

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[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 Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezą	11
2.1.2 Rozpoznawanie.....	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.1.4 Epidemiologia	20
2.1.5 Obciążenie chorobą	26
2.1.6 Leczenie.....	27
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu atopowego zapalenia skóry zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi	30
2.2 Wybór populacji docelowej.....	58
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	58
3 Interwencja	59
3.1 Charakterystyka interwencji.....	59
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	62
3.1.2 Przeciwwskazania.....	63
3.1.3 Przedawkowanie	63
3.1.4 Działania niepożądane	64
3.2 Status refundacyjny w Polsce	68
3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu.....	68
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	70
3.2.3 Wnioskowana cena.....	71
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMIT	72
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	93
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	95
4 Komparatory	98
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	98
4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC... 100	
4.2.1 Hydrokortyzon.....	100
4.2.2 Takrolimus	103
4.2.3 Klobetazol	108
5 Efekty zdrowotne	113
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	118

5.2	Wielkość populacji w badaniach klinicznych	118
6	Podsumowanie	120
7	Aneks	121
7.1	Program lekowy: Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) 121	
7.2	Refundowane technologie medyczne	123
7.3	Leki przeciwhistaminowe	130
	Spis rysunków	134
	Spis tabel	135
	Bibliografia	137

Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EFA	<i>European Federation of Allergy and Airways</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESPD	<i>European Society of Pediatric Dermatology</i>
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
GA2LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
mGKS	glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i>)
■	■
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Atopowe zapalenie skóry (AZS; ICD-10 L20) to zapalna, przewlekła lub przewlekłe nawracająca choroba skóry, o podłożu genetycznym, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. AZS u pacjentów od 2. do 12. roku życia cechują bardziej nasilone niż u młodszych dzieci objawy suchej skóry. Ponadto wśród objawów ostrego wyprysku zaczynają pojawiać się ogniska lichenifikacji. Zmiany skórne występują w okolicach dołów podkolanowych i łokciowych (wyprysk zgięciowy) oraz w okolicy nadgarstków i rąk, gdzie zazwyczaj mają morfologię przypominającą wyprysk mikrobowy. Często zajęta jest twarz (wokół ust) (Jaworek 2018).

W ciężkim przebiegu AZS objawy są nasilone, mogą przybierać postać bolesnych, piekących i krwawiących nadżerek, pęcherzy oraz zmian grudkowo-wysiękowych. Powikłania AZS obejmują erytrodermię (zakażenie całej skóry), częste i nawracające, wtórne zakażenia skórne (bakteryjne - zwłaszcza gronkowcem złocistym, wirusowe - wirus opryszczki i półpaśca, oraz grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym zaćmę oraz zapalenia spojówek i rogówki.

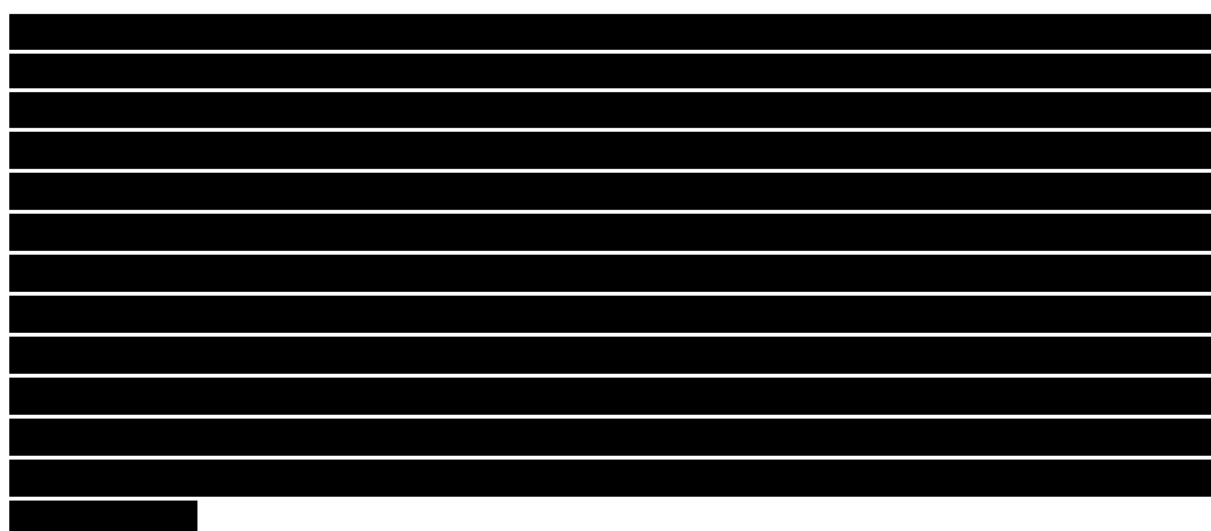
Choroba ta jest wynikiem złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej i istotnie obniża jakość życia pacjentów oraz ich rodzin. Atopowe zapalenie skóry może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi, np. astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a).

