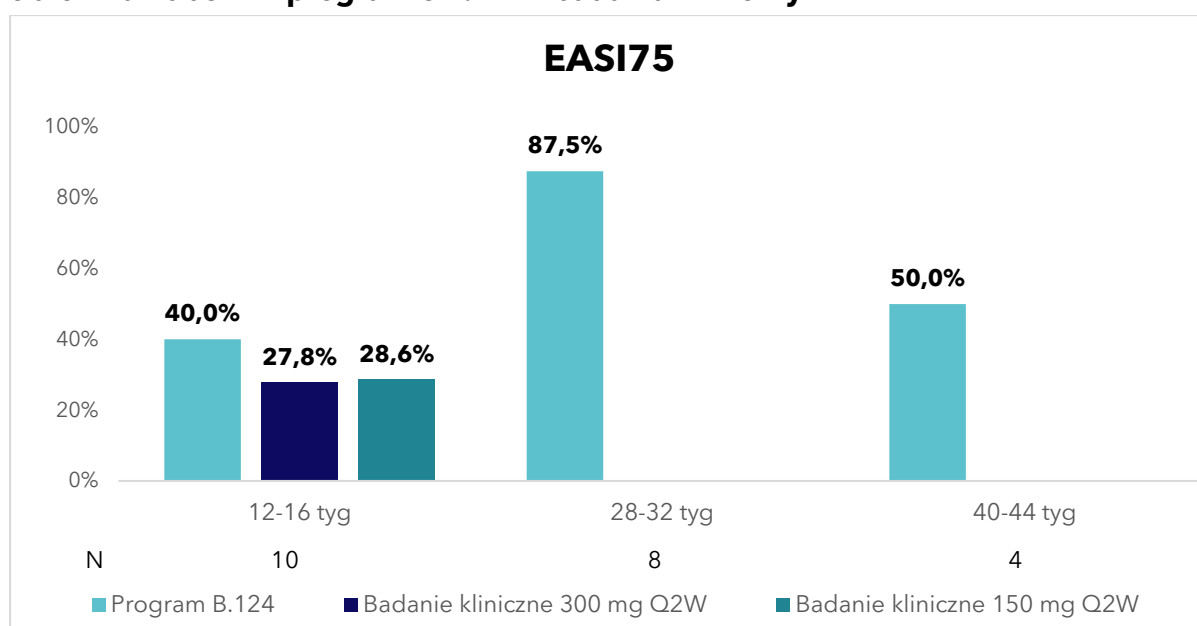
* - mediana (Q1 – Q3)

Charakterystyki początkowe w zakresie wieku, odsetka mężczyzn i poziomu EASI w momencie rozpoczynania leczenia tralokinumabem były zbliżone w programie lekowym jak i badaniu. Różnicę można zaobserwować w DLQI, gdzie w wartość w programie jest wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.4.2.1. EASI

W tygodniach 12-16, odpowiedź EASI75 uzyskało 40% uczestników programu, co jest zauważalnie wyższą wartością niż w przypadku badania klinicznego (27.8% oraz 28.6%). Należy zwrócić jednak uwagę na małą wielkość próby, która ogranicza wiarygodność wyciąganych wniosków.

Wykres 16. Odpowiedź EASI75 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych tralokinumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym

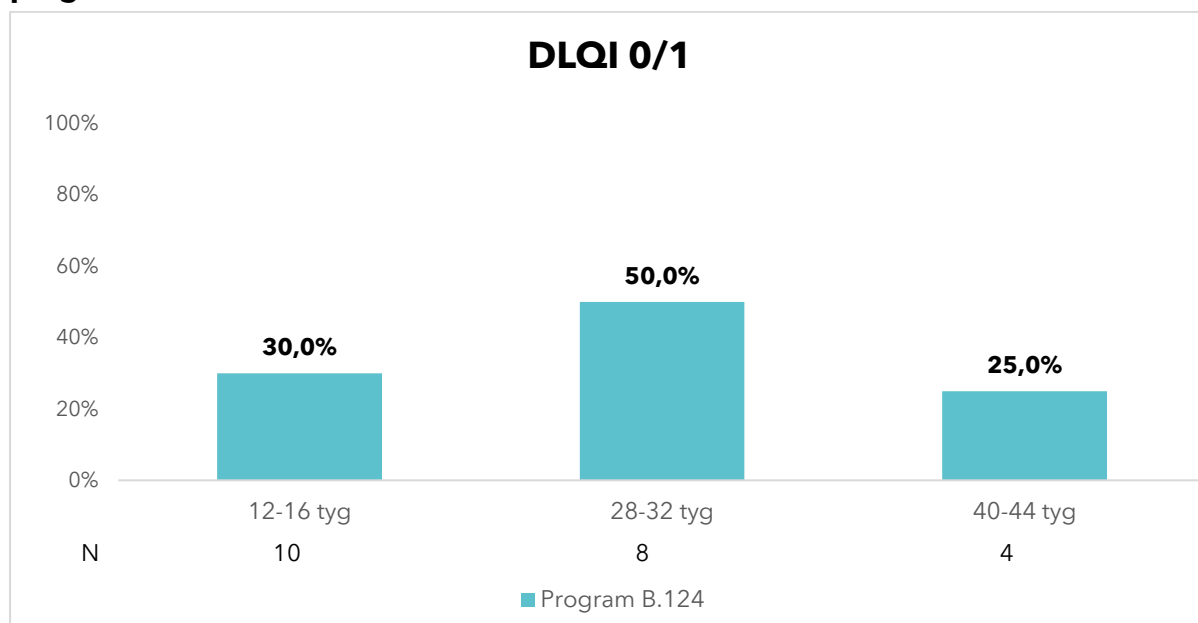


4.4.2.2. DLQI

W badaniu ECZTRA 6 nie raportowano odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe.

Odsetek pacjentów w wieku 12-17 leczonych tralokinumabem, którzy uzyskali poziom DLQI równy 0 lub 1 wahał się od 25% do 50%.

Wykres 17. DLQI 0/1 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych tralokinumabem w programie B.124



4.5. Upadacytynib

Skuteczność upadacytynibu w programie lekowym B.124 została porównana z wynikami wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy trzeciej AD UP. W badaniu klinicznym pacjenci otrzymujący upadacytynib otrzymywali lek w dawkach 30 mg lub 15 mg raz dziennie, a czas obserwacji wynosił 16 tygodni, po których następowała ponowna randomizacja z czasem obserwacji do 260 tygodni. Dostępne są wyniki po 52 tygodniach. Ze względu na ponowną randomizację, jedynie wyniki do 16. tygodnia zostały wykorzystane do porównania skuteczności leczenia w badaniu oraz w programie. Do raportowanych punktów końcowych należał wskaźnik EASI75. Nie raportowano danych na temat zmian DLQI.

