Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted]

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez
Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **8**

2 Problem zdrowotny **10**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 10

2.2 Etiologia i patogeneza 10

2.3 Rozpoznanie 11

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 16

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 18

2.6 Obciążenie chorobą 22

2.7 Aktualne postępowanie medyczne 24

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 26

2.8.1 Wytyczne PTA/PTD 2019 26

2.8.2 Wytyczne EADV/ISAD/OPENED 2021 28

2.8.3 Wytyczne NICE 2021 32

2.8.4 Wytyczne ETFAD/EADV 2020 32

2.8.5 Wytyczne EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 [Wollenberg 2018] 36

2.8.6 Wytyczne AAD 2014 41

2.8.7 Wytyczne AAAAI/ACAAI 2012 43

2.8.8 Wytyczne BAD/RCGP 2012 46

2.8.9 Wytyczne SIGN 2011 47

2.8.9.1 Podsumowanie wytycznych 49

2.9 Określenie liczebności populacji docelowej 50

2.10 Interwencja 50

2.10.1 Baricytynib 50

2.10.1.1 Charakterystyka interwencji 50

2.10.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 51

2.10.1.1.2 Przeciwwskazania 52

2.10.1.1.3 Przedawkowanie 52

2.10.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii 52

2.10.1.1.5 Działania niepożądane 52

2.10.1.2 Status refundacyjny w Polsce 56

2.10.1.2.1 Warunki refundacji dla baricytynibu 59

2.10.1.2.2 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku 60

2.10.1.2.3 Opis schematu podziału ryzyka (RSS) 61

2.10.1.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 62

2.10.1.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach 68
2.10.1.2.6 Refundowane technologie medyczne 70
2.11 Komparatory 71
2.11.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 71
2.11.2 Charakterystyka komparatora dodatkowego 73
2.12 Efekty zdrowotne 77
2.13 Rodzaj i jakość dowodów 78
3 Podsumowanie 79
4 Aneks 1 — Program lekowy: Leczenie atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) 81
5 Aneks 2 — Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu AZS — na dzień na 1 września 2021 r. 84
Spis rysunków 93
Spis tabel 94
Bibliografia 95

Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*
AAD	Amerykańska Akademia Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology)*
ADSS	Skala uśpienia atopowego zapalenia skóry
AE	zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AlAT	aminotrasferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AZA	Azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAD	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów *(*ang. *British Association of Dermatologists)*
BARI	baricytynib
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca, ang. *best supportive care*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CsA	Cyklosporyna A
DLQI	skala poprawy jakości życia
DUPI	dupilumab
EASI	skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. *Eczema Area and Severity Index*)
EAACI	*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*
EADV	*European Academy of Dermatology and Venereology*
ECAP	Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce
ECRHS	*European Community Respiratory Health Survey*
EDF	*European Dermatology Forum*
EFA	*European Federation of Allergy and Airways*
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ESPD	*European Society of Pediatric Dermatology*
ETFAD	Europejska grupa zadaniowa ds. atopowego zapalenia *skóry (*ang. *European Task Force on Atopic Dermatitis)*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
GA2LEN	*Global Allergy and Asthma European Network*
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IC_{50}	Połowa maksymalnego stężenia hamującego
IgE	immunoglobulina E
ISAAC	*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*
ISAD	Międzynarodowe Towarzystwo Atopowego Zapalenia Skóry (ang. *The International Society of Atopic Dermatitis)*
JAK	inhibitory kinaz białkowych Janusa
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	miejscowe inhibitory kalcyneuryny

MTX	metotreksat
MMF	mykofenolan mofetylu
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NRS	*numeryczna skala szacunkowa*
OPENED	Stowarzyszenie na rzecz Edukacji Pacjentów w Dermatologii (ang. *Oriented patient-Education Network in Dermatology)*
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PDE4	inhibitory fosfodiesterazy 4
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Clinical Trials*)
RCGP	Królewskie Kolegium Lekarskie (ang. *Royal College of Physicians*)
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. *risk-sharing scheme*)
SCORAD	skala punktująca atopowe zapalenie skóry
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SITA	Swoista immunoterapia alergenowa
STAT	przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji (ang. *signal transducer and activator of transcription*)
TSLP	Limfopoetyna grasicza (ang. *Thymic stromal lymphopoietin*)
vIGA-AD	*Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Celem niniejszego opracowania jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGSK) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów:

[redacted]

AZS (ICD-10 L20) jest zapalną, przewlekłą lub przewlekle nawracającą chorobą skóry. Choroba zajmuje naskórek i skórę właściwą, charakteryzuje się silnym i uporczywym świądem oraz specyficznym ulokowaniem zmian wypryskowych na skórze.

AZS jest jedną z dominujących chorób alergicznych w światowej populacji. Szacuje się, że choruje na nią aż 15-20% dzieci oraz 2-8% dorosłych. W zależności od przyjętych źródeł częstość występowania AZS u dorosłych w Polsce szacuje się na 0,4-1,5%. W badaniu PMSEAD oszacowano częstość występowania AZS u dorosłych na 1,6%. Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczby ludności w 2020 r., w Polsce żyje około 500 tys. dorosłych z AZS. Podobne wyniki uzyskano na podstawie danych PTA/PTD 2019, według których rozpowszechnienie AZS wśród dorosłych oszacowano na 0,9 -1,4%. Zgodnie z tymi danymi, populacja dorosłych chorych na AZS w Polsce waha się w granicach od 281 do 439 tys. osób.

Obraz kliniczny AZS jest zróżnicowany i indywidualny dla pacjenta. Warunkowany jest on wieloma czynnikami, między innymi pochodzeniem etnicznym, podstawowymi mechanizmami biologicznymi, czy wiekiem chorego. Odpowiednie zdiagnozowanie AZS stanowi wyzwanie dla lekarzy klinicystów i osób przeprowadzających badania naukowe. Rozległość stanu zapalnego i jego nasilenie muszą być właściwie określone, aby dobrać leczenie, a także odpowiednio zakwalifikować chorobę. Rozróżnia się trzy typy przebiegu AZS pod względem nasilenia: łagodny, umiarkowany i ciężki. W trudnych przypadkach zmiany mogą opanowywać całą powierzchnię ciała.

W odnalezionych wytycznych klinicznych jako podstawę postępowania u chorych na AZS uznaje się stosowanie emolientów, mokrych opatrunków oraz unikanie czynników ryzyka. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów, u których prawidłowa pielęgnacja skóry nie przyniosła dostatecznych korzyści klinicznych. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu i mogą być rozważane jako leczenie z wyboru w łagodnym i umiarkowanym przebiegu AZS. W przypadku ciężkiego AZS i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie miejscowe wytyczne zalecają dołączenie leczenia ogólnoustrojowego. Wytyczne zalecają CsA jako terapię systemową pierwszego wyboru w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych, a w przypadku jej nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania — azatioprynę (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) lub metotreksat (MTX) (wszystkie stosowane off-label). Najnowsze rekomendacje zalecają stosowanie dupilumabu i baricytynibu, w leczeniu pacjentów, u których zawodzą standardowe metody leczenia.

Analizowaną interwencją jest baricytynib — selektywny i odwracalny inhibitor JAK1 i JAK2 — wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego.

Niniejsze opracowanie przygotowano jako załącznik do wniosku o finansowanie przedmiotowego leku w ramach Programu Lekowego „Leczenie atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)". Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant® w dawce 2 i 4 mg w podaniu doustnym. Baricytynib jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „1192.0, Baricytynib" w ramach katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego", w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne. Wnioskowaną urzędową cenę zbytu baricytynibu w wariancie bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) przyjęto na poziomie [redacted]

Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Dane kliniczne wskazują na skuteczność baricytynibu w atopowym zapaleniu skóry, co zostało potwierdzone w AKL. Dodatkowo w obszarze AZS występuje niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie dostępu skutecznych opcji terapeutycznych . [redacted] Niedostatek opcji terapeutycznych wpływa na jakość życia pacjentów, zaś choroba ma istotny wpływ na życie codzienne, karierę zawodową oraz zdolność do pracy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. obecnie w Polsce nie jest finansowana żadna technologia, którą zastąpiłby oceniany preparat. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla baricytynibu. Dlatego biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla baricytynibu w praktyce klinicznej jest jest najlepsza opieka podtrzymująca (BSC, ang. ***best supportive care***).

Uznano, że odpowiednim komparatorem dla baricitinibu w analizowanym wskazaniu jest BSC, a więc kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Zgodnie z wytycznymi, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy, więc najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja ich stosowania.

Jednocześnie, w 2020 roku Rada Przejrzystości dokonała oceny dupilumabu w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Wniosek refundacyjny dotyczył finansowania leku w ramach programu lekowego dla ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20). Rada uznała finansowanie technologii lekowej za zasadne, argumentując swoją decyzję faktem, iż jest to jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. W związku z tym pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku dupilumab nie jest objęty refundacją, w ramach analizy klinicznej wybrano go jako komparator dodatkowy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego baricytynib (BARI, Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (mGSK), w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego:

[redacted]

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania BARI w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

AZS (ICD-10 L20) jest zapalną, przewlekłą lub przewlekle nawracającą chorobą skóry. Choroba zajmuje naskórek i skórę właściwą, charakteryzuje się silnym i uporczywym świądem oraz specyficznym ulokowaniem zmian wypryskowych na skórze. Choroba powstaje w wyniku złożonych interakcji genetycznych, epigenetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych wraz z nakładającym się defektem bariery naskórkowej. AZS istotnie obniża jakość życia pacjentów i ich bliskich. Mogą mu towarzyszyć inne IgE-zależne choroby atopowe, takie jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa czy alergie pokarmowe [Szczeklik 2020, PTA/PTD 2019].

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza AZS nie są całkowicie wyjaśnione. Patofizjologia choroby wynika z interakcji między genami odpowiedzialnymi za wrodzoną podatność na chorobę, środowisko osobnicze, zaburzenia funkcjonowania bariery skórnej, czynniki zakaźne i odpowiedź immunologiczną. Cechą charakterystyczną reakcji zapalnej skóry u chorych na AZS jest aktywacja limfocytów T, makrofagów, eozynofilów, mastocytów, keratynocytów czy komórek dendrytycznych [Szczeklik 2020].

Czynniki genetyczne odgrywają najprawdopodobniej kluczową rolę w patogenezie AZS, zaś dziedziczenie skłonności do choroby ma podłoże wielogenowe. Stwierdzono również występowanie zjawiska piętnowania genetycznego, gdzie wpływ genów matczynych przewyższa wpływ genów ojcowskich. Istnieje wyraźna korelacja między atopią u rodziców, a wystąpieniem i stopniem nasilenia wczesnego AZS u dzieci. Gdy AZS występuje u obojga rodziców, ryzyko pojawienia się tego schorzenia u dziecka wynosi 80%, natomiast gdy choruje jeden rodzic — 40% [Szczeklik 2020, Rup 2013].

Istnieje prawdopodobieństwo, iż w rozwoju i podtrzymywaniu zależnej od limfocytów Th2 odpowiedzi na alergen u chorych na AZS biorą udział komórki dendrytyczne prezentujące antygen — APC (komórki Langerhansa), które na swojej powierzchni posiadają dużą liczbę $Fc_{\varepsilon}RI$. Dodatkowo, u chorych wskazuje się na obniżoną liczbę plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych, które odgrywają istotną rolę w ochronie przed zakażeniami wirusowymi, co może skutkować dużą podatnością na skórne zakażenia wirusowe [Szczeklik 2020].

Keratynocyty to zrogowaciałe, odwodnione komórki znajdujące się w zewnętrznej warstwie rogowej naskórka, gdzie są luźno ułożone i ulegają złuszczaniu na powierzchni. W dolnych warstwach przylegają zaś do siebie wraz z substancją zewnątrzkomórkową, bogatą w cholesterol, ceramidy i wolne kwasy tłuszczowe. Komórki te odpowiadają za tworzenie mechanicznej bariery ochronnej dla głębszych warstw naskórka, jednocześnie zabezpieczając przed utratą wody i regulując przenikanie substancji do skóry. W AZS obserwuje się zmniejszone stężenie ceramidów, co sprzyja utracie wody i stanowi przyczynę nadmiernej suchości skóry. Z kolei uszkodzenie warstwy rogowej sprzyja występowaniu zakażeń, zwłaszcza gronkowcem złocistym, będącym źródłem substancji toksycznych dla keratynocytów i superantygenów nasilających ekspresję cytokin prozapalnych (np. TNF-α

i β-hemolizyny), które zmieniają metabolizm ceramidów. Wytwarzanie peptydów przeciwbakteryjnych (np. katelicydyny, β_2-defenzyny) jest znacząco upośledzone, co tłumaczy podatność skóry na zakażenia drobnoustrojami [Szczeklik 2020].

We krwi obwodowej i skórze chorych na AZS obserwuje się obecność aktywowanych eozynofilów, uwalniają białka o działaniu cytotoksycznym oraz mediatorów reakcji zapalnej [Szczeklik 2020].

U chorych na AZS częściej niż w populacji zdrowej widoczna jest mutacja genu filagryny, białka występującego w komórkach warstwy rogowej, wymaganego w procesie ostatecznego różnicowania keratynocytów. Mutacje przyczyniają się do niedoboru filagryny, a w konsekwencji do nieprawidłowego funkcjonowania bariery skórnej i nadmiernej suchości skóry. U chorych na AZS, u których stwierdza się mutację genu filagryny, zwiększone jest ryzyko rozwoju astmy alergicznej, co może wskazywać na nadmierne przenikanie alergenów poprzez nieprawidłowo funkcjonującą barierę skórną [Szczeklik 2020].

Skóra większości chorych na AZS jest skolonizowana przez *S. aureus* (90% zmian wypryskowych, częsta jest także kolonizacja skóry zdrowej). Toksyny gronkowców są superantygenami wywołującymi zaostrzenia, nasilającymi świąd skóry i podtrzymującymi przewlekłą fazę zapalenia skóry. Chorzy na AZS wykazują także podwyższoną skłonność do miejscowych i uogólnionych zakażeń HSV-1, HSV-2, MCV i HPV. Rozwój zakażeń spowodowanych tymi wirusami może prowadzić do stanów zagrażających życiu.

Do czynników nasilających AZS należą [Szczeklik 2020]:

- raptowne zmiany temperatury otoczenia;
- niska wilgotność powietrza;
- styczność z czynnikami drażniącymi, np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydłami i detergentami;
- alergia kontaktowa, np. na wełnę owczą;
- narażenie na alergeny wziewne, np. pyłki roślin, sierść zwierząt czy zarodniki pleśni;
- zakażenie skóry (zwłaszcza gronkowcem złocistym);
- częste mycie (zwłaszcza zwykłym mydłem);
- pokarmy, np. alkohol, jaja kurze, mleko krowie, ryby, soja, orzechy ziemne, marynaty, pieczywo pszenne;
- stres emocjonalny;
- zanieczyszczenie chemiczne środowiska.

2.3 Rozpoznanie

Wyróżnia się dwie główne fazy kliniczne AZS [Czarnecka-Operacz]:

- Typ wypryskowaty — występuje u niemowląt i małych dzieci. Zmiany lokalizują się najczęściej w obrębie twarzy i odsiebnych części kończyn. W ciężkich przypadkach zajęta jest skóra całego ciała.
- Typ liszajowaty — dotyczy dzieci, młodzieży i dorosłych. Zmiany zajmują najczęściej doły łokciowe, podkolanowe. Zajęcie większej powierzchni ciała (ponad 50% powierzchni ciała pacjenta) określa się terminem erytrodermii.

Pierwszymi objawami klinicznymi AZS u małych dzieci jest suchość i szorstkość skóry. Skórne objawy zapalne, o typowym rumieniowo-złuszczającym charakterze pojawiają się na skórze twarzy, stopniowo obejmując szyję i tułów. Od 1-2 roku życia ogniska zapalnych zmian skórnych lokalizują się w okolicach zgięć stawowych, szyi oraz w okolicach zausznych. U starszych dzieci i nastolatków typowe są wypryskowe zmiany skórne o różnym stopniu nasilenia stanu zapalnego w obrębie zgięć stawowych, jak również w obrębie skóry rąk i stóp. Z kolei w przypadku osób dorosłych przeważa obraz przewlekłego wyprysku z lichenizacją, świadczącą o przewlekłości procesu zapalnego. Zmiany skórne nadal obejmują zgięcia stawowe, skórę rąk i stóp (często dodatkowo obserwuje się rozwój alergii kontaktowej w odniesieniu do klasycznych alergenów środowiskowych) oraz szyi i karku [Czarnecka-Operacz].

Można wyróżnić cztery podstawowe, morfologiczne warianty choroby [Czarnecka-Operacz]:

- Wariant mieszkowy — dotyczy głównie populacji japońskiej i charakteryzuje się występowaniem blaszkowatych ognisk lichenoidalnych z zaznaczonym złuszczaniem oraz grudek mieszkowych o zabarwieniu skóry, które lokalizują się na bocznych częściach tułowia.
- Wariant grudkowy lub liszajowaty — zmiany skórne o charakterze ognisk liszajowacenia w klasycznych dla AZS obszarach skóry z obecnością mieszkowych grudek (skóra wyprostnych powierzchni ramion, ud oraz czasem policzków).
- Typ *prurigo* — dotyczy głównie osób dorosłych, jest rzadko rozpoznawanym wariantem AZS. Charakteryzuje się częstymi okresami zaostrzeń i remisji choroby skóry, której towarzyszy uporczywy i nawrotowy świąd oraz liszajowacenie skóry.
- Wariant pieniążkowy — zmiany skórne mają charakter ognisk wypryskowych, zwykle obserwuje się w ich obrębie wtórne zakażenie. Odmiana szczególnie trudna w leczeniu.

W praktyce, diagnozowanie AZS opiera się na podstawie długotrwałego i nawracającego charakteru zmian skórnych, które oceniane są wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka), do których należą: świąd, lokalizacja (twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej oraz okolice zgięciowe w populacji dorosłych), przewlekły lub nawrotowy przebieg, pozytywny osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy [Szczeklik 2020, Jaworek 2018].

Kryteria Hanifina i Rajki, zwane są złotymi kryteriami rozpoznawczymi (por. Tab. 1). Mają one charakter sygnałowy, ponieważ znaczna część objawów nie jest unikatowa dla AZS. Aby zdiagnozować AZS, należy potwierdzić występowanie przynajmniej 3 z 4 głównych objawów oraz minimum 3 z mniejszych objawów [Wanat-Krzak 2006. Jaworek 2018].

Tab. 1. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania AZS.

Kryteria Hanifina i Rajka
Kryteria większe
1) świąd skóry; 2) atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym 3) typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych — lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych, twarzy i szyi)

Kryteria Hanifina i Rajka
4) przewlekły lub nawrotowy przebieg;
Kryteria mniejsze
1) bladość albo rumień twarzy; 2) wyprysk rąk i stóp; 3) wyprysk sutków; 4) nawracające zakażenia skóry; 5) dodatnie testy punktowe; 6) suchość skóry (*xeriosis*); 7) zwiększone stężenie IgE w surowicy; 8) nietolerancja pokarmów; 9) początek zmian w dzieciństwie lub młodości; 10) przebarwienie skóry wokół oczu; 11) fałd oczny (objaw Denniego i Morgana); 12) stożek rogówki (*keratoconus*); 13) nawrotowe zapalenie spojówek; 14) zaćma podtorebkowa przednia; 15) biały dermografizm; 16) łupież biały (*pityriasis alba*), odbarwione okrągłe plamy; 17) uwydatnienie mieszków włosowych; 18) zapalenie czerwieni wargowej (*cheilitis*); 19) przedni fałd szyjny; 20) poronna rybia łuska (*ichthyosis vulgaris*) i skłonność do rogowacenia mieszkowego (*keratosis pilaris*) na tylno-bocznej powierzchni ramion i ud; 21) zaostrzenie po stresie emocjonalnym; 22) pogłębienie linii papilarnych dłoni; 23) nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełna, pot).

AZS — atopowe zapalenie skóry; IgE — immunoglobulina E.

Źródło: Szczeklik 2020

Schematem rozpoznawczym dotyczącym wyprysku atopowego na podstawie obecności specyficznych alergenowo IgE są tzw. kryteria Millenium, przedstawione w tabeli poniżej (por. Tab. 2). Kryteria oparto na założeniu atopowego podłoża choroby [Jaworek 2018].

Tab. 2. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry.