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoznaje we wczesnym dzieciństwie, jednak jej objawy występują zarówno u dzieci jak i u dorosłych. AZS może mieć duży wpływ na jakość życia, zakłócać relacje rodzinne i społeczne oraz powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów, ich rodzin oraz społeczeństwa poprzez bezpośrednie i pośrednie koszty medyczne. Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry doświadczają niższej jakości życia związanej ze zdrowiem i większego niepokoju psychicznego niż populacja ogólna. Dorośli i dzieci z AZS są również narażeni na problemy psychologiczne (Mozaffari 2007). U dzieci i młodzieży obniżenie jakości życia w związku z AZS jest bardziej znaczące niż w przypadku innych chorób dermatologicznych, m.in. łuszczycy (Olsen 2016). Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a). Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym, częściej niż co czwarta (27%) osoba z atopowym zapaleniem skóry choruje, bądź też kiedyś chorowała na depresję, natomiast do myśli samobójczych przyznało się 14% badanych (Kaszania-Kocot 2014). Dodatkowo, 39% dzieci i młodzieży z AZS w wieku od 8 do 17 lat doświadcza wyśmiewania i nieprzyjemności ze strony rówieśników z powodu swojej choroby (Zuberbier 2006).

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6

miesiącach życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. U 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a). Dane dotyczące epidemiologii AZS u dorosłych kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznanym AZS w wywiadzie).

Nie istnieją rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę chorych dzieci z AZS można oszacować na ok. 300 tys., natomiast według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego liczbę chorych pediatrycznych z AZS można oszacować na ok. 500 tys.



Podstawowe leczenie atopowego zapalenia skóry obejmuje optymalną pielęgnację skóry poprzez stosowanie emolientów i nawilżanie skóry, rozpoznawanie i unikanie swoistych i nieswoistych czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) wywołujących lub nasilających zmiany chorobowe. Kolejne etapy leczenia to - w zależności od nasilenia atopowego zapalenia skóry - stosowanie leków o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowym. W celu złagodzenia świądu można stosować fototerapię UV lub leki przeciwhistaminowe, jeśli standardowe leczenie miejscowymi lekami i emolientami nie jest wystarczające. Chorzy ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji (Szczeklik 2016).

W przypadku ciężkiego atopowego zapalenia skóry 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.

Spośród terapii ogólnych wymienianych w wytycznych klinicznych w leczeniu AZS **jedynie dupilumab został zarejestrowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego (Dupixent ChPL). Dopiero jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u**

dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (Lansang 2019).

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-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są kluczowymi cytokinami typu 2 (do których należy Th2) związanymi z atopowym zapaleniem skóry. Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020) dupilumab zalecany jest u dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu zmniejszenia aktywności choroby (co odzwierciedlają EASI i IGA) oraz poprawy jakości życia.

Ze względu na niedawną rejestrację dupilumabu we wnioskowanej populacji chorych i trwające badania w młodszych grupach wiekowych (od 6 miesiąca życia), nie jest on jeszcze wymieniany w tej grupie w starszych wytycznych. Zalecany jest za to powszechnie we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach, tj. u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 [Polska] - Nowicki 2020, EAACI 2020 [Europa], ETFAD/EADV 2020 [Europa] - Wollenberg 2020, SIDeMaST/ADOI/AIIITO/SIAAIC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP [Włochy] - Calzavara-Pinton 2020, Lansang 2019 [Kanada]) oraz u dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim (EAACI 2020 [Europa], NICE 2021 [UK], Smith 2019 [Australia], Damiani 2020 [Włochy]). Należy spodziewać się zatem pozytywnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu u dzieci w wieku 6-11 lat w zaktualizowanych rekomendacjach.