W badaniu AD UP brali udział zarówno dorośli, jak i dzieci powyżej 12 r.ż., co jest zgodne z kryteriami włączania pacjentów do programu od momentu wprowadzenia upadacytynibu. Z tego względu analiza wyników dla upadacytynibu jest zbiorcza i obejmuje obie grupy wiekowe, czyli osoby dorosłe i dzieci.

Tabela 11. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie upadacytynibem

	Wiek ^a	% Mężczyzn	EASI ^a	DLQI ^a
Program lekowy	27.9 (13.7)	55.1%	29.7 (10.3)	20.2 (6.0)
AD UP 30 mg¹³	35.5 (12-72)*	64%	29.7 (11.8)	17.1 (7.0)
AD UP 15 mg¹³	32.5 (13-74)*	60%	29.2 (11.8)	16.4 (7.2)

^a – średnia (odchylenie standardowe)

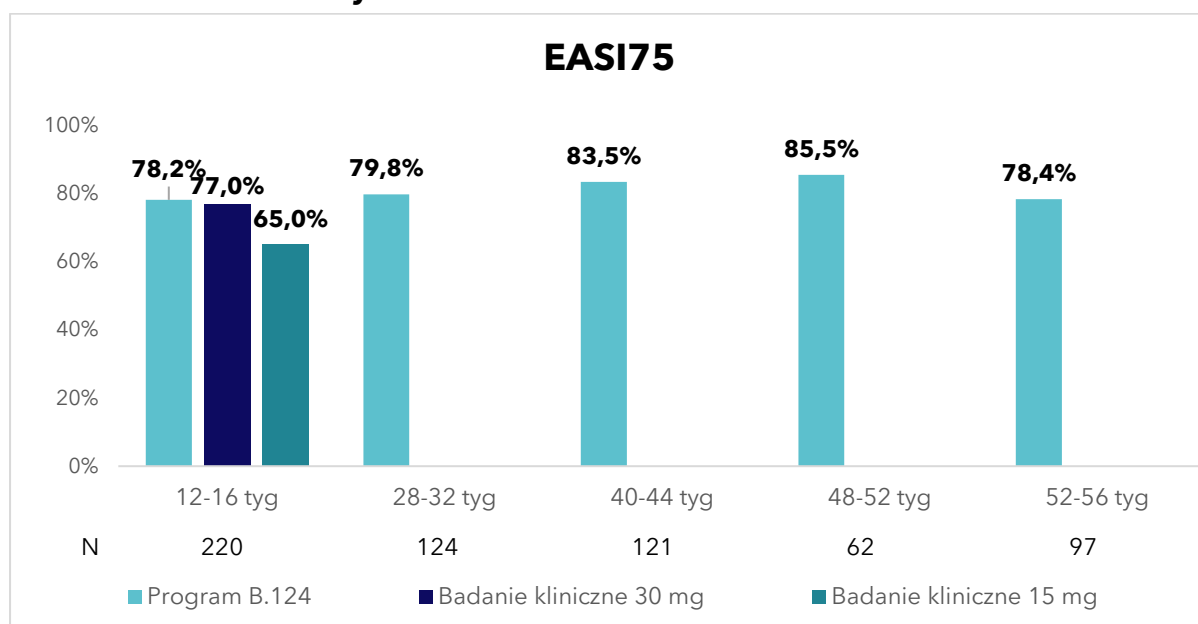
* - średnia (zakres)

Pacjenci leczeni upadacytynibem w ramach programu byli młodszy niż uczestnicy badania leczenia tym lekiem, proporcja mężczyzn była niższa w programie. Średnia wartość początkowa EASI w programie i badaniu była zbliżona. Jednocześnie, wartość DLQI w programie była wyższa niż w badaniu. Wskazuje to na gorszą ocenę jakości życia uczestników programu w stosunku do uczestników badania klinicznego.

4.5.1. EASI

W tygodniach 12-16, odsetek pacjentów z odpowiedzią EASI75 był zbliżony do odsetka z ramienia 30 mg badania klinicznego. Wysoki poziom utrzymywał się także w późniejszych okresach i wynosił do 85.5%.

Wykres 18. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych upadacytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym

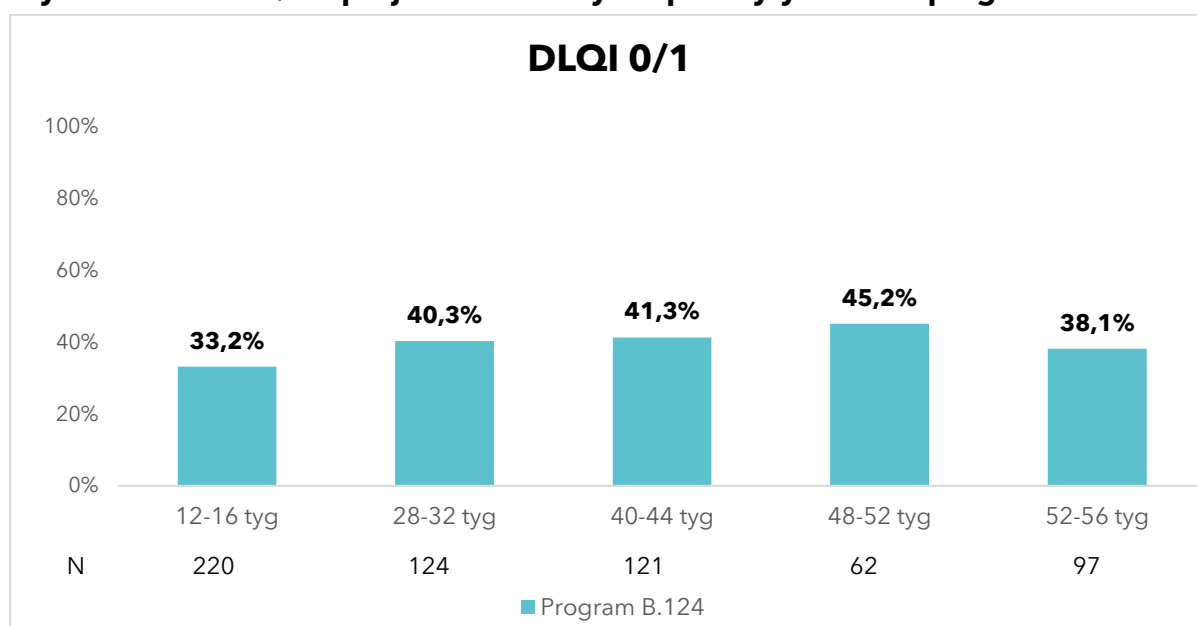


4.5.2. DLQI

W badaniu AD UP nie wyników związanych z DLQI, stąd porównanie danych z programu do wyników badania nie było możliwe.