Kryteria Millenium
Kryterium bezwarunkowe
obecność specyficznych antygenowo IgE: • potwierdzona testami skórnymi lub badaniami krwi • w przeszłości, aktualnie lub oczekiwane (u bardzo małych dzieci)
Kryteria główne (zazwyczaj występują 2 lub 3 objawy)
1) świąd 2) przebieg przewlekły lub nawracający 3) typowa morfologia i dystrybucja zmian wypryskowych u niemowląt, dzieci oraz dorosłych (gdy unikalne — wykluczyć inne jednostki chorobowe takie jak pokrzywkę kontaktową, wyprysk dyshydrotyczny czy wyprysk kontaktowy)
Kryteria dodatkowe, występowanie sporadyczne

Kryteria Millenium
1) związane ze zmianami wypryskowymi: • bladość lub rumień twarzy • niespecyficzny wyprysk rąk i stóp • przebarwienie skóry okolicy oczu („cienie alergiczne”) • zapalenie czerwieni wargowej • łupież biały • wyprysk sutków • ciemieniucha 2) związane z suchością skóry: • nietolerancja wełny oraz rozpuszczalników lipidowych • suchość skóry • świąd po spoceniu • zajady • akcentacja mieszków włosowych • rogowacenie mieszkowe • nadmierna akcentacja linii dłoni („ręka ichtiotyczna”) • rybia łuska 3) dodatkowe fałdy skóry: • przedni fałd szyjny • pęknięcia okolicy małżowiny usznej (naderwane płatki uszne) • objaw Denniego-Morgana 4) związane z zajęciem narządu wzroku: • zaćma podtorebkowa przednia • fotofobia • objaw Hertoghe'a

IgE — immunoglobulina E.

Źródło: Jaworek 2018

W 2003 r. Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD) opublikowała, cyklicznie aktualizowane, kryteria dotyczące diagnozowania AZS, które uważane są za szczególnie wartościowe praktycznie — patrz tabela poniżej (por. Tab. 3) [Jaworek 2018].

Tab. 3. Kryteria AAD rozpoznania AZS.

Kryteria AAD
Kryteria konieczne
1) świąd 2) zmiany wypryskowe (ostre, podostre, przewlekłe): - typowa morfologia oraz wzorzec występowania w zależności od wieku* - przewlekły lub nawracający przebieg
Kryteria istotne
1) wczesny wiek występowania zmian skórnych 2) atopia: - dodatni wywiad u pacjenta lub u jego rodziny - reaktywność zależna od IgE 3) suchość skóry

Kryteria AAD
Kryteria dodatkowe
1) nietypowe reakcje naczyniowe (np. bladość twarzy, biały dermografizm) 2) rogowacenie mieszkowe, łupież biały, pogłębione bruzdowanie dłoni, rybia łuska 3) zmiany narządu wzroku (oczne lub okołooczne) 4) zmiany umiejscowione w innych okolicach skóry (np. okolica okołoustna) 5) akcentacja mieszków włosowych, obszary lichenifikacji, zmiany typu świerzbiączki
Kryteria wykluczające
1) infekcja świerzbowcem ludzkim 2) łojotokowe zapalenie skóry 3) kontaktowe zapalenie skóry (alergiczne oraz z podrażnienia) 4) rybia łuska 5) chłoniak skórny T-komórkowy 6) łuszczyca 7) fotodermatozy 8) zespoły niedoborów odporności 9) erytrodermia (jako efekt innych niż AZS schorzeń dermatologicznych)

* niemowlęta i dzieci: twarz, głowa oraz okolice wyprostne; w każdej grupie wiekowej: zajęcie fałdów, oszczędzanie okolicy pach i pachwin.
AAD — Amerykańska Akademia Dermatologii; AZS — atopowe zapalenie skóry; IgE — immunoglobulina E.

Źródło: Jaworek 2018

Wciąż pojawiają się nowe kryteria diagnostyczne AZS, jednak założenia Hanifina i Rajki stanowią niezmiennie fundament rozpoznawania choroby [Wanat-Krzak 2006, Yew 2018]. Diagnostyka AZS opiera się na wykonywaniu badań pomocniczych, wśród których możemy wyróżnić:

- Wykonywanie oznaczeń swoistych IgE lub przeprowadzenie testów skórnych przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym. Pozytywne wyniki są sygnałem wyższego ryzyka zdiagnozowania AZS, natomiast wpływu na rozwój choroby nie ma unikanie ekspozycji na konkretne alergeny.
- Próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi, które pozwalają na identyfikację alergenów wywołujących nasilenia choroby.
- Badania laboratoryjne (zwyczajowo nie są wykonywane, ponieważ wyniki są często niereprezentatywne):
    - podwyższone stężenie IgE w surowicy, występuje w przybliżeniu u 80% chorych;
    - eozynofilia krwi obwodowej, co może wiązać się z nasileniem AZS;
- Biopsja skóry, która w problematycznych przypadkach, zwłaszcza u dorosłych pacjentów, może być użyteczna w celu wyeliminowania innych, zbliżonych objawowo chorób [Szczeklik 2020].

Rozpoznanie różnicowe u chorych dorosłych opiera się na takich objawach, jak [Szczeklik 2020]:

- świerzb;
- zapalenie skóry w przebiegu zakażenia HIV;

- alergiczny wyprysk kontaktowy;
- łuszczyca;
- zakażenie grzybicze skóry;
- wyprysk potnicowy, który charakteryzuje się silnym świądem rąk i stóp, występują liczne małe pęcherzyki;
- wyprysk łojotokowy, który charakteryzuje się swędzącymi ogniskami rumieniowymi i złuszczaniem owłosionej skóry górnej części klatki piersiowej, w rynnie łojotokowej, złuszczaniem skóry głowy i twarzy;
- wyprysk pieniążkowaty, który charakteryzuje się dotkliwym swędzeniem. Występują również okrągłe ogniska rumieniowe o średnicy 2-10 cm, obecne są grudki, a naskórek ulega złuszczaniu. Wyprysk najczęściej występuje na tułowiu i kończynach dolnych;
- osutki polekowe;
- ziarniniak grzybiasty.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Czas wczesnego dzieciństwa jest najczęstszym okresem diagnozowania AZS. Z badań wynika, że w pierwszym roku życia ujawnia się 60% przypadków choroby, a przed ukończeniem 5. roku użycia, diagnozowane jest 90% wszystkich przypadków AZS. U 40-80% pacjentów dochodzi do wygasania choroby przed 5. rokiem życia, a u 60-90% do 15 roku życia [Wanat-Krzak 2006, Spergel 2010, PTA/PTD 2019].

Obraz kliniczny AZS jest zróżnicowany i indywidualny dla pacjenta. Warunkowany jest wieloma czynnikami, między innymi pochodzeniem etnicznym, podstawowymi mechanizmami biologicznymi czy wiekiem chorego. Dostępne publikacje pozwalają na identyfikację aż 78 różnorodnych objawów choroby, z czego przeważnie zgłaszanym objawem jest świąd. Równie często występują objawy, takie jak: zmiany chorobowe pod wpływem czynników stresowych, emocjonalnych i środowiskowych, rogowacenie czy lichenifikacja [Yew 2018].

Najsilniejszy wpływ na życie codziennie chorych ma świąd skóry, który wzmaga się wieczorami oraz w nocy. Skutkuje to częstymi zaburzeniami snu oraz koncentracji. Nasilenie objawów może być powodowane przez niektóre czynniki takie jak stres, nadmierne spocenie czy kontakt z wełną. Intensywne drapanie powoduje dalsze podrażnienie skóry, co nasila świąd [Szczeklik 2020].

Typ AZS zależny jest od wieku pacjenta. U niemowląt i młodszych dzieci (od 3. miesiąca życia do 2. roku życia) widoczne są zmiany skórne na głowie owłosionej, szyi, policzkach, tułowiu czy wyprostnych powierzchniach kończyn. W tym okresie postawienie właściwej diagnozy jest trudne, jednakże jedną ze wskazówek stanowi brak zmian skórnych w okolicy pieluszkowej [Jaworek 2018].

U młodzieży i dorosłych w wieku od 12 do 60 lat najczęściej obserwowanymi objawami są zmiany skórne w obrębie okolic zgięć stawowych, szyi oraz głowy. Najczęściej jednak występują zmiany wypryskowe na rękach. Postacie erytrodermiczne choroby (uogólnione zapalenie skóry) występują częściej po osiągnięciu wieku nastoletniego. Kobiety zwykle przejawiają częstsze występowanie zmian wypryskowych wokół oczu [Jaworek 2018].

U osób dorosłych dostrzegalne są zmiany wypryskowe o nasilonym świądzie, które ulegają gwałtownej erytrodermii. Pacjenci, którzy przejawiają objawy nietypowe dla AZS, takie jak przerzedzenie bocznych części brwi, objaw brudnej szyi czy objaw Hertoghe'a, często zgłaszają lichenifikację zmian skórnych zlokalizowanych w okolicy łokci i kolan. W przypadku tej konkretnej odmiany AZS, rekomenduje się ostrożne diagnozowanie, gdyż widoczna jest zbieżność objawów np. z chłoniakiem skóry [Jaworek 2018].

Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze są często obserwowane u chorych na AZS. Często mają one charakter nawrotowy. Charakterystycznym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych [Szczeklik 2020].

Odpowiednie zdiagnozowanie AZS stanowi wyzwanie dla lekarzy klinicystów i osób przeprowadzających badania naukowe. Rozległość stanu zapalnego i jego nasilenie muszą być właściwie określone, aby dobrać leczenie, a także odpowiednio zakwalifikować chorobę [Bożek 2016]. Rozróżniamy trzy typy przebiegu AZS pod względem nasilenia. Wymienić można przebieg łagodny, umiarkowany i ciężki. W trudnych przypadkach zmiany mogą opanowywać całą powierzchnię ciała [Szczeklik 2020].

Aktualnie wykorzystuje się ponad 20 skal, które mają uwzględniać aspekty takie jak ocena nasilenia choroby, objawy zgłaszane przez pacjentów czy stopień suchości skóry. Jednymi z najbardziej rozpowszechnionych są skale SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) oraz EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) [Bożek 2016].

Skala SCORAD służy ocenie nasilenia AZS na podstawie cech klinicznych, tj. rumienia, sączenia i obecności strupów, zdarcia skóry, wystąpienia obrzęku i grudek, lichenizacji czy suchości skóry oraz objawów zgłaszanych przez pacjentów, do których należą świąd czy zaburzenia snu. Maksymalny wynik w skali SCORAD wynosi 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% — rozległość i objawy subiektywne [Bożek 2016, Oranje 2011]. Liczbę punktów przydzieloną w skali SCORAD można zinterpretować następująco [Oranje 2011]:

- postać lekka: <25 pkt;
- postać umiarkowana: 25-50 pkt;
- postać ciężka od 50 punktów.

Skala EASI opiera się na ocenie nasilenia i rozmiaru wyprysku. Maksymalny wynik w tej skali wynosi 72 punkty. Ważnym punktem odniesienia jest również odsetek pacjentów, u których stwierdzono 25%, 50% i 75% poprawę w skali EASI, dzięki czemu widoczna jest odpowiednia odpowiedź kliniczna. Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco [Bożek 2016, Leshem 2015]:

- czysta skóra: 0 pkt;
- prawie czysta skóra: 0,1-1 pkt;
- postać lekka: 1,1-7 pkt;
- postać umiarkowana: 7,1-21 pkt;
- postać ciężka: 21,1-50 pkt;
- postać bardzo ciężka: 50,1-72 pkt.

Wyróżniamy następujące powikłania AZS [Szczeklik 2020]:

- Podrażnienia powodujące wyprysk rąk — moczenie i częste mycie rąk, zwłaszcza przy użyciu detergentów powoduje wzmożenie ciężkości choroby. co może powodować niezdolność do wykonywania podstawowych czynności.
- Zakażenia skóry:
    - wirusowe, zwłaszcza wirusem opryszczki zwykłej i półpaśca;
    - bakteryjne, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
    - grzybice powierzchowne skóry wywołane przez *T. rubrum* lub *M. furfur*.
    - zapalenie złuszczające skórę, najczęściej pojawia się u chorych z poważnymi zmianami skórnymi, najczęściej w wyniku nadkażenia wirusowego lub bakteryjnego (VZV lub gronkowiec złocisty);
- Choroby oczu:
    - atopowe zapalenie spojówek i rogówki;
    - ograniczenie sprawności wzroku w wyniku długotrwałego zapalenia powiek, rogówki i spojówek;
    - zaćma, nie ma pewności klinicznej, czy jest powikłaniem AZS, czy efektem stosowania glikokortykosteroidów wokół oczu.
    - stożek rogówki to inaczej zniekształcenie rogówki oraz pogarszające się widzenie powstające prawdopodobnie w wyniku stałego pocierania i drapania swędzących powiek;

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Świat

AZS jest jedną z dominujących chorób alergicznych w światowej populacji, ujawniającą się przed okresem dojrzewania. Szacuje się, że choruje na nią aż 15-20% dzieci oraz 2-8% dorosłych. W przypadku około 45% chorych, pierwsze objawy choroby pojawiają się w pierwszych 6. miesiącach życia, u 60% — występują przed 1. rokiem życia, natomiast przed 5 rokiem życia objawy uwidocznią się u 90% dzieci. U zaledwie 17% chorych pierwsze objawy występują po okresie młodzieńczym [Szczeklik 2020].

Europa

Zgodnie z danymi z literatury dotychczas nie powstały żadne międzynarodowe, walidowane bazy danych epidemiologicznych dotyczących występowania AZS w Europie. W publikacji Kowalskiej-Olędzkiej zebrano dane dla poszczególnych państw uzyskane z rejestrów krajowych, badań na poziomie kraju lub badań międzynarodowych. Z opublikowanych danych wynika, że częstość występowania AZS wśród dorosłych w Europie waha się w granicach od 2,2% w Szwajcarii do 17,6% w Estonii [Kowalska-Olędzka 2019]. Biorąc pod uwagę dane dla poszczególnych państw można szacować, iż średnia częstość występowania AZS w Europie to 7,4%. Poniżej (por. Tab. 4) zaprezentowano szacunkowe dane dotyczące częstości występowania AZS u dorosłych pacjentów w krajach europejskich.

Tab. 4. Częstość występowania AZS u dorosłych w Europie.

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Belgia	5,9%
Bułgaria	15,0%

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Dania	10,0%
Estonia	17,6%
Francja	8,0%
Niemcy	5,1%
Węgry	5,0%
Islandia	8,1%
Włochy	6,6%
Norwegia	8,6%
Polska	3,0%
Serbia	4,0%
Hiszpania	4,2%
Szwecja	9,0%
Szwajcaria	2,2%
Ukraina	5,0%
Wielka Brytania	8,1%
Średnia	**7,4%**

AZS — atopowe zapalenie skóry.

Źródło: Kowalska-Olędzka 2019

Dane sugerują, iż częstość występowania AZS wśród dorosłych w Europie i USA waha się w granicach 7-14%, ze znacznym zróżnicowaniem między krajami. W publikacji Bylund 2020 dokonano przeglądu dostępnych publikacji dotyczących epidemiologii AZS na przełomie lat 1958-2018. Przytoczono sześć badań, które dotyczyły częstości występowania AZS u dorosłych pacjentów. Cztery spośród nich wykonano w szerokiej grupie wiekowej. Na ich podstawie można założyć, iż ogólna częstość występowania objawów AZS wśród dorosłych waha się w granicach 1,2% do 9,7%. Biorąc pod uwagę dane ograniczone do XXI wieku częstość występowania objawowego AZS osiągała 17,1% w Europie dla przypadków potwierdzonych diagnozą lekarską [Bylund 2020]. W Tab. 5 wymieniono szczegółowe dane dotyczące ogólnej częstości występowania objawów AZS wśród dorosłych.

Zgodnie z opinią autorów przeglądu, widoczna jest ogólna tendencja wzrostowa w zakresie częstości występowania AZS na przestrzeni lat. Niektóre źródła sugerują częstsze występowanie AZS u kobiet niż u mężczyzn, jednak wyniki dotyczące różnic między płciami nie dają jednoznacznych wyników [Bylund 2020].

Tab. 5. AZS zdiagnozowane przez lekarzy — częstość występowania.

Wiek pacjentów (lata)	Region	Liczba pacjentów (n)	Ogólna częstość rocznego występowania objawów AZS (%)
18-74	Europa	848 435	5,1
18-64	Francja	9 964	Średnio 3,5 (od 2,2 dla Niemiec do 8,1 dla Włoch)
	Niemcy	9 971	
	Włochy	9 897	
	Hiszpania	9 924	
	UK	10 001	

Wiek pacjentów (lata)	Region	Liczba pacjentów (n)	Ogólna częstość rocznego występowania objawów AZS (%)
18-65	Europa	9 971	2,2

n — liczba badanych; UK — Wielka Brytania; US — Stany Zjednoczone.

Źródło: Bylund 2020

Polska

W dostępnej literaturze, dotyczącej epidemiologii AZS, zarówno w Polsce, jak i na świecie, brakuje danych dotyczących choroby w zależności od jej stopnia nasilenia. Jedyną odnalezioną publikacji, która dotyka zróżnicowania nasilenia choroby wśród pacjentów jest Economedica 2020.

W Polsce pierwsze badania ankietowe oceniające rozpowszechnienia chorób alergicznych przeprowadzono w latach 90. XX wieku i potwierdziły one, że choroby alergiczne są poważnym problemem epidemiologicznym. Zgodnie z literaturą częstość występowania AZS u dorosłych w Polsce waha się od 0,4% do 1,5%. Jednak dane te pochodzą z badań ograniczających się do określonych rejonów Polski, pomijających obszary wiejskie, a także opierających się o odmienne metodologie i źródła danych. Wielu autorów podkreśla także wpływ różnych czynników środowiskowych i genetycznych na rozwój AZS oraz ich udział w zależności od regionu, intensywności i interakcji [Sybilski 2015].

W związku z brakiem kompleksowych badań oceniających znaczenie czynników ryzyka rozwoju objawów AZS w populacji polskiej w publikacji Sybilski 2015 dokonano przedstawienia epidemiologii AZS w populacji polskiej oraz analizy roli czynników ryzyka choroby. Dane, z których wynika rozpowszechnienie choroby, opierają się na wybranych polskich miastach i stanowią część badania ECAP dotyczącego epidemiologii zaburzeń alergicznych w Polsce [Sybilski 2015].

W badaniu ECAP wykorzystano założenia oraz metodologię zaproponowaną w badaniach ISAAC (ang. *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) oraz ECRHS II (ang. *European Community Respiratory Health Survey II),* zaś obszar badawczy wybrano zgodnie z wytycznymi ECRHS. ECAP objął populacje ośmiu największych aglomeracji miejskich w Polsce (każda powyżej 150 tys. mieszkańców) oraz dodatkowo jednego regionu wiejskiego, również liczącego ponad 150 tys., gdyż ludność wiejska stanowi 39% całej populacji Polski [Sybilski 2015].

Wykazano, iż w badanej populacji, obejmującej 18 617 respondentów, którzy poprawnie wypełnili kwestionariusz, częstość występowania AZS wynosi 3,9%. W projekcie wyodrębniono również populację młodych dorosłych w wieku między 20 a 44 r.ż. Biorąc pod uwagę wyłącznie ten przedział wiekowy badanych (9386 respondentów) oszacowano częstość występowania AZS na 3,0% w tej populacji [Sybilski 2015b].

W badaniu udowodniono również wpływ czynników środowiskowych na częstość występowania AZS. Należały do nich: palenie tytoniu, środowisko miejskie, warunki zamieszkania (np. obecność pleśni w mieszkaniu czy wyższy poziom ekonomiczny i edukacji rodziny. Płeć odgrywa ważną rolę w chorobie. Z badań wynika, że kobiety częściej chorują na AZS niż mężczyźni. Historia choroby w rodzinie stanowi istotny czynnik. Obecność AZS u matki wpływa na wzrost częstości pojawiania się AZS u dzieci. Potwierdzono również

mutację genu filagryny, który jest czynnikiem modyfikującym przebieg choroby i łączy się ze wzrostem jej występowania [Sybilski 2015].

Również ogólnopolskie badanie PMSEAD przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczyło badań nad AZS w Polsce. Przeprowadzone w latach 1998-1999, objęło ponad 16 tys. pacjentów w wieku od 3 do 80 lat. Finałowe dane wskazują na częstość występowania AZS u dorosłych na 1,6% [Liebhart 2014]. W 2020 r. populacja Polski wynosiła ponad 38 mln, z czego 31 mln stanowiły osoby powyżej 18 r.ż., dlatego można szacować, iż w Polsce żyje około 500 tys. dorosłych z AZS.