Wśród innych opcji terapeutycznych w wytycznych w leczeniu AZS wymieniane są cyklosporyna, azatiopryna, metotrekset i mykofenolan mofetylu, stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami medycznymi. Glikokortykosteroidy przyjmowane doustnie nie są rekomendowane ze względu na działania niepożądane, są dopuszczone do stosowania w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach w krótkoterminowym (1 tydzień) leczeniu zaostrzeń choroby (Wollenberg 2020, Nowicki 2019b, AAD 2014).

Obecnie w Polsce (od listopada 2021 r.) dupilumab refundowany jest (2 ampułko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącego programu lekowego o wskazanie do stosowania u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach istniejącej grupy limitowej. Wprowadzenie finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną przy racjonalnym wykorzystaniu środków płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, praktykę kliniczną w Polsce oraz brak refundowanych systemowych terapii alternatywnych, jako komparator dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dupilumab w tej grupie chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie **formalnego** komparatora tj. placebo i taki został przyjęty w raporcie HTA.

Wg odnalezionych wytycznych EMA, dotyczących badań klinicznych prowadzonych we wskazaniach dermatologicznych, tj. łuszczycy oraz stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób skóry (EMA Wytyczne), skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego, ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Do oceny zmian skórnych stosowane są zobiektywizowane skale m.in, SCORAD, EASI, które pozwalają ocenić stan wyjściowy chorego w zakresie zarówno objawów podmiotowych jak i objawów przedmiotowych. Do oceny jakości życia wykorzystuje się specyficzne skale stosowane w chorobach dermatologicznych. Stąd pomimo przewlekłego charakteru choroby (brak możliwości oceny wpływu leczenia na przeżycie całkowite) istnieje szereg narzędzi umożliwiających wiarygodną oceną skuteczności leczenia i skale tego typu są wykorzystywane w ocenie skuteczności terapii dupilumabem.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6 - 11 lat
Interwencja (I)	Dupilumab* w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparator (C)	Placebo*
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI; ○ SCORAD; ○ IGA; ○ POEM; ○ NRS; ○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

* w dodaniu do BSC (najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*); EASI - *Eczema Area and Severity Index*; IGA - *Investigator's Global Assessment*; NRS - *Numerical Rating Scale*; POEM - *Patient-oriented Eczema Measure*; SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Atopowe zapalenie skóry (AZS; ICD-10 L20) to zapalna, przewlekła lub przewlekłe nawracająca choroba skóry, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Choroba ta jest wynikiem złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej i istotnie obniża jakość życia pacjentów oraz ich rodzin. Atopowe zapalenie skóry może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi, np. astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza atopowego zapalenia skóry nie zostały całkowicie wyjaśnione. Patofizjologia atopowego zapalenia skóry jest wynikiem interakcji między genami odpowiedzialnymi za wrodzoną podatność, środowiskiem osobniczym, czynnikami zakaźnymi, zaburzeniami funkcjonowania bariery skórnej i odpowiedzią immunologiczną. Dla reakcji zapalnej skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry charakterystyczna jest aktywacja limfocytów T, komórek dendrytycznych, makrofagów, keratynocytów, mastocytów czy eozynofiliów (Szczeklik 2016).

Czynniki genetyczne prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w patogenezie AZS, a dziedziczenie jest wielogenowe. Istnieje silny związek między atopią u rodziców (zwłaszcza AZS) a wystąpieniem i ciężkością wczesnego AZS u dzieci. AZS występuje 2-krotnie częściej u dzieci obojga rodziców z atopią, w porównaniu z dziećmi, które nie mają atopii w wywiadzie, a zgodność wśród bliźniąt jednojajowych wynosi 80% (Szczeklik 2016).

Atopia: Dzieci chore na AZS należą do grupy dużego ryzyka wystąpienia astmy alergicznej i alergicznego nieżyty nosa. U >60% dzieci chorujących na AZS w pierwszych 3 latach życia w późniejszym wieku rozwinię się astma lub inna choroba związana z alergią. Chociaż u ok. 80% chorych można wykazać obecność swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym, czasami trudno jest ustalić jednoznaczny związek pomiędzy ekspozycją na domniemane alergeny i przebiegiem AZS (Szczeklik 2016).