Między 12 i 16 tygodniem leczenia, 33.2% pacjentów osiągnęło DLQI równe 0 lub 1. W późniejszych przedziałach czasowych ten odsetek wynosił do 45.2%

Wykres 19. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych upadacytynibem w programie B.124

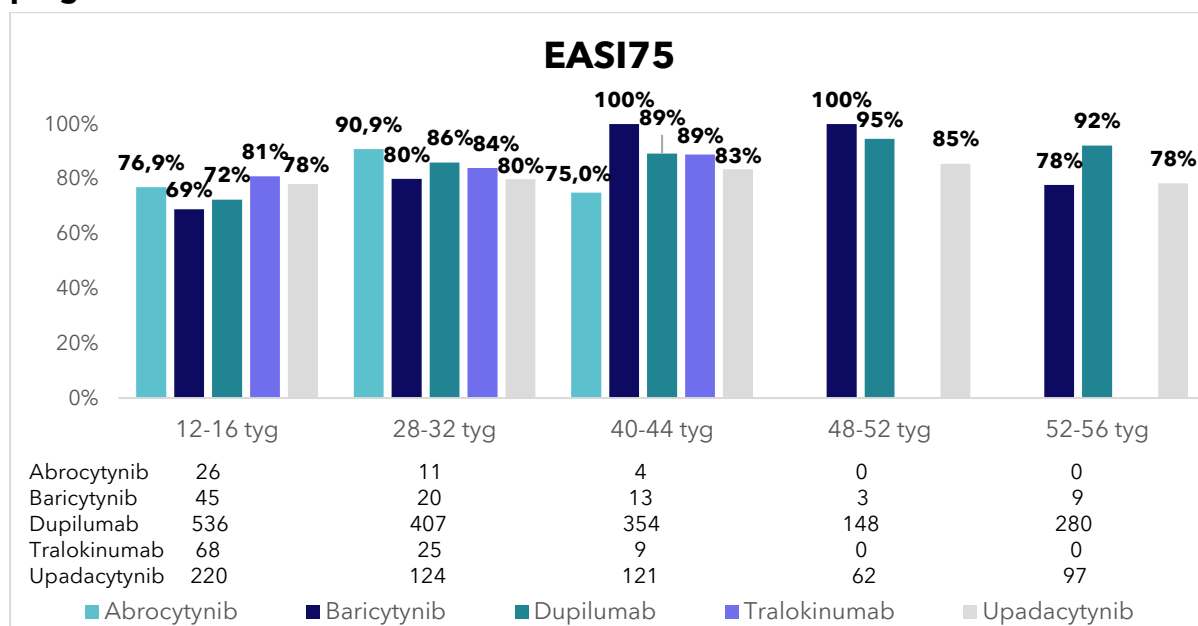


4.6. Zestawienie skuteczności wszystkich leków w programie lekowym B.124

Porównanie efektywności leków w programie w tygodniach 48-52 oraz 52-56 nie uwzględnia abrocytynibu i tralokinumabu z powodu braku obserwacji dla tych leków we wskazanych okresach. Ponadto, niewielka próba dla tych leków jak i baricytynibu w poszczególnych przedziałach czasowych niesie ryzyko obciążenia analizy.

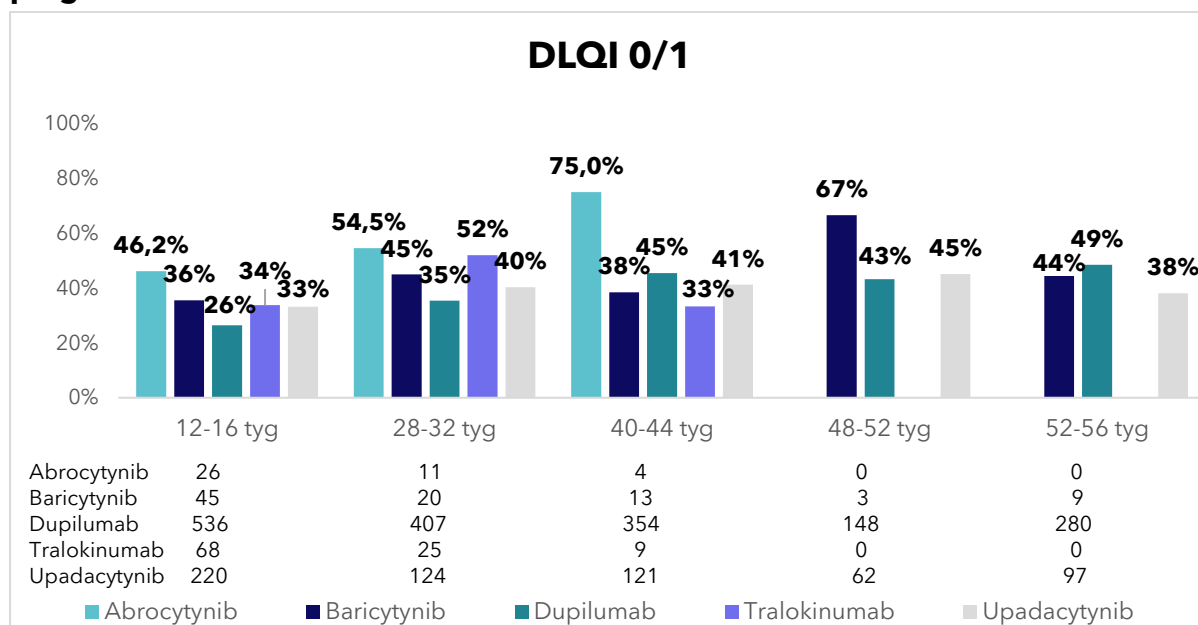
Analiza danych pochodzących z programu lekowego wskazuje na zbliżoną skuteczność włączonych leków w zakresie odpowiedzi EASI75. W tygodniach 12-16, odsetek pacjentów uzyskujących EASI75 wahał się od 69% (baricytynib) do 81% (tralokinumab). W okresie 48-52 tyg. odsetek ten wynosił od 85% (upadacytynib) do 100% (baricytynib), jednak należy zachować ostrożność przy interpretacji tego wyniku, ze względu na bardzo niską liczebność próby dla baricytynibu w tym okresie (3 osoby).