Z kolei zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego rozpowszechnienie AZS wśród osób dorosłych w Polsce waha się od 0,9 do 1,4% [PTA/PTD 2019]. Zgodnie z tymi danymi, populacja dorosłych chorych na AZS waha się w granicach od 281 do 439 tys. osób.

W najnowszym badaniu ECONOMEDICA 2020 dokonano oszacowań częstości występowania AZS u dorosłych osób w Polsce. W analizie uwzględniono stopień nasilenia choroby i częstość stosowania CsA w populacji chorych.

W badaniu oszacowano, że rozpowszechnienie AZS w populacji dorosłych Polaków wynosi 2,24%. 10% badanych stanowiły osoby z łagodną postacią AZS, 64% z umiarkowaną, a 26% pacjenci z ciężką postacią choroby. Wyniki te wskazują na niski odsetek chorych z łagodnymi objawami.

Według projektu Economedica, pod opieką dermatologów w Polsce znajduje się 178 234 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy zarejestrowano zaostrzenie choroby. Szczegółowe informacje dotyczące populacji podgrup pacjentów znajdują się w Tab. 7. Z badania wynika, że 54% pacjentów, nie było leczonych systemowo CsA z powodu odmowy pacjenta (66%) lub przeciwskazań do stosowania (24%). Głównym powodem odmowy stosowania CsA była obawa przed możliwymi skutkami ubocznymi. Wśród osób, które podjęły terapię CsA, 38% przerwało terapię, a u 47% nie zaobserwowano skuteczności klinicznej. Szczegółowe informacje dotyczące powodów odrzucenia CsA przez pacjentów z ciężką postacią AZS znajdują się w Tab. 6.

Autorzy badania wskazali, że populacja pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS potrzebuje nowatorskich rozwiązań terapeutycznych, które powinny być niezwłocznie wdrożone. Opóźnienie w zastosowaniu odpowiednio dopasowanych terapii może mieć znaczący wpływ na jakość życia i współistniejące schorzenia, takie jak zaburzenia snu, lęk czy depresja [Economedica 2020].

Tab. 6. Pacjenci z ciężką postacią AZS, u których nie zastosowano cyklosporyny.

Pacjenci, którzy nie skorzystali z CsA (N= 46 410)	**Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)**	**Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 24 miesięcy, n (%)**
Pacjenci nie przyjmujący CsA:		
z powodu braku wskazań do stosowania CsA	17 019 (46%)	15 994 (46%)
inny powód	20 078 (54%)	18 576 (54%)
Ogółem	37 097 (80%)	34 570 (74%)

Pacjenci, którzy nie skorzystali z CsA (N= 46 410)	Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 24 miesięcy, n (%)
Powód braku stosowania CsA mimo odpowiednich wskazań		
Odmowa pacjenta	13 309 (66%)	12 516 (67%)
Planowana ciąża	1 039 (5%)	1 039 (6%)
Choroby współistniejące/powiązane leczenie	3 731 (19%)	3 731 (20%)
Ogólny stan zdrowia pacjenta	2061 (10%)	2 061 (11%)
Inne (przeciwwskazania/ogólny stan zdrowia)	399 (2%)	194 (1%)
Pacjenci z przeciwskazaniami do stosowania CsA[#]	4 747 (24%)	4 543 (24%)

[#] — co najmniej jedno z przeciwskazań z 3, 4, 5

CsA — cyklosporyna A, n — liczba pacjentów w danym zdarzeniu; N — ogólna liczba pacjentów

Źródło: Economedica 2020

Tab. 7. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r.

Populacja pacjentów włączonych do badania		Udział w badanej populacji (%)	Udział w ogólnopolskiej populacji dorosłych* (%)	Ludność: projekcja na poziom ogólnopolski (n)	Populacja nieważona ustalona w badaniu (n)
Dorośli pacjenci z ciężkimi lub umiarkowanymi objawami AZS w ciągu ostatnich 12 miesięcy[#]		100%	0,6%	178 234	700
Postać choroby według lekarzy[#]	łagodna	10%	0,06%	18 560	70
	umiarkowana	64%	0,36%	113 264	366
	ciężka	26%	0,15%	46 410	264

* — na podstawie danych GUS z 2016 roku: 31 537 200

[#] — dorośli pacjenci pozostający pod specjalistyczną opieką lekarzy dermato-wenerologów

n-— liczba pacjentów w danym zdarzeniu

Źródło: Economedica 2020

2.6 Obciążenie chorobą

AZS jest chorobą, która dotyka niezależnie od wieku — zarówno dzieci, jak i dorosłych. Ma ogromny wpływ na jakość życia, zakłóca relacje rodzinne i społeczne, a także powoduje niekończące się obciążenia finansowe dla pacjentów, ich rodzin oraz społeczeństwa, generując bezpośrednie i pośrednie wydatki medyczne [Drucker 2016].

Skutki AZS obejmować mogą szereg obszarów, w tym sferę emocjonalną i psychiczną, aktywność fizyczną, funkcjonowanie społeczne, zaburzenia snu, zmniejszoną produktywność

pracy, wydatki finansowe, zajęcia rekreacyjne i relacje rodzinne. Wpływ jest różny w zależności od wieku [Amicus 2020]. Pacjenci unikają szkoły, zatrudnienia, życia towarzyskiego czy sportu, mają problemy z adaptacją, anhedonią i napadami złości. Dodatkowo AZS może ograniczać codzienne aktywności, takie jak golenie czy makijaż [Anderson 2001]. Wśród chorych na AZS występuje wysokie ryzyko rozwoju depresji, umiarkowane lub niskie ryzyko samobójstwa oraz zaburzenia snu. Myśli samobójcze występują aż u około 12,7% chorych. Jest to spowodowane głównie bólem i świądem skóry [Amicus 2020].

Ból skóry jest ważnym objawem AZS. Jak wynika z badań, doświadcza go 91,5% respondentów, z czego 57,7% określa go jako palący, a dla 58,6% jako dokuczliwy. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS wskazują również na inne uciążliwe objawy — łuszczenie się i pękanie skóry, krwawiące i sączące się rany, które znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, ograniczają aktywność oraz sprzyjają rozwojowi zakażeń skóry [Amicus 2020].

Konieczność systematycznego leczenia miejscowego, zwłaszcza z powodu zapachu i konsystencji maści, a także czasochłonności całego procesu nie poprawia jakości życia pacjentów. Uznaje się, że jakość życia chorych na AZS jest niższa niż pacjentów z cukrzycą typu I. 90% respondentów uważa, że po rozpoznaniu choroby pogorszyła się ich jakość życia, aż 20% uznaje, że choroba ogranicza ich relacje społeczne. 90% ankietowanych jest zakłopotanych wyglądem swojej skóry [Amicus 2020], a 30% pacjentów i ich opiekunów ocenia, że AZS ma wpływ na wszystkich członków gospodarstwa domowego. Dotyczy to zwłaszcza rodziców dzieci dotkniętych AZS. Wyróżnić można między innymi brak snu czy duże obciążenie emocjonalne związane z obserwowaniem objawów doświadczanych przez własne dzieci. Wiele badań dowiodło, że spadek jakości życia jest wprost proporcjonalny do nasilenia objawów choroby [Zuberbier 2006, Drucker 2016].

Leczenie AZS wymaga stałej kontroli objawów chorobowych, zapobiegania zaostrzeniom i zapewnienia pacjentowi dobrej jakości życia. Bardzo istotną rolę odgrywają doświadczenie i ścisła współpraca z pacjentem lub jego rodzicami, edukacja, profilaktyka, unikanie czynników zaostrzających chorobę, przywracanie zaburzonych funkcji bariery skórnej, opanowanie świądu skóry oraz eliminacja zmian zapalnych i zakażenia skóry. Pacjenci wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich przypadkach hospitalizacji na oddziałach zajmujących się leczeniem tej choroby [Amicus 2020].

Absencja chorobowa jest to niezdolność do pracy spowodowana chorobą własną lub koniecznością opieki nad chorym członkiem rodziny. Zmiany w dynamice tego zjawiska są wskaźnikiem poziomu zdrowia społeczeństwa, kondycji systemu ochrony zdrowia, a dodatkowo sytuacji na rynku pracy. W Polsce w 2018 roku liczba dni absencji chorobowej, której powodem było AZS wyniosła blisko 70 000. Znacznym kosztem jest również zmiana stylu życia. Pacjenci z AZS są zmuszeni do modyfikowania diety, noszenia szczególnej odzieży, używania specjalnej pościeli i kupowania dodatkowych, dedykowanych artykułów gospodarstwa domowego (np. odkurzacz do roztoczy, nawilżacz) [ZUS 2019, Amicus 2020].

Obliczanie bezpośrednich i pośrednich kosztów medycznych powiązanych z AZS jest utrudnione. Wśród kosztów bezpośrednich należy wyróżnić koszty wizyt lekarskich i ambulatoryjnych, leczenia szpitalnego oraz leków czy dermokosmetyków. Koszty pośrednie dotyczą ogólnego spadku odczuwalnej jakości życia, a także zmniejszenie wydajności w pracy czy całkowitą z niej rezygnację. W 2004 roku oszacowano, iż całkowite koszty

leczenia AZS w USA to ponad 4,2 mld USD, z czego 24% kosztów stanowiły bezpośrednie koszy medyczne. Wyliczone obciążenia są jednak najpewniej niedoszacowane [Drucker 2016].

Powstały w 2018 roku raport EFA (ang. *European Federation of Allergy and Airways*) pokazał, że tylko 5% pacjentów z AZS nie ponosi pozaplanowych kosztów związanych z leczeniem. Średni roczny koszt leczenia, ponoszony przez pacjenta mieszkającego w kraju europejskim wyniósł aż 927,12 EUR [EFA 2018]. Wykazano także, że w Polsce aż 97% ankietowanych pacjentów odczuwa wpływ wydatków finansowych na budżet domowy ze względu na konieczność zakupu środków niezbędnych do pielęgnacji i terapii skóry [Amicus 2020].

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia AZS, wynikającym w głównej mierze z przewlekłego charakteru choroby oraz jej częstych nawrotów, jest poprawa jakości życia chorego. W przypadku właściwie poprowadzonej kuracji poprawa jakości skóry u pacjenta jest widoczna po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Niewłaściwe leczenie, utrzymujące się ogniska zapalne w organizmie czy kontaktowe zapalenie skóry są najczęstszymi przyczynami wydłużenia się tego czasu.

Odpowiednia pielęgnacja skóry stanowi podstawę leczenia AZS. Codzienne stosowanie emolientów, częste nawilżanie skóry, a także szybkie rozpoznanie, a następnie unikanie czynników wywołujących i nasilających zmiany chorobowe są fundamentalne dla ograniczenia choroby. Leki o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym są przepisywane w zależności od nasilenia choroby i stanowią kolejny etap odpowiednio dobranego leczenia. W ciężkich przypadkach, gdzie zmiany obejmują znaczną powierzchnię skóry, chory może wymagać hospitalizacji [Szczeklik 2020].

Leczenie miejscowe opiera się na stosowaniu preparatów, takich jak [Szczeklik 2020]:

- emolienty — pielęgnacja skóry polega na stosowaniu kosmetyków hipoalergicznych zawierających emolienty, które pomagają zmiękczyć i nawilżyć skórę. W celu dopasowania do preferencji pacjenta występują w formie kremów, maści, zawiesin i mydeł;
- mGKS są to leki podstawowego leczenia. Mają działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwświądowe i antyproliferacyjne [PTA/PTD 2019]. Leczenie można prowadzić na dwa sposoby [Szczeklik 2020]:
    - metodą ciągłą — zwykle 1x dziennie, aż do opanowania ostrego stanu zapalnego, zaczynając od silniejszego mGKS i stopniowo zastępując go preparatem o mniejszej sile działania. Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie stanowi stopień odczuwania przez pacjenta świądu;
    - metodą przerywaną (naprzemienną) — stosuje się mGKS o tej samej sile działania w stopniowo wydłużanych odstępach czasu. Taka terapia zmniejsza ryzyko działań niepożądanych i nawrotów AZS;
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) — zmniejszają rozległość i nasilenie zmian chorobowych oraz objawy podmiotowe AZS. Leki dostępne są w formie kremu lub maści. Ich najważniejszą rolą jest hamowanie aktywacji limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimekrolimus zalecany jest do użytkowania w łagodnej formie AZS, może być rozważany również w umiarkowanym AZS. Jest odpowiedni do stosowania na wrażliwych rejonach skóry. Takrolimus polecany jest dla pacjentów

zmagających się umiarkowanym i ciężkim wypryskiem atopowym [PTA/PTD 2019, Szczeklik 2020];

- Wilgotne opatrunki okluzyjne — stosowane w zaostrzeniach AZS. Po nałożeniu na skórę emolientu nakrywa się ją wilgotną gazą lub bandażem, na który nakłada się suchą opaskę lub specjalistyczną odzież dla chorych na AZS. Terapię prowadzi się przez 3-14 dni [Szczeklik 2020];
- Miejscowe leki przeciwdrobnoustrojowe — do miejscowych antyseptyków należą triklosan, chlorheksydyna i fiolet krystaliczny (0,3%). Dodanie miejscowego leku przeciwdrobnoustrojowego do mGKS daje większą poprawę kliniczną niż stosowanie samego mGKS [Szczeklik 2020].

Terapia systemowa zalecana jest u pacjentów, u których inne terapie nie przynoszą skutków [PTA/PTD 2019]. Leczenie ogólne polega na stosowaniu [Szczeklik 2020]:

- cyklosporyny A, która jest lekiem pierwszego rzutu w przypadkach ciężkiego AZS u dorosłych. Działa wybiórczo we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, co powoduje zahamowanie ekspresji genów dla wybranych cytokin, a także hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co powoduje biosyntezę i wydzielanie IL-1 [PTA/PTD 2019];
- leczenia przeciwdrobnoustrojowego stosowanego w wypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry;
- glikokortykosteroidów doustnych, stosowanych podczas krótkotrwałego leczenia zaostrzonego AZS, aby uzyskać szybką poprawę. Należy stosować je przez okres jednego tygodnia, tylko w wyjątkowych sytuacjach. Grupa leków wykorzystywana w leczeniu dorosłych pacjentów [PTA/PTD 2019];
- leków przeciwhistaminowych, stosowanych ze względu na korzystny wpływ przeciwświądowy. Pozwala to na regulację zaburzeń snu i ograniczenie trudności z zasypianiem [PTA/PTD 2019];
- swoistej immunoterapii alergenowej (SITA) —Wskazaniem do SITA jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrznopochodne zależne od immunoglobuliny E (igE). Swoista immunoterapia alergenowa w AZS cechuje się dużą skutecznością kliniczną u chorych z objawami uczulenia na alergeny powietrznopochodne całoroczne i sezonowe, szczególnie u pacjentów uczulonych na jedną grupę alergenów [PTA/PTD 2019].
- Innych, stosowanych jako leki drugiego rzutu:
    - azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), metotreksat (MTX), są lekami stosowanymi pozarejestracyjnie. Wykorzystywane są do leczenia ciężkich postaci AZS, które są oporne na inne metody terapii [PTA/PTD 2019];
    - dupilumab, jest lekiem stosowanym u pacjentów o umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy nie mogą być leczeni miejscowo, ze względu na brak efektywności lub gdy inne systemowe leczenie jest niewskazane [Szczeklik 2020, Wollenberg 2018];
    - antymetabolity, leki przeciwleukotrienowe, INF-γ oraz immunoglobuliny dożylne są często stosowane jako leczenie systemowe, mimo, że ich działanie nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [Szczeklik 2020].

Latem, u większości chorych z AZS obserwuje się zmniejszenie nasilenia zmian skórnych. Jest to spowodowane immunosupresyjnym działaniem promieniowania słonecznego na układ immunologiczny skóry. Wyróżniamy następujące formy fototerapii: UVB, wysokopasmowe UVA i UVA-1, UVB, PUVA oraz Balneo-PUVA. Fototerapię można wprowadzić do leczenia po 12 r.ż. [Szczeklik 2020].

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ostatnie wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 20.07.2021 r. Przeszukano strony następujących organizacji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD);
- *The European Dermatology Forum* (EDF);
- *The European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *British Association of Dermatologists* (BAD);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN);
- *The American Academy of Dermatology* (AAD);
- *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (AAAAI).

2.8.1 Wytyczne PTA/PTD 2019

Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne PTA i PTD skupiły się na profilaktyce, leczeniu miejscowym, ogólnym, fototerapii oraz nowych metodach leczenia w AZS.

Ze względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2019 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi. W okresie zaostrzeń choroby należy rozważyć współistnienie infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej i zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie fototerapii lub leczenia systemowego.

Jednym z najważniejszych punktów terapii podstawowej jest edukacja. Brak współpracy ze strony pacjenta lub opiekunów jest częstą przyczyną niepowodzenia terapii, dlatego programy edukacyjne, „szkoły atopii", ulotki informacyjne, filmy itp. są istotnym elementem leczenia.

Terapia emolientowa jest jednym z działań profilaktycznych. Zaleca się stosowanie emolientów 2-3 razy dziennie, w ilości minimum 500 g tygodniowo u osób dorosłych. Należy dobierać je indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej

aktywności oraz ewentualnej alergii kontaktowej. W przypadku stanu zapalanego najpierw stosuje się miejscową terapię przeciwzapalną, gdyż nawet najlepsze emolienty mogą drażnić skórę zmienioną zapalnie, co zniechęca pacjentów do ich stosowania.

Miejscowa terapia przeciwzapalna dotyczy stosowania mGKS lub mIK, które w skojarzeniu z emolientami zapewniają odpowiedni efekt terapeutyczny, jednak powinny być stosowane według zaleceń producenta, gdyż ich częstsze aplikowanie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Do mIK należą — takrolimus i pimekrolimus. Hamują one aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimekrolimus w postaci kremu o stężeniu 1% zalecany jest jako leczenie pierwszego wyboru w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może on być rozważany jako leczenie z wyboru w AZS o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Takrolimus w maści o stężeniu 0,03% i 0,1% zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym. Takrolimus w porównaniu z pimekrolimusem ma szybsze i silniejsze działanie, a poprawa kliniczna widoczna jest już w pierwszym tygodniu leczenia. W terapii ostrych zmian zapalnych należy rozważyć wstępne leczenie mGKS przed zmianą na mIK. Do kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS również zaleca się mGKS, a następnie, do czasu ustąpienia objawów, mIK. Terapia proaktywna to długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawia się wyprysk, po jego remisji. U pacjentów stosujących terapię proaktywną takrolimusem wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS. Terapia proaktywna stosowana 2 razy w tygodniu przez dłuższy czas może pomóc zredukować nawroty choroby.

Jedną ze znanych metod leczenia AZS są mokre opatrunki. Polegają na nakładaniu dwóch warstw bandażu, gdzie pierwsza stosowana jest bezpośrednio na skórę posmarowaną emolientem lub proponianem flutikazonu, w stężeniu 0,05%, lub furoinianem momotezonu w odpowiednim rozcieńczeniu. Druga warstwa nakładana jest na opatrunek powierzchowny. Terapia trwa od 3 do 14 dni i prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych. Wymaga ona porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy.

Skóra chorych na AZS pozbawiona jest naturalnej różnorodności mikrobiologicznej. W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry pacjenta przeważa gronkowiec złocisty. Zastosowanie antyseptycznych kąpieli z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta. Nie zaleca się jednak przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykoodporności.

Fototerapia jest jedną z chętniej wybieranych metod leczenia. Może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS. Wąskozakresowy UVB jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia umiarkowanego i ciężkiego AZS. W terapii dorosłych zalecane są również średnie dawki UVA1 (340-400nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność.

W przypadku AZS o umiarkowanym i ciężkim przebiegu oraz przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia CsA lub dupilumabu, MTX, AZA, MMF czy mGKS. CsA jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu

oraz poprawia jakość snu. Korzystny efekt obserwuje się już w czasie 2-6 tygodni od włączenia leczenia. Czas leczenia CsA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Mimo dużej skuteczności CsA w leczeniu AZS stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Rekomendowane jest ścisłe monitorowanie leczenia.

Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13. Może on być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. MTX, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestracyjnych u pacjentów z AZS. Jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. MTX oraz AZA są zalecane w ciężkich postaciach AZS, opornych na inne metody leczenia. AZA jest skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania, efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. MMF może być stosowany w leczeniu dorosłych z AZS, jeżeli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana.

Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwświądowe i sedatywne, co jest korzystne u pacjentów z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa.

Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrznopochodne zależne od IgE. O skuteczności SITA decyduje prawidłowa kwalifikacja pacjentów, odpowiedni dobór składu szczepionki i właściwe prowadzenie terapii. Swoista immunoterapia alergenowa powinna być prowadzona systematycznie przynajmniej przez 4-5 lat przez lekarza specjalistę. Konieczne jest spełnienie warunków bezpieczeństwa, z uwzględnieniem możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych.

W rekomendacjach wspomniano również o lekach będących w fazie klinicznej — leki biologiczne, inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDE4) oraz inhibitory kinaz białkowych Janusa (JAK). Dużą uwagę zwraca na siebie również medycyna personalizowana. Oznaczenia biomarkerów specyficznych dla poszczególnych endotypów choroby umożliwi kwalifikację pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych i wdrożenie skutecznego leczenia celowanego.

2.8.2 Wytyczne EADV/ISAD/OPENED 2021

Wytyczne oparto na opiniach ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Atopowego Zapalenia Skóry (ISAD) oraz Stowarzyszenia na rzecz Edukacji Pacjentów w Dermatologii (OPENED).

Przedstawiono ogólne zasady leczenia oraz bardziej szczegółową ocenę terapii miejscowych i ogólnych.

Leczenie AZS często wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Leczenie świądu i bólu opiera się głównie na terapii miejscowej. Dostępne są jednak inne opcje terapeutyczne, takie jak leki systemowe, fototerapia, balneoterapia i kontrola czynników środowiskowych. Terapia miejscowa jest czasochłonna zarówno dla pacjentów, jak i dla rodziców dzieci z AZS. Istnieją

jednoznaczne dowody, że stosowanie miejscowych leków przeciwzapalnych jest istotną opcją terapeutyczną, która w znacznym stopniu zmniejsza świąd w AZS. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od pacjentów z AZS, najczęściej stosowanym lekiem zmniejszającym świąd były preparaty nawilżające, następnie kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i mIK.

Stosowanie emolientów zapobiega tworzeniu się potencjalnie bolesnych zmian. Emolienty powinny być stosowane często i obficie, w ilości co najmniej 250 g/tydzień dla osoby dorosłej. Koszt wysokiej jakości emolientów często ogranicza ich stosowanie, ponieważ w wielu krajach są one sprzedawane bez refundacji, a wymagane ilości są zazwyczaj wysokie.

Miejscowymi środkami farmakologicznymi z wyboru są mGKS. Zalecane są one w przypadku umiarkowanego i ciężkiego AZS oraz u pacjentów, którzy nie reagują na same emolienty. Przy wyborze mGKS należy wziąć pod uwagę kilka czynników, w tym wiek pacjenta, obszary dotknięte chorobą, rozległość zmian, postać leku, koszt leku, czas trwania leczenia, możliwe działania niepożądane i ewentualną kortykofobię. Częstotliwość stosowania zależy od stosowanego mGKS, przy czym stosuje się je raz do dwóch razy na dobę, a następnie stopniowo zmniejsza się ich dawkę, stosując dwa razy w tygodniu w miejscach, w których często dochodzi do zaostrzeń, w celu podtrzymania leczenia.

Do mIK należą pimekrolimus w kremie i takrolimus w maści 0,1% i 0,03%. Są one często stosowanymi lekami w leczeniu AZS. Mogą być szczególnie skuteczne w leczeniu świądu i bólu, ponieważ indukują aktywację TRPV1 na neuronach. Zalecana częstotliwość stosowania wynosi dwa razy dziennie, natomiast optymalny czas leczenia trwa do ustąpienia ostrej fazy choroby. Zapobieganie nawrotom jest możliwe dzięki przerywanemu stosowaniu mIK (2-3 razy w tygodniu) na obszarach, które często ulegają zaostrzeniu. W niektórych przypadkach należy zacząć od mGKS, aby zmniejszyć stan zapalny, a następnie przejść na mIK.

U pacjentów z AZS mogą wystąpić rozległe skórne infekcje wirusowe i infekcje bakteryjne, które mogą nasilać świąd i ból. Należy leczyć je w sposób indywidualny.

Wprowadzane są nowe, obiecujące alternatywne metody leczenia. PDE4 są skuteczne w AZS zmniejszając stan zapalny i świąd poprzez obniżenie poziomu IL-4 i IL-31. W zbiorczej analizie pierwszych 4 badań, leczenie 2% maścią miejscową z kryzaborolem powodowało statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym punkcie czasowym ocenianym w obu analizach. Kryzaborol jest opcją leczenia miejscowego, która może szybko złagodzić świąd związany z atopowym zapaleniem skóry. Nowatorskie miejscowe inhibitory JAK są równie skuteczne w leczeniu świądu, działając bezpośrednio na czuciowe włókna nerwowe poprzez blokowanie transfosforylacji receptorów cytokinowych, a w konsekwencji ich aktywności. Są one obiecującymi lekami w leczeniu AZS. Pacjenci leczeni tofacitinibem wykazywali znaczącą poprawę we wszystkich wstępnie określonych punktach końcowych skuteczności oraz w przypadku świądu w 4. tygodniu. Tapinarof może być skutecznym lekiem w leczeniu AZS modulującym receptor węglowodorów arylowych. Z badań wynika, że pacjenci leczeni tapinarofem uzyskali co najmniej 3-punktową poprawę w zakresie świądu/krwi metodą NRI.

Często wybieraną metodą drugiego rzutu jest metoda mokrych opatrunków. Zwiększa ona przenikanie środków miejscowych, zmniejsza utratę wody i chroni przed rozdrapywaniem.

Zaleca się ją w przypadku umiarkowanego, ciężkiego lub opornego na leczenie AZS u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy.

Fototerapia stanowi dobrze udokumentowaną opcję leczenia i jest zalecana u pacjentów powyżej 18. roku życia. Wykazano, że leczenie UV-A1 jest skuteczne w zaostrzonej fazie AZS, jak również w przypadkach z przewlekłym świądem. W przeglądzie systematycznym i wytycznych stwierdzono, że wąskopasmowe UV-B jest bardziej skuteczne i chętniej wybierane niż leczenie UV-A. UV-A1 jest natomiast skuteczniejsze niż miejscowe steroidy i stosowanie kombinacji UV-A/UV-B. Terapia być łączona z leczeniem miejscowym, z wyjątkiem mIK i systemowych leków immunosupresyjnych.

Leczenie ogólnoustrojowe jest wskazane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym. Wyróżniamy leczenie z użyciem:

- CsA — Zmniejsza ona transkrypcję kilku mediatorów świądu, takich jak interleukina IL-2 i IL-4. W związku z tym może być stosowana w leczeniu świądu w AZS. Długotrwała terapia CsA nie jest zalecana ze względu na ryzyko toksycznego działania na nerki. Pacjenci w podeszłym wieku z istniejącą wcześniej chorobą nerek muszą być traktowani ze szczególną ostrożnością.
- Dupilumabu — przeciwciało monoklonalne (mAb), które wiąże się z podjednostką α kompleksu receptorów IL-4 oraz IL-3. Odnotowano znaczące efekty kliniczne w 3 różnych narzędziach oceny nasilenia wyprysku — skali EASI, SCORAD oraz NRS.
- Kortykosteroidów — stosowane ogólnoustrojowo odgrywają ograniczoną rolę w leczeniu AZS i mają ograniczony korzystny wpływ na świąd i ból. Kortykosteroidy nie powinny być stosowane u dzieci, a u dorosłych powinny być zarezerwowane dla przypadków umiarkowanego i ciężkiego przebiegu AZS w szczególnych warunkach np. brak innych możliwych alternatywnych metod leczenia, lub stosowanie kortykosteroidów doraźnie, jako terapii krótkotrwałej do 1 tygodnia, w celu uzyskania natychmiastowej ulgi przed rozpoczęciem innych terapii systemowych lub fototerapii.
- MTX, AZA oraz MMF — są to leki drugiego wyboru. MTX jest drugą linią leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS. Wykazano korzystny wpływ MMF na świąd u chorych na AZS.
- Leków przeciwhistaminowych — często stosowane, jednak nie mają widocznej istotnej różnicy w stosowaniu w porównaniu z placebo.

Nowe terapie nakierowane są na ograniczenie świądu u chorych na AZS. Do takiego leczenia możemy zaliczyć:

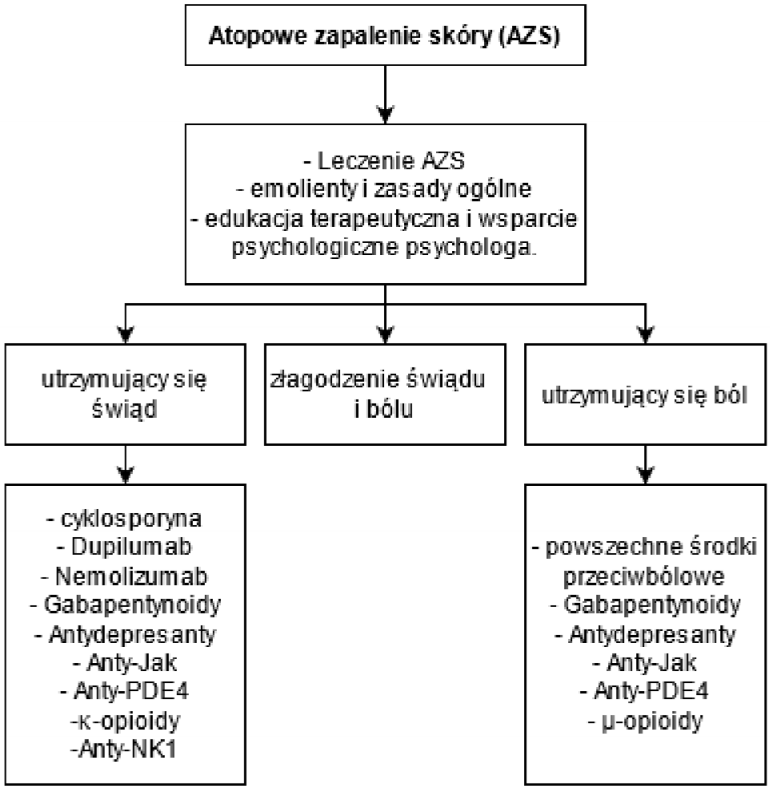
- Nemolizumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi AIL-31, które zostało opracowane specjalnie do leczenia świądu związanego z AZS. Badania kliniczne wykazały zmniejszenie świądu o około 50% po pierwszej dawce.
- Tralokinumab i lebrikizumab — w randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy IIa w 8. tygodniu leczenia wykazano obiecujący efekt terapeutyczny doustnie podawanego antagonisty receptora histaminowego 4 na stan zapalny skóry i świądu u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS.

- Inhibitory JAK/STAT mogą być również stosowane w leczeniu ogólnoustrojowym, są one obiecującymi metodami leczenia AZS:
    - **Baricytynib jest skuteczny w umiarkowanie do ciężkiej postaci AZS, z poprawą w zakresie świądu (45% zmiana w NRS świądu w 1. tygodniu) i utraty snu.**
    - Tofacitinib— zaobserwowano znaczącą poprawę we wszystkich punktach końcowych skuteczności.
    - Tezepelumab — mAb skierowany przeciwko krążącej limfopoetynie grasiczej (TSLP) ,która odgrywa kluczową rolę w AZS i w patofizjologii świądu, jednak wyniki badania fazy II nie potwierdziły jego skuteczności.

Algorytm proponowanego leczenia atopowego zapalenia skóry przedstawiono na Rys. 1.

Kompleksowe, interdyscyplinarne podejście do programu edukacyjnego i terapii behawioralnej może poprawić wyniki leczenia. Udowodniono, że programy edukacyjne są pomocne w terapii AZS, przy czym na całym świecie można stosować różne modele. Nawet u dorosłych, dzięki zorganizowanej edukacji pacjentów, można osiągnąć znaczącą poprawę zarówno w zakresie nasilenia choroby, jak i zachowań związanych z radzeniem sobie ze świądem. Podejścia do edukacji terapeutycznej w zakresie świądu i AZS są niejednorodne. Częścią programu powinna być także zmiana odruchów w celu przerwania cyklu świąd-drapanie.

Rys. 1. Algorytm propozycji leczenia atopowego zapalenia skóry.



AZS — atopowe zapalenie skóry; Anty-Jak — anty kinazy Janusa; Anty-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4; anty-NK1 — anty receptory neurokininowe 1.

2.8.3 Wytyczne NICE 2021

Wytyczne NICE dotyczą wszystkich osób dotkniętych AZS powyżej 12 roku życia.

Zaleca się, aby mGKS w leczeniu wyprysku atopowego były przepisywane do stosowania tylko raz lub dwa razy na dobę.

Zaleca się również, aby w przypadku, gdy więcej niż jeden alternatywny mGKS jest uważany za klinicznie właściwy w danej klasie mocy, przepisywany był lek o najniższym koszcie nabycia. Należy wziąć pod uwagę wielkość opakowania i częstość stosowania.

Baricytynib lub dupilumab są zalecane jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, gdy nie ma poprawy leczenia po zastosowaniu przynajmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego, takiego jak CsA, MTX, AZA czy MMF, lub gdy są one przeciwwskazane lub nietolerowane.

Takrolimus stosowany miejscowo nie jest zalecany w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego ani jako lek pierwszego rzutu w leczeniu wyprysku atopowego o jakimkolwiek nasileniu. Należy go stosować, w zakresie jego wskazań rejestracyjnych, jako opcja drugiego wyboru w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, który nie został opanowany przez mGKS.

Alitretynoina jest zalecana, w ramach licencjonowanych wskazań, jako opcja leczenia u dorosłych z przewlekłym AZS, który nie reaguje na silne mGKS.

Obecne leczenie systemowe umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry obejmuje CsA, MTX, AZA i MMF.

2.8.4 Wytyczne ETFAD/EADV 2020

W publikacji EADV wraz z Europejską grupą zadaniową ds. AZS (ETFAD) przedstawiono doświadczenia, opinie i zalecenia dotyczące aktualnych metod leczenia i postępowania w AZS. Wykorzystano dostępne wytyczne, dokumenty przedstawiające stanowisko oraz istotne dane oryginalnych z punktu widzenia lekarzy ekspertów regularnie zajmujących się pacjentami z AZS. Wytyczne stanowią opracowanie eksperckie przekazujące klinicznie użyteczne informacje dotyczące rozpoznawania i leczenia AZS.

Wstępne badania pacjenta, u którego podejrzewa się AZS muszą obejmować szczegółowy wywiad dotyczący okoliczności zaostrzenia oraz dokładne badanie dermatologiczne. Terapeutyczna edukacja pacjentów jest niezwykle pomocnym narzędziem w radzeniu sobie z przekonaniami i pytaniami pacjentów dotyczącymi choroby i leczenia.

Ponieważ AZS jest chorobą przewlekłą, leczenie musi być planowane z długoterminową perspektywą, a szczególną uwagę należy zwrócić na wszelakie aspekty bezpieczeństwa.

Oczyszczanie skóry jest ważnym elementem leczenia. ETFAD zaleca regularne kąpiele lub prysznic w ciepłej, ale nie gorącej wodzie, z użyciem bardzo łagodnych produktów myjących na bazie środków powierzchniowo czynnych i emolientów. Wysokiej jakości produkty zapobiegają rozwojowi zaostrzeń i konieczności stosowania przeciwzapalnych mGKS i mIK. ETFAD zaleca codzienne stosowanie dużych ilości emolientów, co najmniej 30 g dziennie lub 1 kg/miesiąc w przypadku osoby dorosłej.

ETFAD zaleca wykonanie badań alergologicznych u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS, które mogą obejmować oznaczenie stężenia IgE w surowicy, skórne testy punktowe oraz testy płatkowe w kierunku uczulenia kontaktowego na składniki emolientów i miejscowych środków przeciwzapalnych, w zależności od indywidualnego wywiadu.

Skuteczna terapia miejscowa opiera się na trzech podstawowych zasadach — odpowiednia siła działania, wystarczające dawkowanie i prawidłowe stosowanie. Leczenie miejscowe powinno być, w miarę możliwości, stosowane na nawilżoną skórę, szczególnie w przypadku stosowania maści. Nawet bez stosowania mokrych okładów, terapia miejscowa jest czasochłonna. Pacjenci powinni zaplanować 30 min na jedną sesję. Zwykle wystarcza jeden dobrze przeprowadzony zabieg dziennie.

mGKS są obecnie lekami pierwszego wyboru w leczeniu przeciwzapalnym w AZS. Stosowanie należy rozpocząć natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów zaostrzenia. Najbardziej odpowiednim sposobem stosowania mGKS i unikania skutków ubocznych związanych ze steroidami jest wczesna interwencja połączona z konsekwentną podstawową pielęgnacją skóry emolientami w celu ustabilizowania choroby. Krótkotrwałe, dobrze prowadzone leczenie systemowe może być bezpieczniejsze i bardziej wskazane niż długotrwałe stosowanie GKS o dużej sile działania. Edukacja pacjentów i pracowników służby zdrowia jest konieczna w celu poprawy przestrzegania zasad leczenia.

mIK wykazują dość dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z mGKS, takich jak atrofia skóry. Działanie przeciwzapalne wynika z hamowania produkcji cytokin prozapalnych przez limfocyty T i komórki tuczne, natomiast część ich działania przeciwświądowego przypisuje się swoistemu wpływowi na neurony TRPV1 w skórze. ETFAD zaleca stosowanie mIK na delikatnych obszarach ciała. Pimekrolimus stosuje się w łagodnym AZS, a takrolimus w umiarkowanym i ciężkim AZS oraz w długotrwałym leczeniu miejscowym.

Miejscowe stosowanie agonistów receptorów węglowodorów akrylowych jest jedną z najstarszych metod leczenia AZS, o wieloletnim, ale stale zmniejszającym się zastosowaniu klinicznym i umiarkowanej skuteczności. Mogą one przywracać ekspresję filagryny i przeciwdziałać wywołanej przez Th2 dysregulacji białek bariery skórnej poprzez aktywację receptora węglowodorów arylowych i deprofosforylację STAT6, zmniejszając w ten sposób spongiozę, apoptozę i ekspresję CCL26 w zmianach chorobowych AZS.

PDE4 jest kluczowym regulatorem produkcji cytokin zapalnych w AZS poprzez degradację cyklicznego monofosforanu adenozyny. PDE4 są skuteczne i bezpieczne dla pacjentów z AZS o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Dodatkowo ETFAD zaleca wprowadzenie proaktywnej terapii za pomocą mIK lub mGKS u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS.

Fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresem remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych działań niepożądanych. Zwykle stosowana jest jako terapia drugiego rzutu, zwłaszcza w leczeniu fazy przewlekłej u dorosłych. nb-UVB jest wskazany w przewlekłych umiarkowanych postaciach AZS i wydaje się powodować mniejszy rumień w porównaniu z szerokopasmowym UV. Średnie dawki UVA1 wydają się być równie skuteczne

jak nb-UVB, ale są bardziej czasochłonne. Należy rozważyć równoczesne leczenie za pomocą GKS, emolientów i fototerapii w celu zmniejszenia zaostrzeń.

ETFAD nie zaleca SITA jako ogólnej metody leczenia, jednak można jednak rozważyć u wybranych pacjentów z uczuleniem na roztocze kurzu domowego, pyłki brzozy lub traw, u których występuje ciężkie AZS i zaostrzenie kliniczne w wywiadzie po ekspozycji na alergen sprawczy lub dodatni wynik testu płatkowego w kierunku atopii.

Leki przeciwhistaminowe (H1RA) są często stosowane w celu zmniejszenia świądu w ostrych zaostrzeniach AZS. Jednakże ETFAD nie zaleca powszechnego stosowania H1RA pierwszej lub drugiej generacji w leczeniu świądu w AZS. H1RA mogą być próbowane w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie za pomocą mGKS, mIK i emolientów jest niewystarczające.