Zaburzenia funkcjonowania bariery skóry: w AZS jedną z kluczowych ról we wstępnej fazie choroby odgrywa zaburzona równowaga między populacjami limfocytów pomocniczych Th (przesunięcie w kierunku Th2 i zwiększone wytwarzanie IgE, Szczeklik 2016).

Komórki Langerhansa (komórki dendrytyczne prezentujące antygen - APC) mają na powierzchni dużą liczbę Fc_εRI i u chorych na AZS prawdopodobnie biorą udział w rozwoju i podtrzymywaniu zależnej od limfocytów Th2 odpowiedzi na alergen. Ponadto obserwuje się zmniejszoną liczbę plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych, odgrywających istotną rolę w ochronie przed zakażeniami wirusowymi, co może odpowiadać za dużą podatność chorych na AZS na skórne zakażenia wirusowe (Szczeklik 2016).

Keratynocyty - zrogowaciałe i odwodnione komórki w zewnętrznej warstwie rogowej naskórka (*stratum corneum*) są luźno ułożone i ulegają złuszczeniu na powierzchni, a w

dolnych warstwach przylegają do siebie i wraz z substancją zewnątrzkomórkową bogatą w cholesterol, ceramidy i wolne kwasy tłuszczowe tworzą mechaniczną barierę ochronną leżących niżej warstw naskórka, jednocześnie zapobiegając utracie wody i regulując przenikanie różnych substancji do skóry. U chorych na AZS stężenie ceramidów jest zmniejszone, co zwiększa utratę wody i jest przyczyną nadmiernej suchości skóry. Uszkodzenie warstwy rogowej sprzyja zakażeniom, zwłaszcza gronkowcem złocistym, będącym źródłem substancji toksycznych dla keratynocytów i superantygenów nasilających ekspresję cytokin prozapalnych (np. TNF- α i B-hemolizyny), które zmieniają metabolizm ceramidów. Wytwarzanie peptydów przeciwbakteryjnych (np. katelicydyny, β_2 -defenzyny) jest znacząco upośledzone, co dodatkowo tłumaczy podatność skóry na zakażenia drobnoustrojami (Szczeklik 2016).

We krwi obwodowej i w skórze chorych na AZS stwierdza się obecność aktywowanych eozynofiliów, które uwalniają białka o działaniu cytotoksycznym, oraz mediatorów reakcji zapalnej (Szczeklik 2016).

U 80% dorosłych chorych na AZS stwierdza się zwiększone stężenie IgE w osoczu, uczulenie na alergen wziewny i pokarmowy lub współistnienie astmy i alergicznego nieżytu nosa. W chorobowo zmienionym naskórku chorych na AZS wykazano ekspresję receptora dla IgE (Szczeklik 2016).

Mutacja genu filagryny: U chorych na AZS częściej niż w populacji zdrowej stwierdza się mutacje genu filagryny, białka występującego w komórkach warstwy rogowej, niezbędnego w procesie ostatecznego różnicowania keratynocytów. Mutacje te przyczyniają się do niedoboru filagryny i 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 2016).

Drobnoustroje: 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 zwiększoną skłonność do miejscowych i uogólnionych zakażeń HSV-1, HSV-2, MCV i HPV. Zakażenia tymi wirusami mogą mieć u tych chorych przebieg zagrażający życiu (Szczeklik 2016).

Czynniki nasilające AZS:

- nagłe zmiany temperatury otoczenia;
- mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w zimie);
- częste mycie;
- kontakt z czynnikami drażniącymi, np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydłami i detergentami;
- alergia kontaktowa, np. na wełnę owczą, lanolinę, leki stosowane miejscowo;
- ekspozycja na alergen wziewny, np. roztocze, pyłki roślin, sierść zwierząt, zarodniki pleśni;
- zakażenie skóry, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- pokarmy, np. jaja kurze, orzechy ziemne, mleko krowie, ryby, soja, pieczywo pszenne;

- stres emocjonalny (Szczeklik 2016).