Wykres 20. Porównanie odpowiedzi EASI75 pomiędzy lekami dostępnymi w ramach programu B.124



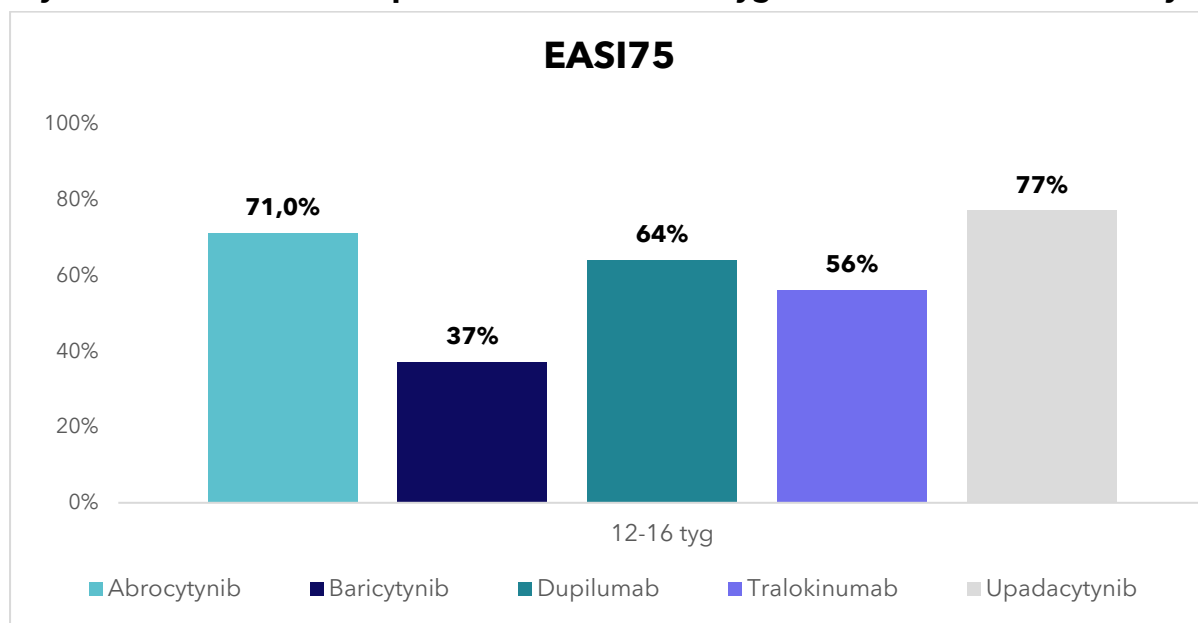
W zakresie odsetka pacjentów uzyskujących DLQI 0 lub 1 w ramach programu lekowego B.124, abrocycynib wykazuje najwyższą skuteczność we wszystkich okresach, w których jego skuteczność jest raportowana. Niemniej, ze względu na niewielką próbę dla tego leku, wynik ten może być obciążony błędem.

Wykres 21. Porównanie odsetków DLQI 0/1 pomiędzy lekami dostępnymi w ramach programu B.124



W przypadku porównania skuteczności leków w 16. tygodniu leczenia w ramach badań klinicznych, najwyższą skuteczność wykazują abrocycynib oraz upadacycynib. Najniższą skutecznością w badaniach klinicznych wykazuje baricycynib. Należy natomiast zauważyć, że w programie lekowym baricycynib nie odznacza się niższą skutecznością.

Wykres 22. Porównanie odpowiedzi EASI75 w 16. tygodniu, w badaniach klinicznych



5. PORÓWNANIE BEZPIECZEŃSTWA TERAPII

Analiza otrzymanej bazy danych programu lekowego uwzględniała informacje dotyczące zakończenia terapii oraz przyczyn dyskontynuacji leczenia.

Najczęstszym powodem przerwania terapii był brak osiągnięcia satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Leczenie przerywano również w związku z wystąpieniem działań niepożądanych – w 36 przypadkach (co stanowi 11% wszystkich dyskontynuacji) uznano je za przeciwwskazanie do dalszego stosowania danej substancji czynnej.

Ponadto u 14 pacjentów odnotowano nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z jej składników pomocniczych, natomiast u 7 chorych wystąpiła toksyczność związana z leczeniem. W jednym przypadku przerwanie terapii było związane z aktywnym zakażeniem pasożytniczym lub infekcją, którą lekarz prowadzący uznał za przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia.

Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę pacjentów objętych programem, dostępne dane wskazują, że leki stosowane w jego ramach cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ze względu na ograniczenia dostępnych danych, nie było możliwe dokonanie porównania bezpieczeństwa poszczególnych leków między sobą ani względem wyników badań klinicznych.

Tabela 12. Przyczyny zakończenia leczenia w ramach programu

Przyczyna zakończenia	N	%
Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie	89	26%
Inna przyczyna	76	22%

Przyczyna zakończenia	N	%
Rezygnacja pacjenta	43	13%
Nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika EASI	38	11%
Wystąpienie działań niepożądanych, które są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną	36	11%
Wystąpienie chorób lub stanów, które uniemożliwiają prowadzenie leczenia	21	6%
Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą	14	4%
Ciąża lub karmienie piersią	9	3%
Toksyczność leczenia	7	2%
Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich	4	1%
Pogorszenie jakości życia	2	1%
Aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii	1	0%
Niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich	1	0%

6. PORÓWNANIE KOSZTÓW TERAPII

Koszty terapii zostały wyznaczone w oparciu o wysokości limitu finansowania dla leków przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 dotyczącego wykazu leków refundowanych¹⁵ oraz na podstawie przetargów organizowanych przez szpitale na dostawę leków.