Leczenie ogólnoustrojowe jest konieczne, jeśli AZS nie można wystarczająco kontrolować za pomocą odpowiedniego leczenia miejscowego i fototerapii. Przydatne może być również zmniejszenie całkowitej dawki GKS u pacjentów, którzy potrzebują dużych ilości silnie działających GKS na rozległe obszary ciała przez dłuższy czas, aby kontrolować chorobę. Wyróżniamy tutaj leczenie z użyciem:

- Systemowych kortykosteroidów — są szybkie i skuteczne, ale mają niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści. Powinny być stosowane tylko przez 1-2 tygodnie w ciężkich i ostrych zaostrzeniach ze względu na wiele długoterminowych działań niepożądanych.
- CsA — jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 3 miesięcy do 1 roku, ale niektórzy pacjenci bardzo dobrze tolerują znacznie dłuższe leczenie małymi dawkami CsA. Zwykle jest rozważana jako opcja pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego.
- MTX — ma powolny początek działania, maksymalną skuteczność kliniczną osiąga po 8-12 tygodniach. Niektóre doniesienia sugerują, że u dorosłych pacjentów można zastosować większą dawkę MTX (od 15 do 25 mg/tydzień), aby osiągnąć maksymalną skuteczność.
- AZA — ma powolny początek działania, maksymalną skuteczność kliniczną osiąga po 8-12 tygodniach. Chociaż większość badań klinicznych trwa krótko, istnieją dowody na to, że AZA jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat.
- MMF — ma powolny początek działania, jest jednak równie skuteczny jak CsA w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z AZS. Często obserwuje się łagodne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i nieprawidłowości hematologiczne, ale ogólny profil bezpieczeństwa jest korzystny. Jest teratogenny, więc należy stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia.

ETFAD zaleca rozpoczęcie klasycznego leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem CsA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy leczenie miejscowe nie jest możliwe. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w stosowaniu tych substancji, a wybór leku powinien uwzględniać wszystkie istotne czynniki związane z pacjentem i lekiem, w tym choroby współistniejące u pacjenta, oczekiwany początek działania, planowany czas trwania leczenia i status licencjonowania leku.

Zalecane są również inhibitory JAK. Są to szybko działające leki, które mogą być skuteczne w przypadkach, w których bardziej selektywne leki biologiczne, takie jak blokery Th2, okazały się niewystarczająco skuteczne. Możemy wyróżnić:

- Baricytynib — doustny selektywny inhibitor JAK1 i JAK2, dopuszczony również do stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów w wielu krajach europejskich. Opublikowano wyniki trzech badań fazy 3, w których badano doustne stosowanie baricytynibu w dawkach 1, 2 i 4 mg na dobę w leczeniu AZS. Dwa kontrolowane placebo badania w monoterapii prowadzono bez dodatku GKS (poza terapią ratunkową). 36% pacjentów osiągnęło wskaźnik EASI 75 przy zastosowaniu baricytynibu w dawce 4 mg/dobę w 16. tygodniu bez cenzurowania z powodu ratunkowej terapii mGKS. W trzecim badaniu 47,7% pacjentów osiągnęło wskaźnik EASI 75, gdy baricytynib w dawce 4 mg na dobę został dodany do standardowej terapii mGKS w 16. tygodniu.
- Upadacitinib (ABT-494), doustny selektywny inhibitor JAK1, wykazał zmniejszenie świądu oraz poprawę zakresu i nasilenia zmian skórnych badania fazy 2b.
- Abrocitinib (PF-0496582) jest doustnym, selektywnym inhibitorem JAK1, który wykazał pozytywne wyniki w badaniu fazy 2b.

Inhibitory JAK są obiecującymi, szybko działającymi i silnymi terapiami w leczeniu AZS u dorosłych i młodzieży. Wybór dawki do leczenia przewlekłego i długoterminowe profile bezpieczeństwa będą ważne do oceny, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko nowotworów złośliwych, poważnych zakażeń i zakrzepicy żylnej. ETFAD zaleca regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzących informacji na temat inhibitorów JAK, ponieważ licencjonowanie nowych leków w leczeniu AZS jest wysoce prawdopodobne.

Rozważano również leczenie Alitretynoiną, która ma działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne. Badania wskazują, że ten teratogenny lek jest skuteczny w atopowym wyprysku rąk oraz, że prawdopodobna jest poprawa zmian pozapaliczkowych w AZS. Można rozważyć zastosowanie alitretynoiny u dorosłych pacjentów z atopowym wypryskiem rąk niereagujących na mGKS, ale jest ona bezwzględnie przeciwwskazana u kobiet w ciąży.

Chociaż uważa się, że AZS obejmuje wiele szlaków immunologicznych, które potencjalnie mogą leżeć u podłoża różnych podtypów choroby, silna aktywacja odpowiedzi immunologicznej typu 2, napędzana przez wrodzone komórki limfoidalne typu 2 i komórki T-helper typu 2 z ich charakterystycznymi cytokinami IL-4, IL-5 i IL-13, wydaje się być dominującym mechanizmem. Ukierunkowanie na szlaki typu 2 jest zatem rozsądną strategią terapeutyczną. Opisano również nowe leki, które mają szansę na refundację. Są to:

- Dupilumab — najnowszy lek biologiczny, który został zatwierdzony jako lek pierwszego rzutu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-4Rα, które blokuje zarówno sygnalizację IL-4, jak i IL-13. W randomizowanych badaniach kontrolowanych trwających do 52 tygodni, leczenie dupilumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z mGKS poprawiło wiele wskaźników oznak i objawów choroby. Dupilumab powinien być łączony z codziennym stosowaniem emolientów i może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi w zależności od potrzeb.

- Tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Rα) i tezepelumab (anty-TSLP) mogą stać się dostępne w najbliższych latach. W badaniach wykazano, że przeciwciała monoklonalne blokujące IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab) są skuteczne u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. ETFAD zaleca regularne sprawdzanie wszystkich nadchodzących informacji w tej dziedzinie, ponieważ licencjonowanie nowych leków do leczenia AZS jest prawdopodobne.

Rekomendowany jest również podchloryn sodu 0,005%, który ma właściwości antyseptyczne, a ponadto zwiększa grubość i proliferację naskórka. Jego przerywane stosowanie wykazało znaczne zmniejszenie nasilenia AZS. Antybiotyki systemowe powinny być stosowane tylko w przypadku wyraźnej i rozległej infekcji bakteryjnej. Na podstawie aktualnego spektrum oporności można zalecić cefaleksynę lub inną cefalosporynę pierwszej generacji. ETFAD zaleca rozważenie stosowania miejscowych leków i kąpieli antyseptycznych jako uzupełnienie odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego za pomocą mGKS i mIK, jeśli obecne są kliniczne objawy silnej kolonizacji lub infekcji bakteryjnej. Nie zaleca się długotrwałego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na ryzyko narastania oporności i uczuleń. Krótki okres stosowania antybiotyków systemowych, takich jak cefalosporyny I generacji, może być rozważony u pacjentów z AZS z rozległym i ciężkim zakażeniem S. aureus.

Dodatkowo ETFAD zaleca przestrzeganie wszystkich regionalnych programów szczepień, w tym szczepień przeciwko WZW, zgodnie z zaleceniami. Rodzice dzieci z atopią powinni być zachęcani do pełnego uodpornienia swoich dzieci. Odmowa szczepień z powodu rozpoznanego AZS jest powszechnym błędnym przekonaniem, które może prowadzić do fatalnych następstw.

Zalecane jest również stosowanie różnorodnych programów edukacyjnych w celu zwiększenia umiejętności radzenia sobie z chorobą u pacjentów cierpiących na AZS. Techniki relaksacyjne i techniki odwracania nawyków u pacjentów z AZS są również przydatne jako leczenie uzupełniające w radzeniu sobie z chorobą.

2.8.5 Wytyczne EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 [Wollenberg 2018]

Ze względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2018 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

Rekomendacje dotyczące postępowania w AZS skupiały się na poniższych aspektach:

- Emolienty:
    - Powinny być stosowane często i obficie, w ilości co najmniej 250 g na tydzień dla dorosłych (*poziom dowodów: badanie kontrolne, stopień rekomendacji: 4*);
    - Emolientowe olejki do kąpieli i substytuty mydła są niezbędne w prawidłowym leczeniu. W okresie zimowym preferowane są emolienty o wyższej zawartości lipidów (*Poziom dowodów: pojedyncze badanie kontrolne, stopień rekomendacji 4*);

- Indukcja remisji za pomocą mGKS lub mIK jest niezbędna do prawidłowego leczenia *(Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kohortowych, stopień rekomendacji 2a, 2b, 4a,3b);*

- Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS powinni stosować dietę leczniczą eliminującą pokarmy, które wywołały kliniczne reakcje wczesne lub późne w testach prowokacji doustnej (*Poziom dowodów: Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji 2a 2b, 3a, 3b*).

- Miejscowa terapia przeciwzapalna:
  - W fazie zaostrzenia, ważnymi lekami przeciwzapalnymi są mGKS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Zaleca się stosowanie mGKS o lepszym stosunku korzyści do ryzyka (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Rozcieńczone mGKS mogą być stosowane pod mokrymi okładami przez krótki czas w fazie zaostrzenia AZS, aby zwiększyć ich skuteczność (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Terapia proaktywna może pomóc w zmniejszeniu nawrotów (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Terapia aktywna z użyciem mGKS może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Obawa pacjenta przed działaniami niepożądanymi mGKS powinna być rozpoznana i odpowiednio zaadresowana w celu poprawy adherencji i uniknięcia niedoleczenia (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*).

- mIK:
  - Czołowe leki przeciwzapalne używane w AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Przed leczeniem mIK powinno się rozważyć wstępne leczenie mGKS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Wskazane na wrażliwych obszarach skóry (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Proaktywna terapia polegająca na stosowaniu dwa razy w tygodniu maści z takrolimusem może zmniejszyć liczbę nawrotów (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Należy uświadamiać pacjentom leczonym mIK potrzebę skutecznej ochrony przed słońcem, (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*).

- Fototerapia:

- Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB są zalecane u dorosłych pacjentów (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
- Preferowane jest wąskopasmowe promieniowanie UVB w stosunku do szerokopasmowego promieniowania UVB (*Poziom dowodów: metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
- Należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów na początku fototerapii, aby zapobiec zaostrzeniu choroby (*stopień rekomendacji: 4*);
- Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się terapii PUVA jako leczenie pierwszego wyboru (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
- Laser ekscymerowy 308 nm, nie jest zalecany do leczenia pacjentów z AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*).

- Leczenie przeciwświądowe:
  - W początkowej fazie zaostrzenia AZS zaleca się stosowanie mGKS w celu kontrolowania świądu (*Poziom dowodów: metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Zaleca się stosowanie mIK do czasu usunięcia wyprysku (*Poziom dowodów: metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Polidokanol stosowany miejscowo może być używany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Nie należy stosować miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub miejscowych środków znieczulających jako terapii uzupełniającej przeciwko świądowi (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*);
  - Terapia UV może być stosowana w AZS do łagodzenia świądu. Wąskopasmowe UVB i UVA1 są najchętniej wybieranymi metodami leczenia (*Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kohortowych, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*);
  - Nie ma odpowiednich dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS. Mogą być zalecane jeżeli standardowe leczenie mGKS i emolientami nie jest wystarczające. (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*).

- Leczenie przeciwbakteryjne:
  - Wprowadzenie do krótkotrwałego leczenia ogólnoustrojowych antybiotyków, takich jak cefalosporyna. Można ją rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie

zakażonych S. aureus (*Poziom dowodów: pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*);

- Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków może powodować wzrost ryzyka zwiększenia odporności bakterii i uczuleń (*Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kohortowych, pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
- Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych pacjentów z AZS (*Poziom dowodów: pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*);
- Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi należy rozważyć w dwóch przypadkach:
  - jeśli występują kliniczne objawy superinfekcji bakteryjnej — zalecane są kąpiele antyseptyczne np. z rozcieńczonym podchlorynem sodu (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*;
  - u pacjentów z przewlekłym przebiegiem AZS opornym na leczenie — zalecane jest leczenie podchlorynem sodu 0,005% w kąpieli (*Poziom dowodów: pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*).

- Leczenie systemowe:
  - Doustne glikokortykosteroidy — zalecane jest krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie jako opcja leczenia zaostrzenia AZS. Stosowanie należy ograniczyć do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*).Nie należy stosować długotrwale (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - CsA — podstawowe leczenie dla ciężkich, przewlekłych przypadków AZS u dorosłych. Leczenie powinno trwać maksymalnie 2-lata ciągłego stosowania *Poziom dowodów: metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, stopień rekomendacji: 1a, 1b*).;
    - Wskazane jest szczegółowe monitorowanie pacjenta, zwłaszcza stanu nerek (*Poziom dowodów: pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*);
    - Czas trwania terapii zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe terapie mogą być przydatne w AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);

        - Nie zaleca się długotrwałego leczenia Cya z powodu częstych działań niepożądanych, np. nefrotoksyczność, nadciśnienie. Należy stosować odstęp 3-6 miesięcy (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
        - Zmniejszenie dawki powinno być dopasowane do skuteczności klinicznej. W niektórych przypadkach można zalecić długotrwałe leczenie z użyciem najniższej klinicznie użytecznej dawki (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
        - Terapia skojarzona CsA z terapią UV nie jest zalecana. Należy pamiętać o stosowaniu odpowiedniej ochrony przed promieniowaniem UV (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*).
    - AZA — może być stosowana u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
        - AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*).
    - MMF — może być stosowany do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli CsA jest nieskuteczna lub niewskazana (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*);
        - W trakcie leczenia należy stosować skuteczną antykoncepcję, ponieważ jest teratogenny (Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kontrolnych, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b).
    - MTX — może być stosowany do leczenia AZS zarówno u dorosłych, jak i dzieci (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*);
        - W trakcie leczenia należy stosować skuteczną antykoncepcję, ponieważ jest teratogenny (*Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kontrolnych, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*).
- Leczenie biologiczne:
    - Dupilumab jest zalecany u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane (*Poziom dowodów: metaanaliza randomizowanych badań klinicznych oraz pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
        - Razem z leczeniem należy stosować emolienty. W razie potrzeby może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi (*Poziom dowodów: przegląd systematyczny badań kohortowych, pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości, stopień rekomendacji: 2a, 2b, 3a, 3b*);

- Mepolizumab jest zalecany do stosowania przez pacjentów nie reagujących na standardową terapię, w wybranych przypadkach AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
- Nie zaleca się leczenia tradycyjnymi lekami biologicznymi (omalizumab, rytuksymab lub ustekinumab) (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*).

- Inne terapie systemowe:
  - Alitretynoina może być stosowana w przypadku atopowego wyprysku dłoni u dorosłych pacjentów w wieku rozrodczym. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest brak reakcji na miejscową terapię steroidami (*Poziom dowodów: pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, stopień rekomendacji: 1a, 1b*);
  - Apremilast jest zalecany do stosowania przez pacjentów nie reagujących na standardową terapię, w wybranych przypadkach AZS (*stopień rekomendacji: opinia ekspertów*);
  - Immunoadsorpcja to leczenie dla pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy (*Poziom dowodów: seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, stopień rekomendacji: 4*).

2.8.6 Wytyczne AAD 2014

Ze względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2014 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

Wytyczne opierały się na niżej wymienionych kategoriach.

Interwencje niefarmakologiczne

Stosowanie środków nawilżających powinno być integralną częścią leczenia chorych z AZS, gdyż istnieją silne dowody naukowe sugerujące zmniejszenie stopnia ciężkości choroby i zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje farmakologiczne podczas stosowania środków nawilżających. Kąpiele są zalecane u pacjentów jako część leczenia i terapii podtrzymującej. Nie istnieją jednak standardy dotyczące częstości i długości kąpieli. Środki nawilżające powinny być stosowane zaraz po kąpieli w celu poprawy nawilżenia skóry. Rekomendowane jest stosowanie ograniczonych ilości preparatów myjących nie zawierających mydła (o neutralnym pH, hipoalergicznych, bezzapachowych). Dodawanie olejków, emolientów i środków zmiękczających skórę do kąpieli nie może być rekomendowane ze względu na niewystarczające dowody naukowe.

Rekomendowane jest stosowanie wilgotnych opatrunków (z mGKS lub bez) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS w celu zmniejszenia ciężkości choroby i utraty wody podczas zaostrzeń.

Kortykosteroidy do stosowania miejscowego

mGKS są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. Przy wyborze

konkretnego mGKS należy wziąć pod uwagę szereg czynników takich jak wiek pacjenta, obszar skóry zmieniony chorobowo oraz inne czynniki: stopień suchości skóry, preferencje chorego, koszt leku. Rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidu 2 razy dziennie. Odnalezione dowody naukowe sugerują jednak, że stosowanie niektórych mGKS 1 raz dziennie może być wystarczające. Prewencyjne, przerywane stosowanie mGKS w leczeniu pod-trzymującym (1-2 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Należy rozpoznać obawy pacjenta przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania mGKS w leczeniu AZS w celu poprawy przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem.

Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo

mIK stosowane miejscowo są rekomendowane i skuteczne w leczeniu doraźnym, przewlekłym i podtrzymującym, w szczególności w przypadku oporności na leczenie steroidami, zmian chorobowych na obszarach wrażliwych (twarz, odbyt, narządy płciowe, fałdy skórne), wystąpienia atrofii wywołanej steroidami oraz długoterminowego nieprzerwanego stosowania miejscowych steroidów. mIK stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS. Pimekrolimus w postaci kremu i takrolimus w postaci maści mogą powodować pieczenie i świąd skóry, w szczególności w przypadku ostrego zapalenia skóry. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia mGKS w celu zminimalizowania reakcji w miejscu podania mIK. Prewencyjne, przerywane stosowanie w leczeniu podtrzymującym (2-3 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i zmniejszania za-potrzebowania, i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów. Jednoczesne stosowanie mGKS i mIk może być rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zakażeń wirusowych skóry podczas ciągłego lub przerywanego stosowania mIK przez okres do 5 lat, jednakże pacjent powinien był poinformowany o możliwości wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak danych długoterminowych. Nie rekomenduje się rutynowego monitorowania stężenia takrolimusu i pimekrolimusu u pacjentów z AZS stosujących te leki.

Środki przeciwbakteryjne i antyseptyczne do stosowania miejscowego

U pacjentów z umiarkowaną do ciężką postacią AZS i objawami infekcji bakteryjnej rekomendowane jest stosowanie kąpieli wybielających i mupirocyny podanej donosowo w celu zmniejszenia ciężkości choroby.

Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo

Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych nie jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS ze względu na ryzyko wchłonięcia i wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry.

Fototerapia

Stanowi drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (emolienty, steroidy stosowane miejscowo, mIK). Może być stosowana jako leczenie podtrzymujące u chorych z przewlekłym AZS.

Leki immunomodulujące stosowane systemowo

Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane u pacjentów, u których optymalne leczenie miejscowe i fototerapia nie zapewniły wystarczającej kontroli objawów choroby. Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane w przypadku, kiedy choroba skóry ma istotny negatywny wpływ na sferę fizyczną, emocjonalną lub społeczną. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę wszystkich leków immunomodulujących powodującą osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

- CsA stanowi skuteczną i rekomendowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z AZS opornych na konwencjonalną terapię miejscową.
- AZA jest rekomendowana w systemowej terapii opornego na leczenie AZS.
- MTX jest rekomendowany w systemowej terapii opornego na leczenie AZS. Podczas leczenia MTX zalecane jest przyjmowanie kwasu foliowego.
- Stosowanie MMF może być rozważone jako terapia alternatywna o niepewnej skuteczności w opornym na leczenie AZS.
- Stosowanie interferonu gamma o niepewnej umiarkowanej skuteczności może być rozważone jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów, w przypadku których brak jest odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazań do stosowania innych terapii systemowych lub fototerapii.
- Stosowanie steroidów systemowych powinno być ograniczone do ostrych i ciężkich zaostrzeń choroby, jako terapia krótkoterminowa.

Leki przeciwbakteryjne stosowane systemowo

Stosowanie antybiotyków systemowych w leczeniu niezainfekowanego AZS nie jest rekomendowane. Antybiotyki systemowe stanowią właściwą metodę leczenia i są rekomendowane u chorych z infekcjami bakteryjnymi, w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem AZS (np. stosowanie mGKS).

Leki przeciwhistaminowe stosowane systemowo

Nie istnieją wystarczające dowody kliniczne uzasadniające rekomendację ogólnego stosowania przeciwhistaminowych leków systemowych w leczeniu AZS. Krótkoterminowe, przerywane stosowanie leków przeciwhistaminowych może być korzystne w przypadku zaburzeń snu związanych ze swędzeniem.