2.1.2 Rozpoznawanie

Lekarze zajmujący się pacjentami z AZS spotykają się z coraz bardziej zróżnicowanymi obrazami klinicznymi tej jednostki chorobowej (Jaworek 2018). W praktyce rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy (Szczeklik 2016, Jaworek 2018).

Kryteria Hanifina i Rajki, zwane także złotymi kryteriami rozpoznawczymi (patrz poniższa tabela), mają charakter wskazówek, jako że znaczna część zawartych w nich objawów nie jest swoista dla AZS. Aby postawić rozpoznanie AZS, należy stwierdzić występowanie przynajmniej 3 z 4 głównych objawów oraz co najmniej 3 z mniejszych objawów (Wanat-Krzak 2006, Jaworek 2018).

Tab. 2. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Szczeklik 2016).

Ogólna
Objawy duże
1) przewlekły lub nawrotowy przebieg; 2) świąd skóry; 3) typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych - lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych twarzy i szyi) 4) atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym
Objawy małe
1) nietolerancja pokarmów; 2) nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełna, pot); 3) zaostrzenie po stresie emocjonalnym; 4) nawracające zakażenia skóry; 5) dodatnie testy punktowe; 6) zwiększone stężenie IgE w surowicy; 7) stożek rogówki (<i>keratoconus</i>); 8) zaćma podtorebkowa przednia; 9) bladość albo rumień twarzy; 10) przebarwienie skóry wokół oczu; 11) fałd oczny (objaw Denniego i Morgana); 12) zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>); 13) nawrotowe zapalenie spojówek; 14) przedni fałd szyjny; 15) początek zmian w dzieciństwie lub młodości; 16) poronna rybia łuska (<i>ichthyosis vulgaris</i>) i skłonność do rogowacenia mieszkowego (<i>keratosis pilaris</i>) na tylnobocznej powierzchni ramion i ud; 17) suchość skóry (<i>xerosis</i>); 18) wyprysk rąk i stóp; 19) wyprysk sutków; 20) łupież biały (<i>pitiriasis alba</i>), odbarwione okrągłe plamy;

Ogólna
21) uwypuklenie mieszków włosowych; 22) biały dermografizm; 23) pogłębienie linii papilarnych dłoni.

Inny algorytm rozpoznawczy dotyczący wyprysku atopowego na podstawie obecności specyficznych alergenowo IgE, tzw. kryteria Millenium, przedstawiono w tabeli poniżej. Kryteria te oparto na założeniu atopowego podłoża choroby, które jest tematem dyskusji (Jaworek 2018).

Tab. 3. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).

Ogólna
Kryterium obligatoryjne
obecność specyficznych antygenowo IgE: - w przeszłości, aktualnie lub oczekiwane (u bardzo małych dzieci) - potwierdzona testami skórnymi lub badaniami krwi
Kryteria główne (obecne 2 lub 3)
1) typowa morfologia i dystrybucja zmian wypryskowych u niemowląt, dzieci oraz dorosłych (gdy nietypowe, wykluczyć inne jednostki chorobowe, np. wyprysk dyshydrotyczny, wyprysk kontaktowy, pokrzywkę kontaktową) 2) świąd 3) przebieg przewlekły lub nawracający
Kryteria dodatkowe, okolicznościowe
1) związane ze zmianami wypryskowymi: - zapalenie czerwieni wargowej - wyprysk sutków - łupież biały - bladość lub rumień twarzy - przebarwienie skóry okolicy oczu („cienie alergiczne”) - ciemieniucha - niespecyficzny wyprysk rąk i stóp 2) związane z suchością skóry: - suchość skóry - rybia łuska - nadmierna akcentacja linii dłoni („ręka ichtiotyczna”) - rogowacenie mieszkowe - akcentacja mieszków włosowych - zajady - świąd po spoceniu - nietolerancja wełny oraz rozpuszczalników lipidowych 3) dodatkowe fałdy skóry: - objaw Denniego-Morgana - przedni fałd szyjny - pęknięcia okolicy małżowiny usznej (naderwane płatki uszne) 4) związane z zajęciem narządu wzroku: - fotofobia - zaćma podtorebkowa przednia - objaw Hertoghe'a

W 2003 r. Amerykańska Akademia Dermatologii opublikowała (systematycznie aktualizowane) kryteria dotyczące rozpoznawania AZS, które uważane są za szczególnie wartościowe praktycznie - patrz tabela poniżej (Jaworek 2018).