Ze względu na fakt, że leki są podawane doustnie (abrocytynib, baricytynib, upadacytynib) lub podskórnie (dupilumab, tralokinumab), założono brak kosztów podania leków. W przypadku dzieci założono, że lek będzie podawany przez ich opiekuna. Nie uwzględniono kosztów monitorowania terapii.

W Tabeli 13 przedstawiono dawkowanie oraz koszt leku za mg, natomiast w Tabeli 14 oraz Tabeli 15 przedstawiono 16- oraz 52- tygodniowe koszty terapii rozpatrywane kolejno z perspektywy komunikatów Ministerstwa Zdrowia oraz przetargów organizowanych przez szpitale na dostawę leków.

Tabela 13. Dawkowanie oraz koszt za mg dawki leku w oparciu o limit finansowania

Substancja	Dawkowanie ^{1,2,3,4,5}	Koszt za mg
Abrocytynib	100 mg/dobę – zalecana początkowa dawka u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka: - żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, - ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego - nowotworu złośliwego 200 mg/dobę – zalecana początkowa dawka może być odpowiednia dla pacjentów nie będących w grupie podwyższonego ryzyka wymienionej powyżej - Jeśli dawka 100 mg/dobę jest nieskuteczna, może być ona zwiększona do 200 mg/dobę. - W przypadku złagodzenia choroby, dawka może być zmniejszona do 100 mg/dobę. Jeśli złagodzenie objawów nie utrzymuje się po zmniejszeniu dawki można rozważyć ponowne jej zwiększenie do 200 mg/dobę.	Wartość limitu finansowania: 100 mg: 1,53 zł 200 mg: 1,00 zł Przetargi szpitalne: 100 mg: 0,69 zł 200 mg: 0,45 zł
Baricytynib	4 mg/dobę – zalecana początkowa dawka 2 mg/dobę – zalecana początkowa dawka u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka: - żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, - ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego - nowotworu złośliwego - pacjentów ≥ 65 roku życia - przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie - Jeśli dawka 2 mg/dobę jest nieskuteczna, może być ona zwiększona do 4 mg/dobę. - W przypadku złagodzenia choroby, dawka może być zmniejszona do 2 mg/dobę. Jeśli złagodzenie objawów nie utrzymuje się po zmniejszeniu dawki można rozważyć ponowne jej zwiększenie do 4 mg/dobę	Wartość limitu finansowania: 2 mg: 61,08 zł 4 mg: 30,54 zł Przetargi szpitalne: 2 mg: 37,86 zł 4 mg: 18,93 zł
Dupilumab	- Dorośli: 600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie - Młodzież (<60 kg): 400 mg, następnie 200 mg co 2 tygodnie - Młodzież (≥ 60 kg): 600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie - Dzieci (6-11 lat, 15-60 kg): 300 mg w tygodniu 0 i tygodniu 2, następnie 300 mg co 4 tygodnie (zaczynając od 6 tygodnia) - Dzieci (6-11 lat, ≥ 60 kg): 600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie - Dzieci (6 miesięcy-5 lat, 5-15 kg): 200 mg, następnie 200 mg co 4 tygodnie - Dzieci (6 miesięcy-5 lat, 15-30 kg): 300 mg, następnie 300 mg co 4 tygodnie	Wartość limitu finansowania: 200 mg: 12,95 zł 300 mg: 8,63 zł Przetargi szpitalne: 300 mg: 5,97 zł

Substancja	Dawkowanie ^{1,2,3,4,5}	Koszt za mg
Tralokinumab	600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie - Jeśli lekarz przepisujący tak zdecyduje, można rozważyć podawanie dawki co cztery tygodnie u pacjentów, u których po 16 tygodniach leczenia udało się uzyskać ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych.	Wartość limitu finansowania: 150 mg: 7,63 zł 300 mg: 7,63 zł Przetargi szpitalne: 150 mg: 5,23 zł
Upadacytynib	15 mg/dobę - zalecana początkowa dawka u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka: - żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, - ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego - nowotworu złośliwego - pacjentów ≥65 roku życia - pacjentów 12-17 lat o masie ciała ≥30 kg 30 mg/dobę - zalecana początkowa dawka może być odpowiednia dla pacjentów nie będących w grupie wymienionej powyżej - Jeśli dawka 15 mg/dobę jest nieskuteczna, może być ona zwiększona do 30 mg/dobę (poza pacjentami ≥65 roku życia) - Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź	Wartość limitu finansowania: 15 mg: 7,76 zł 30 mg: 7,76 zł Przetargi szpitalne: 15 mg: 4,58 zł 30 mg: 4,58 zł

Tabela 14. Koszty terapii poszczególnymi lekami w okresie 16 oraz 52 tygodni stosowania terapii wg komunikatu MZ

Substancja	Grupa pacjentów	Koszt terapii (16 tygodni)	Koszt terapii (52 tygodnie)	Koszt terapii (kolejne 52 tygodnie)
Abrocycytynib	100 mg/dobę	17 288 zł	56 188 zł	56 188 zł
	200 mg/dobę	22 475 zł	73 044 zł	73 044 zł
Baricytynib	2 mg/dobę	13 683 zł	44 469 zł	44 469 zł
	4 mg/dobę	13 683 zł	44 469 zł	44 469 zł

Substancja	Grupa pacjentów	Koszt terapii (16 tygodni)	Koszt terapii (52 tygodnie)	Koszt terapii (kolejne 52 tygodnie)
Dupilumab	Dorośli, Młodzież (≥ 60 kg), dzieci (6-11 lat, ≥ 60 kg): 600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie	23 301 zł	69 903 zł	67 314 zł
	Młodzież (< 60 kg): 400 mg, następnie 200 mg co 2 tygodnie	23 301 zł	69 903 zł	67 314 zł
	Dzieci (6-11 lat, 15-60 kg): 300 mg w tygodniu 0 i tygodniu 2, następnie 300 mg co 4 tygodnie (zaczynając od 6 tygodnia)	11 651 zł	34 952 zł	33 657 zł
	Dzieci (6 miesięcy-5 lat, 5-15 kg): 200 mg, następnie 200 mg co 4 tygodnie	10 356 zł	33 657 zł	33 657 zł
	Dzieci (6 miesięcy-5 lat, 15-30 kg): 300 mg, następnie 300 mg co 4 tygodnie	10 356 zł	33 657 zł	33 657 zł
Tralokinumab	600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie	20 606 zł	61 819 zł	59 530 zł
Upadacytynib	15 mg/dobę	13 035 zł	42 362 zł	42 362 zł
	30 mg/dobę	26 069 zł	84 725 zł	84 725 zł

MZ - Ministerstwo Zdrowia

Zgodnie z danymi z komunikatów MZ koszty terapii 16 tygodniowej wahają się od 10 356 zł w przypadku dupilumabu stosowanego u dzieci do 26 069 zł w przypadku upadacytynibu stosowanego w dawce 30 mg na dobę.