2.8.7 Wytyczne AAAAI/ACAAI 2012

Ze względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2012 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

W przytoczonych wytycznych przedstawiono poniższe zalecenia:

- Intensywność leczenia AZS jest podyktowana nasileniem choroby, które dotyczy wpływu na jakość życia pacjenta i jego rodziny (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
- Lekarz powinien ustalić cele leczenia z pacjentem (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*). Lekarze powinni stosować wielotorowe podejście, obejmujące nawodnienie skóry, miejscowe leki przeciwzapalne, terapię przeciwświądową, środki przeciwbakteryjne i eliminację czynników nasilających.
    - Powinni również ocenić skuteczność podejścia i zmodyfikować plan leczenia, jeśli to konieczne (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
- Zaleca się stosowanie nawilżaczy jako terapii pierwszego rzutu (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
- Jeśli AZS nie jest kontrolowane przez same środki nawilżające, wówczas lekarz powinien zalecić leczenie za pomocą mGKS (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
    - Kortykosteroidy o niskiej sile działania są zalecane do leczenia podtrzymującego, podczas gdy kortykosteroidy o średniej i wysokiej sile działania powinny być stosowane w leczeniu klinicznego zaostrzenia choroby w krótkim okresie czasu (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
    - Lekarze nie powinni przepisywać silnie fluorowanych kortykosteroidów do stosowania na twarz, powieki, genitalia i obszary międzykręgowe (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
    - Lekarze powinni zalecać stosowanie kortykosteroidów o bardzo dużej sile działania tylko przez bardzo krótkie okresy (1-2 tygodnie) (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
- Lekarze mogą rozważyć zastosowanie takrolimusu w postaci maści, która, jak wykazano, jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS, dodatkowo większość pacjentów doświadcza zmniejszenia świądu w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
    - Po uzyskaniu kontroli nad chorobą, lekarz może rozważyć przepisanie maści takrolimusu dwa razy na dobę, a następnie dwa razy w tygodniu na obszary podatne na wypryski, aby zapobiec przyszłym zaostrzeniom (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
- Lekarze powinni rozważyć miejscowe zastosowanie pimekrolimus w postaci kremu, który zmniejsza liczbę zaostrzeń, zmniejsza potrzebę stosowania kortykosteroidów,

nie powoduje atrofii skóry i kontroluje świąd (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).

- Chociaż preparaty węglowe są szeroko stosowane w leczeniu AZS, nie ma randomizowanych kontrolowanych badań, które wykazały ich skuteczność (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
    - Lekarze nie powinni zalecać preparatów węglowych do skóry w fazie ostrego zaostrzenia, ponieważ może to spowodować dodatkowe podrażnienie skóry (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
- Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwhistaminowych do łagodzenia świądu związanego z AZS (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II*).
    - Leczenie AZS miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi na ogół nie jest zalecane ze względu na potencjalne uczulenie skórne (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II*).
- Pacjenci z AZS mogą korzystać z suplementacji witaminą D, szczególnie jeśli mają udokumentowane niskie stężenie lub niskie spożycie witaminy D (Siła zalecenia: *Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I*).
- Lekarze powinni rozważyć dodanie rozcieńczonych kąpieli w wybielaczu dwa razy w tygodniu, aby zmniejszyć nasilenie AZS, rekomendowane szczególnie u pacjentów z nawracającymi infekcjami skóry (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).

Do rekomendacji leczenia ciężkiego AZS należą poniższe wytyczne :

- Klinicysta powinien skierować pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu do specjalisty w dziedzinie AZS (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
- Lekarz powinien również zalecić stosowanie opatrunków na mokro w połączeniu z mGKS do leczenia opornego AZS (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
    - Opatrunki na mokro pomagają w odbudowie bariery skórnej, zwiększają skuteczność miejscowych sterydów, gdy są stosowane jednocześnie, i chronią skórę przed ciągłym drapaniem, pozwalając na szybsze gojenie się uszkodzonych zmian (Siła zalecenia: *Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I*).
- Środki immunomodulujące, takie jak CsA, MMF, AZA, IFN-γ i kortosteroidy, przynoszą korzyść pacjentom z ciężkim, opornym na leczenie AZS, chociaż lekarz powinien rozważyć ich potencjalne poważne działania niepożądane (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).

- Terapia UV może być użyteczna w leczeniu opornego AZS (Siła zalecenia: *Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I*).
- Klinicysta może rozważyć hospitalizację, co może doprowadzić do poprawy poprzez usunięcie ze środowiska pacjenta alergenów, czynników drażniących i stresorów oraz przez zapewnienie edukacji pacjenta/opiekuna, zajęcie się zaburzeniami snu i problemami psychospołecznymi, nasilenia leczenia i lepszego przestrzegania reżimu leczenia (Siła zalecenia: *Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III*).
- Na podstawie wielu badań lekarz może rozważyć terapię SITA u wybranych pacjentów z AZS z nadwrażliwością alergenową (Siła zalecenia: *Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I*).
- Istnieją zabiegi badawcze (dożylna immunoglobulina, omalizumab i rytuksymab), które zaproponowano do leczenia AZS. Nie zalecono wykorzystywania ich podczas leczenia, ponieważ nie są one jeszcze udoskonalone.

2.8.8 Wytyczne BAD/RCGP 2012

We wspólnych wytycznych Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów (BAD) oraz Królewskiego Kolegium Lekarskiego (RCGP) przedstawiono poniższe zalecenia.

Należy zauważyć, że względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2012 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

Emolienty stanowią podstawę leczenia AZS i utrzymania remisji. Wskazane jest ich stosowanie 10-15 minut przed zastosowaniem kortykosteroidu, gdyż może to zwiększyć jego wchłanianie. Regularne stosowanie emolientów może zmniejszyć zapotrzebowanie na kortykosteroidy.

Steroidy do stosowania miejscowego o słabej sile działania powinny być nakładane na obszar twarzy i genitaliów, natomiast steroidy do stosowania miejscowego o umiarkowanej lub dużej sile działania mogą być wykorzystywane na każdym innym fragmencie ciała. Zwykle są stosowane przez 3-5 dni w celu uzyskania kontroli objawów oraz przez okres do 2 tygodni w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS. Stosowanie steroidów o dużej sile działania w ramach leczenia podtrzymującego (2 dni w tygodniu), w skojarzeniu ze stosowaniem emolientów, może zmniejszyć częstość występowania zaostrzeń w porównaniu do stosowania samych emolientów.

mIK, do których należą pimekrolimus oraz takrolimus powinny być stosowane krótkoterminowo u chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu leczenia pierwszego rzutu. Są stosowane na obszarach takich jak twarz i okolice zgięć, u chorych, którzy wymagają częstego stosowania steroidów o dużej sile działania. Dodatkowo może być stosowane leczenie podtrzymujące takrolimusem przez 2 kolejne dni w tygodniu.

Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w nocy w celu łagodzenia swędzenia skóry, jednak nie powinny być stosowane długoterminowo.

Wtórna infekcja *Staphylococcus aureus* występuje powszechnie w AZS i może być leczona flukloksacyliną.

Fototerapia wąskopasmowym UVB może być pomocna w kontroli objawów AZS i utrzymaniu poprawy, jednak istnieje ryzyko wystąpienia raka skóry.

Doustne leki immunosupresyjne są stosowane w leczeniu ciężkiego AZS w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie. CsA stosowana doustnie oraz AZA stanowią skuteczną metodę leczenia systemowego.

2.8.9 Wytyczne SIGN 2011

Ze względu na rok powstawania wytycznych, nie obejmują one odniesienia do wnioskowanej technologii (wytyczne powstały w 2011 roku, natomiast rejestracja Olumiantu dla AZS została dopuszczona w 2020 roku).

Według wytycznych SIGN z 2011 roku u pacjentów z AZS określają, że:

- należy stosować emolienty (Stopień rekomendacji: *Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+*).
    - W celu zoptymalizowania stosowania się pacjentów do zaleceń dotyczących terapii emolientami, stosowane mogą być różne postacie farmaceutyczne (kremy, płyny, maści lub ich kombinacje), w zależności od wyboru pacjenta.
    - Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności regularnego, obfitego i częstego (2-4 razy dziennie) stosowania emolientów na obszar suchej skóry z wypryskiem, nawet w przypadku odpowiedniej kontroli zmian chorobowych. Szczególnie ważne jest stosowanie emolientów podczas lub po kąpieli.
- Wybór GKS do stosowania miejscowego powinien być dostosowany do wieku pacjenta, obszaru ciała ze zmianami chorobowymi oraz stopnia stanu zapalnego skóry. Dla delikatnych obszarów skóry, takich jak twarz i okolice zgięć, zalecane są preparaty o słabej lub umiarkowanej sile działania. W przypadku zmian chorobowych na twarzy, w szczególności u dzieci, zaleca się rozpoczęcie leczenia od preparatu o słabej sile działania.
    - Należy poinformować pacjentów o konieczności kontynuacji stosowania emolientów podczas terapii GKS do stosowania miejscowego (Stopień rekomendacji: *co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników*).
    - GKS do stosowania miejscowego u chorych z atopowym zapaleniem skóry powinny być stosowane raz dziennie (Stopień rekomendacji: *Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+)*, a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię

stosowaną raz dziennie, częstość stosowania miejscowych GKS powinna być zwiększona do dwóch razy dziennie.

- Stosowanie miejscowych GKS dwa razy dziennie należy rozważyć u chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy często doświadczają nawrotów objawów (Stopień rekomendacji: *co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników*).
- Pacjenci stosujący przerywane cykle leczenia miejscowymi GKS powinni być poddawani obserwacji co 3-6 miesięcy (w zależności od siły działania GKS oraz miejsca podania) w celu określenia odpowiedzi na leczenie i oceny skóry pod kątem potencjalnie odwracalnych zmian atopowych.
- Miejscowe GKS należy powinny być stosowane z ostrożnością w okolicy oczu (Stopień rekomendacji: *Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+)*.
- Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności stosowania miejscowych GKS w ilości wystarczającej do odpowiedniego pokrycia obszaru skóry z objawami choroby, nawet w przypadku znacznych uszkodzeń bariery naskórkowej.

- Jednostka opuszki palca (ang. fingertip unit) powinna być stosowana w celu określenia wymaganych ilości GKS stosowanych miejscowo.
- Miejscowe stosowanie takrolimusu (inhibitora kalcyneuryny) należy rozważyć u pacjentów jako krótkoterminowa, przerywana terapia umiarkowanego do ciężkiego AZS, które nie było wystarczająco kontrolowane terapią miejscowymi GKS lub w przypadku poważnego ryzyka wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych w przypadku kontynuacji terapii miejscowymi GKS, w szczególności atrofii skóry (Stopień rekomendacji: *Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++*).
- mIK nie powinny być stosowane na powierzchnię skóry, która wydaje się być zainfekowana. Pacjentów z niezainfekowanym, umiarkowanym do ciężkiego AZS należy poinformować o konieczności przykrycia zmienionego chorobowo miejsca suchym opatrunkiem w celu zapewnienia fizycznej bariery przed zadrapaniami oraz poprawy utrzymania emolientu.
- Doustne antybiotyki nie są rekomendowane jako rutynowa terapia niezainfekowanego AZS (Stopień rekomendacji: *Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki*

ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+). Obecną standardową praktykę kliniczną stanowi krótkoterminowa doustna antybiotykoterapia.

- Krótkoterminowe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno być rozważone u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i zaburzeniami snu.

2.8.9.1 Podsumowanie wytycznych

W odnalezionych wytycznych klinicznych jako podstawę postępowania u chorych na AZS uznaje się stosowanie emolientów, mokrych opatrunków oraz unikanie czynników ryzyka. mGKS są rekomendowane u pacjentów, u których prawidłowa pielęgnacja skóry nie przyniosła dostatecznych korzyści klinicznych. mIK stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS i mogą być rozważane jako leczenie z wyboru w łagodnym i umiarkowanym przebiegu AZS. Nie zaleca się jednak stosowania ich długoterminowo, ze względu na działania niepożądane. W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe, jeśli standardowe leczenie miejscowymi lekami i emolientami nie jest wystarczające [PTA/PTD 2019, AAD 2019].

W przypadku ciężkiego AZS i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie miejscowe wytyczne zalecają dołączenie leczenia ogólnoustrojowego. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Fototerapia stanowi opcję leczenia w przypadku ciężkiego AZS u dorosłych, jednakże wytyczne europejskie zwracają uwagę na małą dostępność tej metody leczenia dla pacjentów, oraz obserwowane różnice w korzyściach klinicznych poszczególnych pacjentów leczonych przy pomocy tej terapii [Wollenberg 2018].

Odnalezione wytyczne zalecają CsA jako terapię systemową pierwszego wyboru w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych, a w przypadku jej nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania — AZA, MTX lub MMF (wszystkie stosowane *off-label*) [PTA/PTD 2021, Wollenberg 2018].

Wytyczne odnoszą się także do zastosowania w AZS inhibitorów JAK, , do których należy Olumiant . W wytycznych EADV/ISAD/OPENED 2021 i ETFAD/EADV 202 wskazano, że inhibitory JAK są obiecującymi metodami leczenia AZS.

W EADV/ISAD/OPENED 2021 podkreślono, że baricytynib jest skuteczny w umiarkowanie do ciężkiej postaci AZS, z poprawą w zakresie świądu (45% zmiana w NRS świądu w 1. tygodniu) i utraty snu.

Wytyczne NICE z 2021 roky rekomendują baricytynib jako opcję w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych, gdy nie ma poprawy leczenia po zastosowaniu przynajmniej jednego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego, takiego jak CsA, MTX, AZA czy MMF, lub gdy są one przeciwwskazane lub nietolerowane.Schemat PICOS

2.9 Określenie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [redacted]

2.10 Interwencja

2.10.1 Baricytynib

2.10.1.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące baricytynibu (por. Tab. 8). Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Olumiant® [ChPL Olumiant].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Olumiant).

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN	Olumiant® 2 mg, tabletki powlekane, op. 35 tabl., kod EAN: 03837000170825 Olumiant® 4 mg, tabletki powlekane, op. 35 tabl., kod EAN: 03837000170825
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA37
Substancja czynna	Baricytynib
Wnioskowane wskazanie	[redacted]
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant® wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszym, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności

	choroby za pomocą dawki 4mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC_{50} wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 400 nM. JAK to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; CsA — cyklosporyna A; DLQI — skala poprawy jakości życia; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; IC_{50} — połowa maksymalnego stężenia hamującego; JAK — inhibitory kinaz białkowych Janusa; op. — opakowanie; STAT — przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji

Źródło: ChPL Olumiant

2.10.1.1.1Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Olumiant].

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	**AZS** Olumiant® jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego. **Reumatoidalne zapalenie stawów** Olumiant® jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub, którzy nie tolerują takiego leczenia.
Status leku sierocego	Nie dotyczy

Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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 dotyczącej leków.

EURD — *The European Union reference dates*.

Źródło: ChPL Olumiant

2.10.1.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Olumiant].

2.10.1.1.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych po podaniu pojedynczych dawek do 40 mg i wielokrotnych dawek do 20 mg przez 10 dni nie zaobserwowano działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. Zdarzenia niepożądane były porównywalne z występującymi w mniejszych dawkach; nie zidentyfikowano żadnych konkretnych działań toksycznych. Dane farmakokinetyczne uzyskane podczas podawania 40 mg w pojedynczej dawce zdrowym ochotnikom wskazują, że ponad 90% otrzymanej dawki powinno być wyeliminowane z ustroju w ciągu 24 godzin. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie stanu pacjenta pod kątem niepożądanych objawów przedmiotowych i podmiotowych. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane, należy wdrożyć odpowiednie leczenie [ChPL Olumiant].

2.10.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Olumiant].

2.10.1.1.5 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących AZS w okresie do 16 tygodni najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ≥2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z mGKS, było zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (13,2 %) i zakażeń wirusem opryszczki (6,1 %), bardzo rzadko występowały zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca [ChPL Olumiant].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W celu oceny bezpieczeństwa produktu Olumiant® w porównaniu z placebo, w okresie 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia, zebrano dane z pięciu badań kontrolowanych placebo (w których 489 pacjentów przyjmowało dawkę 4 mg raz na dobę i 743 pacjentów otrzymywało placebo).

W tabeli poniżej (por. Tab. 10) wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [ChPL Olumiant].

Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych baricytynibem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Półpasiec; Opryszczka; Zapalenie błony śluzowej, żołądka i jelit; Zakażenia dróg moczowych; Zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytoza >600 x 109 komórek/l[#],^	Neutropenia <1 x 109 komórek/l[#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia[#]		Hiperglicerydemia[#]
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności*	Zapalenie uchyłków
		Ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność AlAT ≥3 x górna granica normy[#],*	Zwiększona aktywność AspAT ≥3 x górna granica normy[#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
		Trądzik[@]	
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk twarzy
			Pokrzywka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepica żył głębokich
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej >5 x górna granica normy[#,@]	Przyrost masy ciała

bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000)

[#] obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

^ częstość występowania zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów

[@] częstość występowania trądziku oraz zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej do wartości >5 x GGN ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry. U pacjentów leczonych baricytynibem w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów te działania niepożądane występowały niezbyt często.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często

* częstość występowania zapalenia płuc, nadpłytkowości (>600 x109 komórek/l), nudności i zwiększenia aktywności ALT do wartości ≥3 x GGN ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry. U pacjentów leczonych Baricytynibem w badaniach klinicznych dotyczących AZS takie działania niepożądane występowały niezbyt często.

AlAT — aminotrasferaza alaninowa; AspAT — aminotransferaza asparaginowa.

Źródło: ChPL Olumiant

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Podczas badań kontrolowanych trwających do 16 tygodni częstość występowania wszystkich zakażeń (liczba pacjentów z ≥1 zdarzeniem na 100 pacjentolat ekspozycji) wynosiła 155 w przypadku stosowania produktu Olumiant® 4 mg oraz 118 w grupie otrzymującej placebo. W większości przypadków zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. W okresie do 16 tygodni zakażenia zgłoszono u 31,5%; 29,8% i 24,2% pacjentów otrzymujących, odpowiednio, dawkę 4 mg, 2 mg i placebo. Odsetek pacjentów zgłaszających niepożądane działania związane z zakażeniem w przypadku stosowania produktu Olumiant® 4 mg w porównaniu z placebo wynosił:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (17,5% vs. 14,1%),
- zakażenia dróg moczowych (2,0%vs.0,8%),
- zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (1,2% vs. 0,5%),
- zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (6,1% vs. 2,7%),
- zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (0% vs.0,3%)
- zapalenie płuc (0% vs. 0,1%).

W badaniach klinicznych dotyczących AZS częstość występowania zakażeń była na ogół zbliżona do częstości obserwowanej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjątkiem zapalenia płuc, które występowało niezbyt często, oraz zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca występujących bardzo rzadko. Podczas stosowania produktu Olumiant® w dawce 4 mg odnotowano mniejszą liczbę zakażeń skóry wymagających antybiotykoterapii (3,4%) niż w przypadku placebo (4,4%). W odniesieniu do ciężkich zakażeń odnotowano taki sam odsetek przypadków podczas stosowania produktu Olumiant® 4 mg i placebo (0,6%). Łączna częstość występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania baricytynibu w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry wyniosła 2,1 na 100 pacjentolat.

Zwiększone stężenie lipidów

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry stosowanie baricytynibu było związane ze zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL. Wzrost tych parametrów obserwowano po upływie 12 tygodni, a średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni. Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni nie obserwowano zależności od wielkości dawki

w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL lub HDL. Nie stwierdzono zwiększenia stężenia trójglicerydów.

W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni obserwowano następującą częstość występowania zdarzeń w przypadku stosowania produktu Olumiant® w dawce 4 mg w porównaniu z placebo:

- Cholesterol całkowity ≥ 5,17 mmol/l: odpowiednio 20,7% oraz 10,0%
- Cholesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l: odpowiednio 13,2% oraz 6,3%
- Cholesterol HDL ≥ 1,55 mmol/l: odpowiednio 25,3% oraz 14,7%
- Triglicerydy ≥ 5,65 mmol/l: odpowiednio 0,7% oraz 0,8%.

Fosfokinaza keratynowa (CPK)

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry zwiększenie stężenia CPK w czasie 16 tygodni było zgłaszane często i występowało u 3,3%; 2,5% oraz 1,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio produkt leczniczy Olumiant® w dawce 4 mg, 2 mg i placebo. W większości przypadków niezależnie od wskazania, stan ten był przejściowy i nie wymagał przerwania leczenia. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy. Stężenie fosfokinazy kreatynowej zwiększyło się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywało się na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania

Neutropenia

W badaniach kontrolowanych dotyczących atopowego zapalenia skóry do 16 tygodnia zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 1x 109 komórek/l odnotowano u 0,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. Nie wykryto wyraźnego związku między zmniejszeniem liczby neutrofilów a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC < 1 x 109 komórek/l leczenie było przerywane. Schemat i częstość występowania obniżenia liczby neutrofilów, która utrzymywała się na poziomie niższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

Trombocytoza

W badaniach kontrolowanych dotyczących atopowego zapalenia skóry zwiększenie liczby płytek krwi powyżej 600 x 109 komórek/l odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w dawce 4 mg i u 0% pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 16 tygodni. W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry trombocytoza występowała niezbyt często i była nieznaczna. Nie zaobserwowano związku między zwiększeniem liczby płytek krwi a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z płytkami krwi. Schemat i częstość występowania zwiększonej liczby płytek krwi, która utrzymywała się na poziomie wyższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania [ChPL Olumiant].