Koszty terapii 52 tygodniowej wahają się od 33 657 zł w przypadku dupilumabu stosowanego u dzieci do 84 725 zł w przypadku upadacytynibu stosowanego w dawce 30 mg na dobę.

Tabela 15. Koszty terapii poszczególnymi lekami w okresie 16 oraz 52 tygodni stosowania terapii wg przetargów organizowanych przez szpitale na dostawę leków

Substancja	Grupa pacjentów	Koszt terapii (16 tygodni)	Koszt terapii (52 tygodnie)	Koszt terapii (kolejne 52 tygodnie)
Abrocycynib	100 mg/dobę	7 768 zł	25 246 zł	25 246 zł
	200 mg/dobę	10 000 zł	32 500 zł	32 500 zł
Baricycynib	2 mg/dobę	8 480 zł	27 560 zł	27 560 zł
	4 mg/dobę	8 480 zł	27 560 zł	27 560 zł
Dupilumab	600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie	16 109 zł	48 327 zł	46 537 zł
Tralokinumab	600 mg, następnie 300 mg co 2 tygodnie	14 125 zł	42 376 zł	40 807 zł
Upadacycynib	15 mg/dobę	7 700 zł	25 025 zł	25 025 zł
	30 mg/dobę	15 400 zł	50 050 zł	50 050 zł

Zgodnie z danymi z przetargów szpitalnych koszty terapii 16 tygodniowej wahają się od 10 356 zł w przypadku upadacycynibu stosowanego w dawce 15 mg na dobę do 16 109 zł w przypadku dupilumabu.

Koszty terapii 52 tygodniowej wahają się od 25 025 zł w przypadku upadacycynibu stosowanego w dawce 15 mg na dobę do 50 050 zł w przypadku upadacycynibu stosowanego w dawce 30 mg na dobę.

W Tabeli 16 przedstawione zostało porównanie kosztu i efektywności leków dla 16 oraz 52 tygodni terapii (ceny przyjęte jak opisano w Tabeli 14 oraz Tabeli 15). Wyniki dla abrocycynibu oraz tralokinumabu po 52 tygodniach zostały przyjęte w oparciu o dane o efektywności z okresu 40-44 tygodni. Należy wziąć pod uwagę, że liczba pacjentów z wynikami dostępnymi w tym okresie była ograniczona, zatem interpretacja współczynnika kosztów-efektywności powinna być przeprowadzana z należytą ostrożnością.

Tabela 16. Porównanie efektywności i kosztu leków

Substancja	Punkt końcowy	16 tygodni	Pierwsze 52 tygodnie	Kolejne 52 tygodnie
Abrocycynib (100 mg)	EASI 75	76,92%	75,00%	75,00%
	DLQI 0/1	46,15%	75,00%	75,00%
	Cena (komunikat MZ)	17 288 zł	56 188 zł	56 188 zł
	Cena (przetargi)	7 768 zł	25 246 zł	25 246 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	22 475 zł	74 917 zł	74 917 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	10 098 zł	33 661 zł	33 661 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	37 458 zł	74 917 zł	74 917 zł
	CER (przetargi/DLQI 0/1)	16 831 zł	33 661 zł	33 661 zł

Substancja	Punkt końcowy	16 tygodni	Pierwsze 52 tygodnie	Kolejne 52 tygodnie
Abrocytynib (200 mg)	EASI 75	76,92%	75,00%	75,00%
	DLQI 0/1	46,15%	75,00%	75,00%
	Cena (komunikat MZ)	22 475 zł	73 044 zł	73 044 zł
	Cena (przetargi)	10 000 zł	32 500 zł	32 500 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	29 217 zł	97 391 zł	97 391 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	13 000 zł	43 334 zł	43 334 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	48 696 zł	97 391 zł	97 391 zł
Baricytynib (2 mg)	EASI 75	68,89%	77,78%	77,78%
	DLQI 0/1	35,56%	44,44%	44,44%
	Cena (komunikat MZ)	13 683 zł	44 469 zł	44 469 zł
	Cena (przetargi)	8 480 zł	27 560 zł	27 560 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	19 862 zł	57 175 zł	57 175 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	12 310 zł	35 434 zł	35 434 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	38 483 zł	100 056 zł	100 056 zł
Baricytynib (4 mg)	EASI 75	68,89%	77,78%	77,78%
	DLQI 0/1	35,56%	44,44%	44,44%
	Cena (komunikat MZ)	13 683 zł	44 469 zł	44 469 zł
	Cena (przetargi)	8 480 zł	27 560 zł	27 560 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	19 862 zł	57 175 zł	57 175 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	12 310 zł	35 434 zł	35 434 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	38 483 zł	100 056 zł	100 056 zł
Dupilumab (300 mg)	EASI 75	72,39%	92,14%	92,14%
	DLQI 0/1	26,49%	48,57%	48,57%
	Cena (komunikat MZ)	23 301 zł	69 903 zł	67 314 zł
	Cena (przetargi)	16 109 zł	48 327 zł	46 537 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	32 189 zł	75 864 zł	73 054 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	22 254 zł	52 448 zł	50 505 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	87 953 zł	143 918 zł	138 588 zł
Tralokinumab (150 mg)	EASI 75	80,88%	88,89%	88,89%
	DLQI 0/1	33,82%	33,33%	33,33%
	Cena (komunikat MZ)	20 606 zł	61 819 zł	59 530 zł
	Cena (przetargi)	14 125 zł	42 376 zł	40 807 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	25 477 zł	69 547 zł	66 971 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	17 464 zł	47 674 zł	45 908 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	60 923 zł	185 458 zł	178 589 zł
Upadacytynib (15 mg)	EASI 75	78,18%	78,35%	78,35%
	DLQI 0/1	33,18%	38,14%	38,14%
	Cena (komunikat MZ)	13 035 zł	42 362 zł	42 362 zł
	Cena (przetargi)	7 700 zł	25 025 zł	25 025 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	16 672 zł	54 068 zł	54 068 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	9 849 zł	31 940 zł	31 940 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	39 282 zł	111 058 zł	111 058 zł
Upadacytynib (15 mg)	EASI 75	78,18%	78,35%	78,35%
	DLQI 0/1	33,18%	38,14%	38,14%
	Cena (komunikat MZ)	13 035 zł	42 362 zł	42 362 zł
	Cena (przetargi)	7 700 zł	25 025 zł	25 025 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	16 672 zł	54 068 zł	54 068 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	9 849 zł	31 940 zł	31 940 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	39 282 zł	111 058 zł	111 058 zł

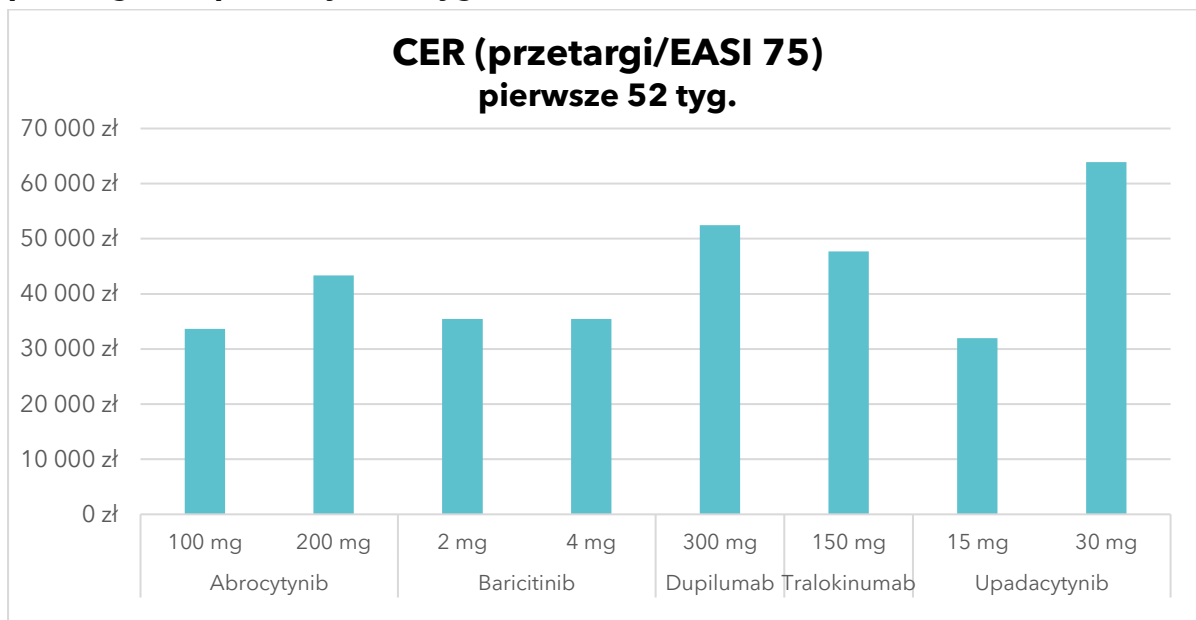
Substancja	Punkt końcowy	16 tygodni	Pierwsze 52 tygodnie	Kolejne 52 tygodnie
Upadacytynib (30 mg)	EASI 75	78,18%	78,35%	78,35%
	DLQI 0/1	33,18%	38,14%	38,14%
	Cena (komunikat MZ)	26 069 zł	84 725 zł	84 725 zł
	Cena (przetargi)	15 400 zł	50 050 zł	50 050 zł
	CER (komunikat MZ/EASI 75)	33 344 zł	108 136 zł	108 136 zł
	CER (przetargi/EASI 75)	19 698 zł	63 880 zł	63 880 zł
	CER (komunikat MZ/DLQI 0/1)	78 565 zł	222 117 zł	222 117 zł
	CER (przetargi/DLQI 0/1)	46 411 zł	131 212 zł	131 212 zł

CER – współczynnik kosztów-efektywności (cost-effectiveness ratio); MZ – Ministerstwo Zdrowia

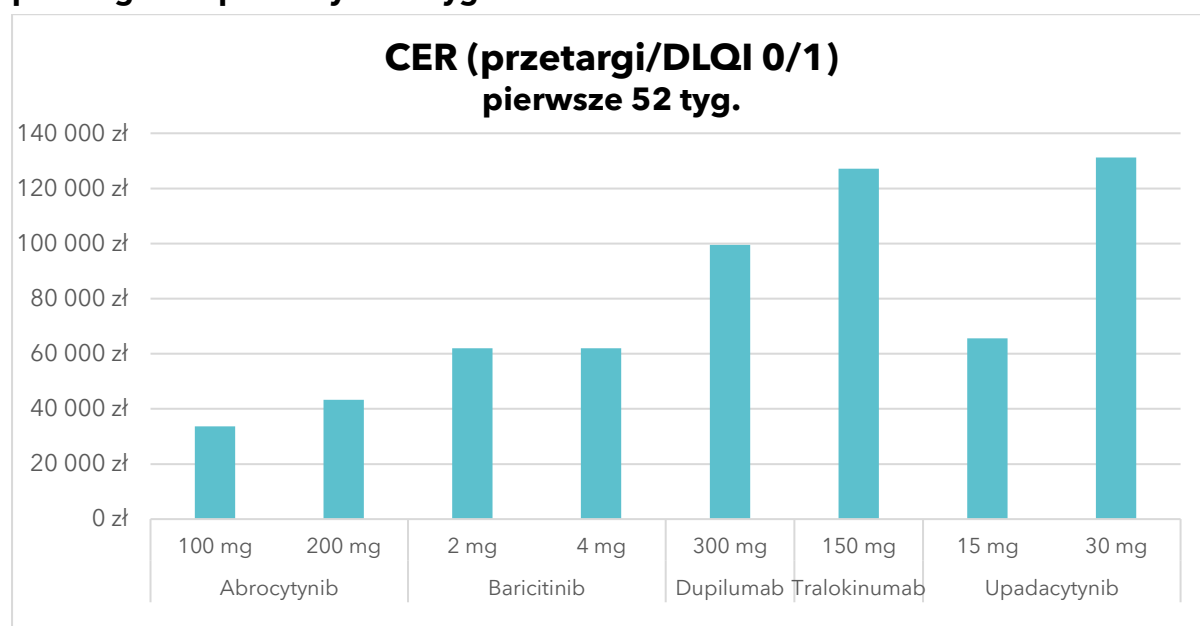
Biorąc pod uwagę ceny z przetargów szpitalnych najbardziej korzystny (najniższy) współczynnik kosztów-efektywności:

- dla odpowiedzi EASI 75 niezależnie od punktu czasowego (16 lub 52 tygodnie) został osiągnięty dla kolejno niskiej dawki upadacytynibu (15 mg), niskiej dawki abrocycynibu (100 mg) i baricytynibu (niezależnie od dawki),
- dla odpowiedzi DLQI 0/1 niezależnie od punktu czasowego (16 lub 52 tygodnie) został osiągnięty dla kolejno niskiej dawki abrocycynibu (100 mg), wysokiej dawki abrocycynibu (200 mg) oraz porównywalny dla niskiej dawki upadacytynibu (15 mg) i baricytynibu (niezależnie od dawki).