2.10.1.2 Status refundacyjny w Polsce

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym leku w innych krajach (por. Tab. 11).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia baricytynib nie jest obecnie refundowany w leczeniu AZS [Obwieszczenie MZ]. Obecnie w Polsce produkt Olumiant® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10 M 05, M 06, M 08)". Baricytynib znajduje się w katalogu „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego" w grupie limitowej „1192.0, Baricytynib".

Tab. 11. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.

Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
2 mg				
[redacted]				

Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.10.1.2.1 Warunki refundacji dla baricytynibu

Niniejszy wniosek zakłada rozszerzenie wskazań dla baricytynibu w ramach katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego" o stosowanie w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów w programie lekowym „Leczenie atopowego zapalenia skóry".

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena bez RSS	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny

Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

CZN — cena zbytu netto; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [redacted]

2.10.1.2.2 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Baricytynib jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „1192.0, Baricytynib" w ramach katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego", w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

[redacted]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011). W związku z powyższym, baricytynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania." [Ustawa refundacyjna 2011].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [AKL Olumiant 2021], na podstawie wyników badania BREEZE AD-4 wykazano wyższość baricytynibu w stosunku do komparatora podstawowego, zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. [redacted]

W związku z powyższym wnioskowaną urzędową cenę zbytu baricytynibu (Olumiant®, tabletki powlekane, 2 mg, op. 35 tabl.; Olumiant®, tabletki powlekane, 4 mg, op. 35 tabl.), przyjęto [redacted]

Tab. 14. Wnioskowana cena preparatu Olumiant® — wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Olumiant®, 2 mg, op. 35 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Olumiant®, 4 mg, op. 35 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Objaśnienia wyliczeń:
[2] = [1] + VAT (8% * [1]),
[3] = [2] + marża hurtowa (5% z [2]),
[4] — na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.
CHB — cena hurtowa brutto; CZN — cena zbytu netto; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; UCZ — urzędowa cena zbytu; WLF — wysokość limitu finansowania.

2.10.1.2.3 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

[redacted]

Tab. 15. Wnioskowana cena preparatu Olumiant® — wariant z RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Objaśnienia wyliczeń:
[2] = [1] + VAT (8% * [1]),
[3] = [2] + marża hurtowa (5% z [2]),
CHB — cena hurtowa brutto; CZN — cena zbytu netto; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; UCZ — urzędowa cena zbytu; WLF — wysokość limitu finansowania.

2.10.1.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dotychczas nie wydano jakichkolwiek rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w AZS przedstawiono w poniższej tabeli (por. **Tab. 16**).

Technologie oceniane dotychczas przez AOTMIT we wnioskowanym wskazaniu są technologiami stosowanymi od dłuższego czasu, z różnorodną oceną bezpieczeństwa i efektywności w stosowaniu przy AZS. W większości przypadków są to technologie inaczej pozycjonowane w wytycznych klinicznych niż Olumiant. Rozpatrywana populacja jest odrębną pulą pacjentów, z unikalnymi potrzebami, która wymaga zastosowania innowacyjnej opcji terapeutycznej.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku, Opinia Prezesa AOTMIT nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry. **Uzasadnienie**: Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane wiązane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0),w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. **Uzasadnienie**: Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane

		związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych
Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. **Uzasadnienie:** Przedmiotem opinii jest odniesienie się możliwości przedłużenia stosowania AZA we wskazaniach pozarejestracyjnych czyli między innymi: • nefropatia IgA nieautoimmunologiczna, • śródmiąższowe zwłóknienia płuc, • atopowe zapalenie skóry, • przewlekłe słoneczne zapalenie skóry, • rumień wielopostaciowy, • liszaj płaski, • inne. Stosowanie AZA w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy z interpretacją w zakresie wskazań. Pomimo stosunkowo niskiej jakości dowodów skuteczności AZA, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność. Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu AZA jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności. Stosowanie AZA jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi. Odnalezione dowody nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu.	-
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku; Rekomendacja nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki 100 mg, we wskazaniach: • alergia pokarmowa, • atopowe zapalenie skóry (AZS), • zapalenie jelit. **Uzasadnienie** Rada podtrzymuje stanowisko przyjęte w 2014 r., że refundowanie kromoglikanu sodowego w alergiach pokarmowych oraz w atopowym zapaleniu skóry nie jest wskazane, ze względu na brak wysokiej jakości badań klinicznych i niejednoznaczne wyniki lub brak badań odpowiedniej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki 100 mg, we wskazaniach: • alergia pokarmowa, • atopowe zapalenie skóry, • zapalenie jelit. **Uzasadnienie rekomendacji** Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (Natrii cromoglicas), we wskazaniach: • alergia pokarmowa, • atopowe zapalenie skóry (AZS), • zapalenie jelit. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych

		dla wskazań — alergia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry, nie odnaleziono badań opublikowanych po 2014 r., oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej. Natomiast badania wykorzystane do oceny leku w roku 2014 stanowią publikacje o niskiej wiarygodności ze względu na brak zaślepienia w części badań oraz małą liczebność grup badanych. W zakresie chorób zapalnych jelit odnaleziono 3 badania randomizowane dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG). Badania dotyczące WZJG wskazują na niższą skuteczność kromoglikanu sodu względem sulfasalazyny dla ocenianych punktów końcowych. Natomiast badanie dotyczące ChLC przeprowadzono w porównaniu z placebo, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnej w Polsce aktywnej terapii. W zakresie eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit odnaleziono jedynie serie przypadków i opisy przypadków, które znacząco ograniczają wnioskowanie co do zasadności stosowania ocenianego leku w tych wskazaniach. Oszacowania Agencji wskazują, że cena zbytu netto jednego opakowania leku była zmienna na przestrzeni lat 2013 - 2017 i zawierała się w przedziale 121 - 320 zł. Cena ta nie zawiera marż detalicznych i ewentualnych marż hurtowych, co w rzeczywistych warunkach będzie wpływać na wyższą cenę leku. Oszacowano, że koszt refundacji wnioskowanego leku dla 7 pacjentów wynosić może co najmniej 29 120 zł. Mając na uwadze konieczność doliczenia marż hurtowych, rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku; Rekomendacja nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g we wskazaniu: • leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak: • łuszczyca, • atopowe zapalenie skóry

	miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak o łuszczyca, o atopowe zapalenie skóry oraz o kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania", z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego. **Uzasadnienie** Furoinian mometazonu (Momecutan) jest dobrze znanym glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których na ogół nie działa ogólnoustrojowo. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne tego leku jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Momecutan jest stosowany zewnętrznie w wielu chorobach skóry: • łuszczycy, • atopowym zapaleniu skóry, • kontaktowym zapaleniu skóry. • leczeniu stanów zapalnych przebiegających ze świądem. Zastosowany na skórę raz dziennie wykazuje działanie antymitotyczne, przeciwświądowe, przeciwzapalne oraz zwężające naczynia krwionośne. Lek należy do preparatów o dużym profilu bezpieczeństwa, a przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podobnych leków, które od wielu lat są na rynku. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie leczenia był łagodny lub umiarkowany ból głowy. Występują też łagodne lub umiarkowane kłucia w skórze, swędzenia i pieczenia skóry. Odnotowano przypadki atrofii objawiającej się teleangiektazją i jaśnieniem skóry. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Należy podkreślić, że tego typu leki w chorobach skóry są ordynowane u pacjentów bardzo. Cena leku wyliczona w oparciu na dawkę jest identyczna jak inne podobne leki obecnie refundowane. Ocenia się, że dodatkowy koszty 50% refundacji leku Momecutan dla płatnika publicznego wyniosą ok. miliona złotych rocznie.	• kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne pod warunkiem obniżenia ceny leku. **Uzasadnienie rekomendacji** Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan. Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które wynikają m.in. z niskiej jakości włączonych badań oraz braku badań dla populacji z kontaktowym zapaleniem skóry, dzieci z łuszczycą oraz dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ oraz tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w modelu została uwzględniona wartość parametru efektywności klinicznej oszacowana na podstawie wyników dla dodatkowego punktu końcowego, co wpływa na niepewność oszacowań. Zgodnie z analizą wpływu na budżet (w 2 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ), objęcie refundacją mometasonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego o 1,2 mln zł i 1,1 mln zł. Natomiast z perspektywy wspólnej, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje spadek wydatków świadczeniobiorców. Wnioskowana technologia medyczna jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami zapalnymi skóry. Należy podkreślić, że Momecutan jest lekiem działającym objawowo, nie zaś wpływającym na przebieg choroby podstawowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną loratadinum	-

	wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: • atopowe zapalenie skóry — u pacjentów od 2 roku życia; • alergia pokarmowa — u pacjentów od 2 roku życia; • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego — u pacjentów od 2 roku życia. **Uzasadnienie:** Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną levocetirizinum dihydrochloridum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: • atopowe zapalenie skóry; • alergia pokarmowa — u pacjentów od 6 miesiąca życia; • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego — u pacjentów od 6 miesiąca życia. **Uzasadnienie:** Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną cetirizinum, wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: • atopowe zapalenie skóry; • alergia pokarmowa — u pacjentów od 6 miesiąca życia; • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego — u pacjentów od 6 miesiąca życia. **Uzasadnienie:** Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie	-
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 r.; Rekomendacja nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki100 mg, we wskazaniu: • alergia pokarmowa, wieloważna, • atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. **Uzasadnienie:**

	leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki 100 mg we wskazaniach: • alergia pokarmowa wieloważna • atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. **Uzasadnienie:** Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: • alergia pokarmowa wieloważna, • atopowe zapalenie skóry, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej. Nie odnaleziono wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach. Wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. Rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w atopowym zapaleniu skóry. Tylko jedna z ośmiu rekomendacji klinicznych wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej. Zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym wskazaniu. Eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność. W przypadku alergii pokarmowej, jeden z ekspertów widzi miejsce ocenianej technologii w praktyce klinicznej w ramach uzupełnienia leczenia dietetycznego ciężkich alergii wielopokarmowych z objawami ze strony przewodu pokarmowego. Jednakże stanowisko to nie znalazło poparcia w wytycznych klinicznych, gdyż tylko jedna z ośmiu rekomendacji wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej (w alergicznym eozynofilowym zapaleniu przełyku, żołądka i jelit). Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.
Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia. **Uzasadnienie:** Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w: • łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, • reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki), • atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich	-

	finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.	

AZA — azatiopryna; AZS — atopowe zapalenie skóry; ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.10.1.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla baricytynibu w leczeniu AZS. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 30.07.2021 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), http://www.has-sante.fr/
- Holandia, Zorginstitut Nederland, http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), http://www.ncpe.ie/
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), http://www.cadth.ca
- Niemcy, IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), c oraz https://www.iqwig.de/
- Norwegia, FHI (Folkehelseinstituttet/The Knowledge Centre for the Health Services), http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications lub https://www.fhi.no/
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), http://www.pharmac.health.nz
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), http://www.scottishmedicines.org.uk
- Szwecja, SBU (Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service) shttp://www.sbu.se/en/
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), http://www.awmsg.org/
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), http://www.nice.org.uk/

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla baricytynibu w leczeniu AZS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Decyzja i uzasadnienie
Australian Government Department of Health	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów	pozytywna (rekomendacja NICE)	Produkt leczniczy został oceniony przez NICE (rekomendacja NICE: pozytywna; patrz Wielka Brytania, NICE).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Decyzja i uzasadnienie
	kwalifikujących się do leczenia systemowego.		
Kanada, CADTH	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, FHI	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	negatywna	Dodatkowa korzyść nie została udowodniona
Francja, HAS	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny.	pozytywna dla leczenia umiarkowanego lub ciężkiego AZS, u pacjentów po niepowodzeniu, nietolerancji lub przeciwwskazaniach na stosowanie cyklosporyny (negatywna dla populacji po niepowodzeniu leczenia miejscowego, u pacjentów nie przyjmujących cyklosporyny)	Pozytywna rekomendacja dla leczenia umiarkowanego lub ciężkiego AZS, u pacjentów po niepowodzeniu, nietolerancji lub przeciwwskazaniach na stosowanie cyklosporyny, z wyłączeniem pacjentów nie stosujących wcześniej cyklosporyny (dla pacjentów nie stosujących wcześniej cyklosporyny rekomendacja negatywna z powodu niewystarczających danych dla porównania z doustną cyklosporyną po niepowodzeniu terapii miejscowej)
Niemcy, IQWIG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Irlandia, NCPE	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	negatywna (ograniczona)	Nie zaleca się przeprowadzenia pełnej oceny technologii medycznych. NCPE zaleca, aby nie rozważać objęcia refundacją Baricytynibu po przedstawionej cenie
Wielka Brytania, NICE	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	pozytywna	Baricytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną co najmniej jedną linię leczenia w postaci CsA, MTX, AZA i MMF, lub gdy terapie te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane u pacjentów.
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Decyzja i uzasadnienie
Nowa Zelandia, PHARMAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	pozytywna	Baricytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię systemową np. cyklosporynę, lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana.
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

AWMSG — All Wales Medicines Strategy Group; CADTH — Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS — Haute Autorité de Santé; IQWIG — Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE — National Centre for Pharmacoeconomics; NICE — National Institute for Health and Care Excellence; PBAC — Pharma-ceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC — Pharmaceutical Management Agency of New Zealand; SBU — Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Ser-vice; SMC — Scottish Medicines Consortium

2.10.1.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r., w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu AZS jest szereg substancji czynnych, do których należą:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym:
  - deksametazon,
  - flutikazon,
  - hydrokortyzon,
  - klobetazol,
  - metyloprednizolon,
  - mometazon,
  - prednizolon,
  - prednizon,
  - triamcynolon.
- leki przeciwhistaminowe:
  - cetyryzyna,
  - dichlorowodorek lewocetyryzyny,

    - loratadyna.
- inhibitory kalcyneuryny do stosowania ogólnego:
    - cyklosporyna.
- Azatiopryna.
- Antybiotyki i leki przeciwwirusowe (stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych i wirusowych, przy czym wskazanie refundacyjne może nie wskazywać bezpośrednio na wskazanie w AZS lecz na leczenie zakażeń).

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 22.

2.11 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych — z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

2.11.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji — stosowanie baricytynibu w skojarzeniu z mGSK, w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych [redacted] brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Dane kliniczne wskazują na skuteczność baricytynibu w AZS, co zostało potwierdzone w AKL. Dodatkowo, niezaspokojone potrzeby medyczne wśród pacjentów z AZS przejawiają się zwłaszcza w braku nowych skutecznych terapii lekowych. Obecnie pacjenci z AZS [redacted] nie otrzymują leczenia przyczynowego finansowanego ze środków publicznych. Niedostatek opcji terapeutycznych wpływa na jakość życia pacjentów, zaś choroba ma istotny wpływ na życie codzienne, karierę zawodową oraz zdolność do pracy [Reed 2018, Thyssen 2018].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. [Obwieszczenie MZ] obecnie w Polsce nie jest finansowana żadna technologia lekowa, którą zastąpiłby oceniany preparat. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla baricytynibu. Dlatego biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które

mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla baricytynibu w praktyce klinicznej jest najlepsza opieka podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*), a więc kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego. Jednocześnie, zgodnie z wytycznymi, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy, więc najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja ich stosowania.

Należy wziąć pod uwagę fakt, iż baricytynib nie zastąpi miejscowych kortykosteroidów w praktyce klinicznej. Będą one stosowane równolegle z baricytynibem jako dopełnienie terapii. Jako rutynowej terapii mogącej zastąpić baricytynib nie można także uznać terapii z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, ponieważ w leczeniu AZS powinny być one rozpatrywane wyłącznie jako element najlepszej terapii wspomagającej.

Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym stosowane są wyłącznie w przypadku leczenia krótkotrwałych zaostrzeń. Nie stanowią elementu powszechnej praktyki klinicznej oraz nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla baricytynibu u pacjentów leczonych w analizowanym wskazaniu. Podobnie jak w przypadku leków przeciwhistaminowych powinny być traktowane jako element najlepszej terapii wspomagającej.

[redacted]

Jednocześnie, zgodnie z wytycznymi, pacjenci z AZS, którzy z różnych przyczyn nie mogą stosować leczenia z zastosowaniem CsA, mają możliwość skorzystania z zalecanych terapii systemowych (m.in. MTX, MMF), stosowanych poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*). Żaden z wymienionych nie został zarejestrowany w leczeniu AZS, zaś dowody na skuteczność terapii z ich zastosowaniem są ograniczone i cechują się niską jakością. Dodatkowo stosowanie tych preparatów powoduje u pacjentów liczne działania niepożądane, wykazują działanie teratogenne, a ich długoterminowe stosowanie jest niewskazane [Wollenberg 2018]. Należy również zauważyć, iż specyfika wspomnianych preparatów sprawia, że w praktyce klinicznej są rzadko wykorzystywane w analizowanym wskazaniu i nie będą one zastępowane przez kolejne preparaty stosowane przez pacjentów z AZS, tj. wnioskowany baricytynib.

Również fototerapia nie zostanie zastąpiona przez baricytynib w praktyce klinicznej i nie jest dla niego adekwatnym komparatorem. Pomimo refundacji w Polsce w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry" w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, jej poważnym ograniczeniem jest mała dostępność dla pacjentów spowodowana niewielką ilością urządzeń oraz wysokimi kosztami jej utrzymania oraz obserwowane różnice w korzyściach klinicznych u poszczególnych osób [Wollenberg 2018]. Dodatkowo u pacjentów stosujących tę metodę istnieje ryzyko wystąpienia raka skóry [BAD/RCGP 2012]. Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS. Fototerapia nie stanowi komparatora dla leku Olumiant w docelowej populacji. Wytyczne europejskie ETFAD/EADV 2020 wskazują, że leczenie ogólnoustrojowe w AZS jest konieczne, jeśli AZS nie można wystarczająco kontrolować za pomocą odpowiedniego leczenia miejscowego i fototerapii. Tym samym fototerapia dla pacjentów, u których mGKS okazały się niewystarczającą opcją

terapeutyczną, nie będzie stanowiła odpowiedniego komparatora dla baricytynibu, ponieważ większość tych pacjentów będzie już po niepowodzeniu tego rodzaju terapii.

W wytycznych EADV/ISAD/OPENED widnieje dupilumab, zalecany do leczenia ciężkiego AZS. W 2020 roku Rada Przejrzystości dokonała oceny dupilumabu (Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 150 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Wniosek refundacyjny dotyczył finansowania leku w ramach programu lekowego dla ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20). Rada uznała finansowanie technologii lekowej za zasadne, argumentując swoją decyzję faktem, iż jest to jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Jako podstawowy problemem związany z finansowaniem leku wskazują jego bardzo wysoką cenę [SRP 47/2020].

W swojej kolejnej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie dupilumabu (Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 300 mg) ze środków publicznych, w leczeniu AZS w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Rada zasugerowała jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, w celu zmniejszenia kosztów leczenia z AZS, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane przypadku RDTL [Opinia RP 193/2020].

Z uwagi na powyżej wskazane pozytywne rekomendacje ze strony AOTMIT, pomimo faktu, iż na dzień złożenia wniosku dupilumab nie jest objęty refundacją, w ramach analizy klinicznej wybrano go jako komparator dodatkowy.

2.11.2 Charakterystyka komparatora dodatkowego

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 18) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 19) leku Dupixent. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie ChPL [ChPL Dupixent].

Tab. 18. Charakterystyka Dupixentu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 300 mg w 2 ml, kod EAN
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH05
Substancja czynna	dupilumab
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600mg (dwa wstrzyknięcia po 300mg), a następnie dawka 300mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych
Droga podania	Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach dupilumabu po 300 mg wykonywanych kolejno w dwóch różnych miejscach.

	Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia" w ulotce dla pacjenta
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są kluczowymi cytokinami typu 2 (do których należy Th2) związanymi z atopowym zapaleniem skóry.