Wykres 23. Współczynnik kosztów-efektywności ze względu na EASI 75 i ceny z przetargów w pierwszych 52 tygodniach



Wykres 24. Współczynnik kosztów-efektywności ze względu na DLQI 0/1 i ceny z przetargów w pierwszych 52 tygodniach



BIBLIOGRAFIA

1. Abrocetytnib. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_pl.pdf]
2. Baricytnib. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf]
3. Dupilumab. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf]
4. Tralokinumab. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf]
5. Upadacytnib. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf]
6. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112. doi:10.1056/NEJMoa2019380
7. Bieber T, Reich K, Paul C, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022;187(3):338-352. doi:10.1111/bjd.21630
8. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-2303. doi:10.1016/S0140-6736(17)31191-1
9. 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. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336
10. Paller AS, Siegfried EC, Thaęi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan;84(1):230. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.013.]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-1293. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.054

11. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):450-463. doi:10.1111/bjd.19573
12. Paller AS, Flohr C, Cork M, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Dermatol*. 2023 Jun 1;159(6):673. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.1908.]. *JAMA Dermatol*. 2023;159(6):596-605. doi:10.1001/jamadermatol.2023.0627
13. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977-987.e14. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.036
14. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean?. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-664. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x
15. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. [<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>]
16. Lebrykizumab. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf]

SPIS TABEL

Tabela 1. Badania kliniczne wybrane do porównania efektywności leczenia.....	5
Tabela 2. Wybrane charakterystyki programu na przestrzeni lat	6
Tabela 3. Charakterystyki początkowe pacjentów	8
Tabela 4. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie abrocytynibem.....	10
Tabela 5. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie baricytynibem	11
Tabela 6. Charakterystyki dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie dupilumabem	13
Tabela 7. Charakterystyki pacjentów w wieku 12-17 rozpoczynających leczenie dupilumabem.....	15
Tabela 8. Charakterystyki pacjentów poniżej 12 r.ż. rozpoczynających leczenie dupilumabem.....	17
Tabela 9. Charakterystyki dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie tralokinumabem	19
Tabela 10. Charakterystyki pacjentów w wieku 12-17 rozpoczynających leczenie tralokinumabem.....	21
Tabela 11. Charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie upadacytynibem.....	23
Tabela 12. Przyczyny zakończenia leczenia w ramach programu	27
Tabela 13. Dawkowanie oraz koszt za mg dawki leku w oparciu o limit finansowania.....	29
Tabela 14. Koszty terapii poszczególnymi lekami w okresie 16 oraz 52 tygodni stosowania terapii wg komunikatu MZ	30
Tabela 15. Koszty terapii poszczególnymi lekami w okresie 16 oraz 52 tygodni stosowania terapii wg przetargów organizowanych przez szpitale na dostawę leków	32
Tabela 16. Porównanie efektywności i kosztu leków	32

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba pacjentów włączanych do programu lekowego w latach 2022-2024	7
Wykres 2. Procentowy udział dzieci w programie B.124 w podziale na stosowany lek	8
Wykres 3. Odsetek stosowanych leków w latach 2022-2024	9
Wykres 4. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych abrocytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym	10
Wykres 5. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych abrocytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym	11
Wykres 6. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych baricytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym	12
Wykres 7. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych baricytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym	13
Wykres 8. Odpowiedź EASI75 u dorosłych pacjentów leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	14
Wykres 9. DLQI 0/1 u dorosłych pacjentów leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	15
Wykres 10. Odpowiedź EASI75 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	16
Wykres 11. DLQI 0/1 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych dupilumabem w programie B.124	17
Wykres 12. Odpowiedź EASI75 u pacjentów poniżej 12 r.ż. leczonych dupilumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	18
Wykres 13. DLQI 0/1 u pacjentów poniżej 12 r.ż. leczonych dupilumabem w programie B.124	19
Wykres 14. Odpowiedź EASI75 u dorosłych pacjentów leczonych tralokinumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	20
Wykres 15. DLQI 0/1 u dorosłych pacjentów leczonych tralokinumabem w programie B.124	21
Wykres 16. Odpowiedź EASI75 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych tralokinumabem w programie B.124 i badaniu klinicznym	22
Wykres 17. DLQI 0/1 u pacjentów w wieku 12-17 leczonych tralokinumabem w programie B.124	23
Wykres 18. Odpowiedź EASI75 u pacjentów leczonych upadacytynibem w programie B.124 i badaniu klinicznym	24
Wykres 19. DLQI 0/1 u pacjentów leczonych upadacytynibem w programie B.124	25
Wykres 20. Porównanie odpowiedzi EASI75 pomiędzy lekami dostępnymi w ramach programu B.124	26
Wykres 21. Porównanie odsetków DLQI 0/1 pomiędzy lekami dostępnymi w ramach programu B.124	26
Wykres 22. Porównanie odpowiedzi EASI75 w 16. tygodniu, w badaniach klinicznych	27
Wykres 23. Współczynnik kosztów-efektywności ze względu na EASI 75 i ceny z przetargów w pierwszych 52 tygodniach	34
Wykres 24. Współczynnik kosztów-efektywności ze względu na DLQI 0/1 i ceny z przetargów w pierwszych 52 tygodniach	35

NINIEJSZE OPRACOWANIE **POWSTAŁO DZIĘKI WSPARCIU FINANSOWEMU:**

abbvie

 almirall



Lilly

 Pfizer

sanofi