IgG4 — immunoglobuliny G, podklasa G4; IL — interleukiny; Th2 — limfocyty Th, podklasa 2

Źródło: ChPL Dupixent

Tab. 19. Status rejestracyjny Dupixentu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	**Atopowe zapalenie skóry** <u>Dorośli i młodzież</u> Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. **Astma** Dupilumab jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania • Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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 dotyczącej leków.

	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

FeNO — tlenek azotu

Źródło: ChPL Dupixent

Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Dupixent].

Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania dupilumabu. W przypadku przedawkowania należy monitorować, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i natychmiast włączyć właściwe leczenie objawowe [ChPL Dupixent].

Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane [ChPL Dupixent].

Działania niepożądane

Ze względu na wnioskowane wskazanie nie przedstawione zdarzeń niepożądanych raportowanych dla wskazań innych niż atopowe zapalenie skóry.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju AZS opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej czy reakcji podobnych do choroby posurowiczej.

W badaniach, w których produkt stosowano w monoterapii, odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 1,9% w grupie placebo, 1,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 1,5% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień. W badaniu z równoczesnym stosowaniem MKS odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 7,6% w grupie placebo i MKS, 1,8% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i MKS oraz 2,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień i MKS.

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w czterech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań i w jednym badaniu ustalającym optymalny zakres dawkowania u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. W ramach tych 5 badań 1689 pacjentów leczono dupilumabem podawanym w podskórnych wstrzyknięciach z równocześnie stosowanymi mGKS lub bez nich. Łącznie 305 pacjentów było leczonych dupilumabem przez co najmniej 1 rok.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (por. Tab. 20) [ChPL Dupixent].

Tab. 20. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Dupixentu®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenia spojówek, opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	choroba posurowicza/reakcje podobne do choroby posurowiczej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
Zaburzenia oka	Często	alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyny w miejscu wstrzyknięcia

bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000)

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej oraz reakcji anafilaktycznej po podaniu dupilumabu.

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek

Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia.

Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry, oceniających monoterapię. W 52-tygodniowym badaniu dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS.

Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofilów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofilów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia.

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u <2% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u < 0,5% pacjentów otrzymujących placebo.

Zakażenia

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością.

Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. anti-drug antibody) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania.

U około 6% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry lub astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące [ChPL Dupixent].

2.12 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocena skuteczności zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali:
    - procentowa zmiana wyniku EASI;
    - zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali EASI w:
        - 50%;
        - 75%;
        - 90%;
    - zmiana wyniku w skali SCORAD;
    - zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali SCORAD w:
        - 75%;
        - 90%;

    - średnia zmiana nasilenia świądu i bólu w skali NRS;
    - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik vIGA-AD 0 lub 1 z ≥ 2-punktową poprawą;
    - zmiana wyniku w skali:
    - WPAI-AD;
    - DLQI;
    - ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu);
    - POEM;
    - PGI-S-AD;
    - HADS;
- zmiana w stosowaniu mGKS;
- zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo;
- jakość życia;
- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

2.13 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej; badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, w ramach analizy skuteczności praktycznej, a także randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry w ramach analizy bezpieczeństwa.

3 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu (Olumiant®) przyjmowanego w skojarzeniu z mGSK w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS [redacted]

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli (por. Tab. 21).

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężki, [redacted]
Interwencja (I)	Baricytynib (+ miejscowe kortykosteroidy)
Komparator (C)	• Podstawowy: najlepsza opieka podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*). • (przyjmowanie jedynie miejscowych kortykosteroidów) • Dodatkowy: dupilumab (Dupixent®)

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: o procentowa zmiana wyniku EASI; o zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali EASI w: ▪ 50%; ▪ 75%; ▪ 90%; o zmiana wyniku w skali SCORAD; o zmiana odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa w skali SCORAD w: ▪ 75%; ▪ 90%; o średnia zmiana nasilenia świądu i bólu w skali NRS; o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik vIGA-AD 0 lub 1 z ≥ 2-punktową poprawą; o zmiana wyniku w skali: ▪ WPAI-AD; ▪ DLQI; ▪ ADSS (w punkcie dotyczącym częstotliwości wybudzania się ze snu); ▪ POEM; ▪ PGI-S-AD; ▪ HADS; • zmiana w stosowaniu mGKS; • zmiana w powierzchni ciała (BSA) dotkniętej chorobowo; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typy badań (S)	• badania pragmatyczne z randomizacją lub obserwacyjne badania kliniczne; • badania randomizowane z grupą kontrolną; • analizy post-hoc; • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne); • randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne.

ADSS — skala uśpienia atopowego zapalenia skóry; BSA — powierzchnia ciała; ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; [redacted] DLQI — skala poprawy jakości życia; EASI — skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry; HADS — szpitalna skala lęku i depresji; mGKS — miejscowe glikokostykosteroidy; NRS — numeryczna skala szacunkowa; PGI-S-AD — ciężkość AZS w ogólnej ocenie pacjenta; POEM — patient Oriented Eczema Measure; SCORAD — skala punktująca atopowe zapalenie skóry; vIGA-AD — *Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis;* WPAI-AD — upośledzenie wydajności pracy i aktywności - atopowe zapalenie skóry.

4 Aneks 1 — Program lekowy: Leczenie atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted]

5 Aneks 2 — Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu AZS — na dzień na 1 września 2021 r.

Tab. 22. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu AZS — na dzień 1 lipca 2021 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Kortykosteroidy do stosowania na skórę lub do stosowana ogólnego										
Clobetasoli propionas	Dermovate, krem, 0.5 mg/g	25 g	05909990004713	2019-01-01	3 lata	8,32	8,74	8,11	50%	7,14
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997013800	2019-11-01	3 lata	12,85	13,49	16,22	50%	9,48
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909990369928	2019-01-01	3 lata	16,63	17,46	16,22	50%	13,45
Clobetasolum	Dermovate, maść, 0.5 mg/g	25 g	05909990004812	2019-01-01	3 lata	8,32	8,74	8,11	50%	7,14
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	25 ml	05909990369911	2019-01-01	3 lata	8,21	8,62	8,11	50%	7,02
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997196497	2019-07-01	3 lata	12,85	13,49	16,22	50%	9,48
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)	25 ml	05909997201375	2019-07-01	3 lata	6,43	6,75	8,11	50%	5,15
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	2019-09-01	3 lata	234,36	246,08	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	2019-09-01	3 lata	241,92	254,02	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	2020-01-01	3 lata	252,72	265,36	284,49	ryczałt	28,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	2019-09-01	3 lata	46,98	49,33	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	2019-09-01	3 lata	48,38	50,80	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	2020-01-01	3 lata	50,54	53,07	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	2018-11-01	3 lata	502,20	527,31	553,08	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	2020-01-01	3 lata	101,09	106,14	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	2020-11-01	3 lata	16,96	17,81	14,99	ryczałt	10,17
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	2020-11-01	3 lata	8,48	8,90	7,50	ryczałt	7,09
Fluticasoni propionas	Cutivate, maść, 0.05 mg/g	15 g	05909990365111	2019-01-01	3 lata	8,64	9,07	4,86	50%	8,20
	Cutivate, krem, 0.5 mg/g	15 g	05909990365012	2019-01-01	3 lata	8,64	9,07	4,86	50%	8,20
Hydrocortisoni butyras	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	05909990229215	2019-01-01	3 lata	4,62	4,85	6,79	50%	3,40
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	05909990950317	2019-01-01	3 lata	4,86	5,10	5,09	50%	4,02
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	2019-01-01	3 lata	10,53	11,06	14,77	50%	7,39
	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	2019-01-01	3 lata	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	2019-01-01	3 lata	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Mometasoni furoas	Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	2021-05-01	3 lata	11,71	12,30	16,22	50%	8,29
	Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	2020-09-01	3 lata	24,79	26,03	32,43	50%	16,22
	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	2020-09-01	2 lata	21,60	22,68	28,83	50%	14,42
	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	2020-09-01	3 lata	15,34	16,11	16,22	50%	12,10
	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	2021-01-01	3 lata	12,42	13,04	16,22	50%	9,03
Mometasonum	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	2019-11-01	2 lata	11,34	11,91	15,15	50%	8,27
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	2020-11-01	3 lata	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2020-11-01	3 lata	7,45	7,82	1,18	ryczałt	8,20
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2019-11-01	3 lata	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2019-11-01	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2018-11-01	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
					lata/<4>2 lata - dla kolumny N					
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2019-11-01	3 lata	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	2018-11-01	3 lata	15,65	16,43	21,22	30%	6,37
Leki przeciwhistaminowe										
Cetirizinum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990910793	2019-07-01	3 lata	10,80	11,34	12,93	30%	5,82
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	05909991103811	2019-01-01	3 lata	6,79	7,13	8,85	30%	3,46
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	05909991103835	2019-01-01	3 lata	11,99	12,59	16,79	30%	5,04
	Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990410729	2019-01-01	3 lata	6,48	6,80	8,62	30%	3,30
	Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990410736	2019-01-01	3 lata	10,15	10,66	12,93	30%	5,14
	Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05907695215250	2017-07-01	5 lat	19,41	20,38	25,85	30%	7,84
	Letizen, tabl. powl., 10 mg	20 szt.	05909990869725	2019-01-01	3 lata	7,13	7,49	8,62	30%	4,00
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	2019-01-01	3 lata	8,74	9,18	6,63	30%	6,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990184637	2019-01-01	3 lata	14,47	15,19	12,93	30%	9,66
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	2019-01-01	3 lata	12,85	13,49	17,69	30%	5,31
Levocetirizine	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	2021-07-01	3 lata	26,46	27,78	24,13	30%	16,18
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990656929	2019-05-01	3 lata	10,80	11,34	8,62	30%	7,84
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	2021-07-01	3 lata	14,04	14,74	12,06	30%	9,64
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990656943	2019-05-01	3 lata	16,20	17,01	12,93	30%	11,49
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	2018-01-01	5 lat	37,80	39,69	38,78	30%	19,61
	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	2019-05-01	3 lata	17,93	18,83	17,69	30%	10,66
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	2019-05-01	3 lata	14,90	15,65	12,06	30%	10,55
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	2018-09-01	3 lata	20,06	21,06	24,13	30%	9,46
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	2018-09-01	3 lata	30,08	31,58	36,19	30%	13,01
	Lecetax, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990997640	2019-05-01	3 lata	11,75	12,34	12,06	30%	7,24

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	2021-05-01	3 lata	9,77	10,26	12,06	30%	5,16
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05902020241133	2021-01-01	3 lata	19,63	20,61	24,13	30%	9,01
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05902020241140	2021-01-01	3 lata	29,45	30,92	36,19	30%	12,35
	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	2019-03-01	3 lata	9,82	10,31	12,06	30%	5,21
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990918072	2019-01-01	3 lata	22,11	23,22	12,06	30%	18,12
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990918041	2019-01-01	3 lata	6,78	7,12	3,02	30%	5,96
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	2019-03-01	3 lata	16,63	17,46	17,69	30%	9,28
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	2019-01-01	3 lata	16,85	17,69	17,69	30%	9,51
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	05909990619627	2019-01-01	3 lata	21,29	22,35	17,69	30%	14,17
	Zenaro, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990781720	2019-01-01	3 lata	14,04	14,74	12,06	30%	9,64
	Zyx, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990765034	2019-05-01	3 lata	15,61	16,39	12,06	30%	11,29

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	05907695215267	2017-07-01	5 lat	30,06	31,56	36,19	30%	12,99
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	2019-01-01	3 lata	9,29	9,75	10,61	30%	5,25
	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990739233	2019-01-01	3 lata	12,53	13,16	12,93	30%	7,65
	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990223343	2019-01-01	3 lata	23,92	25,12	25,85	30%	12,58
	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990223350	2019-01-01	3 lata	38,66	40,59	38,78	30%	20,51
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990795420	2019-01-01	3 lata	12,10	12,71	12,93	30%	7,19
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990670253	2019-01-01	3 lata	23,91	25,11	25,85	30%	12,57
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990670260	2019-01-01	3 lata	35,96	37,76	38,78	30%	17,68
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990909049	2019-01-01	3 lata	12,74	13,38	12,93	30%	7,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	2019-01-01	3 lata	8,93	9,38	11,06	30%	4,68
Cyklosporyna										
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	2019-05-01	3 lata	238,08	249,98	268,12	ryczałt	3,54
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	2019-05-01	3 lata	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	2019-05-01	3 lata	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	2019-01-01	3 lata	238,14	250,05	268,12	ryczałt	3,61
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	2019-01-01	3 lata	277,02	290,87	310,64	ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	2019-01-01	3 lata	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	2019-01-01	3 lata	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	2019-01-01	3 lata	46,72	49,06	32,17	ryczałt	26,89
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	2019-01-01	3 lata	250,01	262,51	268,12	ryczałt	16,06

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	2019-01-01	3 lata	320,11	336,12	310,64	ryczałt	48,45
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	2019-01-01	3 lata	62,45	65,57	67,03	ryczałt	12,22
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	2019-01-01	3 lata	124,68	130,91	134,06	ryczałt	14,53
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	2019-05-01	3 lata	238,08	249,98	268,12	ryczałt	3,54
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	2019-05-01	3 lata	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	2019-05-01	3 lata	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Azatiopryna										
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	2019-01-01	3 lata	13,61	14,29	16,28	bezpłatny do limitu	2,22
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	2019-01-01	3 lata	22,03	23,13	27,13	bezpłatny do limitu	1,89
	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	2019-01-01	3 lata	43,09	45,24	54,26	bezpłatny do limitu	0,00

CHB — cena hurtowa brutto; LF — limit finansowania; PLN — polski złoty; UCZ — urzędowa cena zbytu.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm propozycji leczenia atopowego zapalenia skóry. 31

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania AZS. 12

Tab. 2. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry. 13

Tab. 3. Kryteria AAD rozpoznania AZS. 14

Tab. 4. Częstość występowania AZS u dorosłych w Europie. 18

Tab. 5. AZS zdiagnozowane przez lekarzy — częstość występowania. 19

Tab. 6. Pacjenci z ciężką postacią AZS, u których nie zastosowano cyklosporyny. 21

Tab. 7. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r. 22

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Olumiant). 50

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 51

Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych baricytynibem. 53

Tab. 11. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach. 56

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. 59

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie 60

Tab. 14. Wnioskowana cena preparatu Olumiant® — wariant bez RSS. 61

Tab. 15. Wnioskowana cena preparatu Olumiant® — wariant z RSS. 62

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry. 62

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla baricytynibu w leczeniu AZS. 68

Tab. 18. Charakterystyka Dupixentu. 73

Tab. 19. Status rejestracyjny Dupixentu. 74

Tab. 20. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Dupixentu®. 76

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 79

Tab. 22. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu AZS — na dzień 1 lipca 2021 r. 84

Bibliografia

AAAAI/ACAAI 2012	Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012, J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 295-9.
AAD 2014	Sidbury, R., Davis, D. M., Cohen, D. E., Cordoro, K. M., Berger, T. G., Bergman, J. N., ... & Eichenfield, L. F. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
Amicus 2020	Raport Amicus Fundacji Łuszczycy i ŁZS PT. „Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce", Warszawa, 2020
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, Baricytynib (Olumiant®), Reference No. 4132, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/Baricytynib-olumiant1/ [dostęp: 26.07.2021 r.]
BAD/RCGP 2012	Baron SE, Cohen SN, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. Clin Exp Dermatol. 2012 May; 37 Suppl 1: 7-12.
Bożek 2016	Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, Przegl Dermatol 2016, 103, 479–485.
Bylund 2020	Bylund, S., von Kobyletzki, L. B., Svalstedt, M., & Svensson, Å. (2020). Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta dermato-venereologica, 100.
Czarnecka-Operacz	Czarnecka-Operacz M. — „obraz kliniczny AZS", https://www.zsercemoatopii.pl/wiedza/obraz-kliniczny-azs/
Drucker 2016	Drucker A.M, Wang A.R, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association, Journal of Investigative Dermatology (2016), Volume
ChPLDupixent	Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostep: 22.08.2021 r.]
ChPL Olumiant	Olumiant®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.08.2021]
EADV/ISAD/OPENED 2021	Misery, L., Belloni Fortina, A., El Hachem, M., Chernyshov, P., von Kobyletzki, L., Heratizadeh, A., ... & Eichenfield, L. F. (2021). A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *35*(4), 787-796.
ECAP	Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesnej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce". http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf [dostęp 12.08.2021 r.]
Economedica 2020	Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnecka-Operacz M. i in. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. Economedica AD; JHPOR, 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
EFA 2018	European Federation of Allergy and Airways, Atopic Eczema, Itching for life, Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe; http://www.efanet.org/images/2018/EN_-_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf [dostęp: 12.08.2021 r.]

EMA Wytyczne European Medicinal Agency; Clinical efficacy and safety: dermatologicals; https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety/clinical-efficacy-safety-dermatologicals [dostęp: 12.08.2021 r.]

G-BA 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss, Baricytynib, https://www.iqwig.de/en/projects/a20-95.html / [dostęp: 26.07.2021 r.]

HAS 2021 Haute Autorite de Sante, Olumiant (Baricytynib), non-corticosteroid dermatitis medicine, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237060/en/olumiant-dermatite-atopique-moderee-a-severe-de-l-adulte-Baricytynib [dostep: 26.07.2021 r.]

Jaworek 2018 A.K. Jaworek, A. Wojas-Pelc, Clinical phenotypes of atopic dermatitis, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 273–284.

Kowalska-Olędzka 2019 Kowalska-Olędzka, E., Czarnecka, M., & Baran, A. (2019). Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of drug assessment*, *8*(1), 126-128. https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1619570

Leshem 2015 Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015;172(5):1353-7.

Liebhart 2014 Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. Adv Clin Exp Med. 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.

NCPE 2021 National Centre for Pharmacoeconomics, Baricytynib (Olumiant®), http://www.ncpe.ie/drugs/Baricytynib-olumiant-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-hta-id-20056/ [dostep: 26.07.2021 r.]

NICE 2021b National Institute for Health and Care Excellence, Baricytynib for treating moderate to severe atopic dermatitis, Technology appraisal guidance, https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/resources/Baricytynib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82609375014853 [dostęp: 26.07.2021 r.]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r [dostęp: 06.09.2021 r.]

Oranje 2011 Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. Curr Probl Dermatol. 2011;41:149-55.

PTA/PTD 2019 Nowicki, R., Trzeciak, M., Kaczmarski, M., Wilkowska, A., Czarnecka-Operacz, M., Kowalewski, C., Rudnicka, L., Kulus, M., Mastalerz-Migas, A., Peregud-Pogorzelski, J., Sokołowska-Wojdyło, M., Śpiewak, R., Adamski, Z., Czuwara, J., Kapińska-Mrowiecka, M., Kaszuba, A., Krasowska, D., Kręcisz, B., Narbutt, J., Majewski, S., Reich, A., Samochocki, Z., Szepietowski, J., and Woźniak, K. (2019). Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the PTD, PTA, PTP, and PTMR. Part I&II. Prophylaxis, topical treatment, and phototherapy. Lekarz POZ, 5(5), pp.335-348.

Rozporządzenie MZ 2021 Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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.

Rup 2013 Rup, E., Jagielski, T., Macura, A., & Bielecki, J. (2013). Charakterystyka grzybów z rodzaju Malassezia. II. Aspekty kliniczne. *Post. Mikrobiol*, *52*, 307-314.

SIGN 2011 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of atopic eczema in primary care, A national clinical guideline, https://www.sign.ac.uk/assets/sign125.pdf [dostęp: 12.08.2021 r.]

SMC 2021 Scottish Medicines Consortium, Baricytynib (Olumiant®), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/Baricytynib-olumiant-full-smc2337/ [dostęp: 26.07.2021 r.]

Spergel 2010 Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march, Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 99 –106.

Sybilski 2015b Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on ECAP study. Post Dermatol Alergol. 2015.

Sybilski 2015 Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. J Dermatol. 2015 Feb; 42 (2): 140-7.

Szczeklik 2020 Interna Szczeklika 2020. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.

Ustawa refundacyjna Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

Wanat-Krzak 2006 Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, Alergia Astma Immunologia, 2006, 11 (1): 11 – 21.

Wollenberg 2018 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I&II, JEADV, 2018, 32, 5-6: 657 – 682, 850-878.

Yew 2018 Yew Y.W, Thyssen J.P, Silverberg J.I, A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics, J AM ACAD DERMATOL, 2018

Opinia RP 193/2020 Opinia Rady Przejrzystości, nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0)