Tab. 4 Kryteria AAD rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).

Ogólna
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 dodatkowe
1) nietypowe reakcje naczyniowe (np. błądź twarży, biały dermografizm) 2) rogowacenie mieszkowe, łupież biały, pogłębione bruzdowanie dłoni, rybia łuska 3) zmiany narządu wzroku (oczne lub okołoooczne) 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) łuszczycyca 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.

Pomimo pojawienia się nowych kryteriów diagnostycznych AZS, kryteria Hanifina i Rajki stanowią nadal podstawę rozpoznania tej choroby (Wanat-Krzak 2006, Yew 2018).

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

1. Badania laboratoryjne - nie wykonuje się ich rutynowo, ponieważ ich wyniki są nieswoiste:
 - eozynofilia krwi obwodowej - może korelować z zaostrzeniem AZS;
 - zwiększone stężenie IgE w surowicy (u ok. 80% chorych).

2. Testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym - dodatnie wyniki zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, ale unikanie ekspozycji na określone alergeny zwykle nie wpływa na przebieg choroby.
3. Próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi - pozwalają zidentyfikować alergeny wywołujące zaostrzenia.
4. Biopsja skóry - może być pomocna w przypadkach wątpliwych, w celu wykluczenia innych chorób, zwłaszcza u dorosłych (Szczeklik 2016).

Rozpoznanie różnicowe

U chorych dorosłych rozpoznanie różnicowe obejmuje:

1. kontaktowe zapalenie skóry;
2. wyprysk łojotokowy - miernie swędzące ogniska rumieniowe i złuszczone na owłosionej skórze głowy, twarzy i górnej części klatki piersiowej w tzw. rynnie łojotokowej;
3. wyprysk potnicowy - silny świąd rąk i stóp, z licznymi małymi pęcherzykami;
4. wyprysk pieniążkowaty - silnie swędzące, okrągłe ogniska rumieniowe o średnicy 2-10 cm, w grudkami i złuszczeniem naskórka, zlokalizowane na tułowiu i kończynach dolnych;
5. osutki polekowe;
6. łuszczycę;
7. zapalenie skóry w przebiegu zakażenia HIV;
8. ziarniniaka grzybiastego;
9. zakażenie grzybicze skóry (Szczeklik 2016).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że 60% wszystkich przypadków ma początek w pierwszym roku życia, a 90% przed ukończeniem 5. roku życia. Choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia u 40-80% chorych, u 60-90% do 15. roku życia (Wanat-Krzak 2006, Spergel 2010, Nowicki 2019a).

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego charakterystyk klinicznych atopowego zapalenia skóry zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów w 101 zidentyfikowanych badaniach, co wskazuje na dużą heterogeniczność w obrazie klinicznym choroby. Najczęściej zgłaszanym objawem był świąd (94%). Kolejnymi najczęściej występującymi objawami AZS były: rogowacenie, lichenifikacja czy zmiany chorobowe pod wpływem czynników emocjonalnych i/lub środowiskowych (Yew 2018).

Świąd skóry zwykle nasila się wieczorem oraz w nocy i może powodować zaburzenia snu oraz koncentracji. U części pacjentów nasila się on po kontakcie z wełną, po intensywnym spocieniu się, a także pod wpływem stresu. Drapanie podrażnia skórę, co z kolei nasila świąd (Szczeklik 2016, Gliński 2013).

W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz

uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia) (Hryniewicz-Gwóźdź 2018).

Wśród istotnych dla pacjentów powikłań AZS należy wymienić również częste i nawracające zakażenia skóry (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym zaćmę oraz zapalenia spojówek i rogówki. Te ostatnie, jeśli mają przewlekły charakter, mogą prowadzić do upośledzenia wzroku (Szczeklik 2016).

Wygląd i umiejscowienie zmian skórnych zależą od wieku i aktywności choroby, dlatego wyróżniono 3 postaci choroby: niemowlęcą, dziecięcą i dorosłych. U wielu chorych AZS nie przebiega „klasycznie” (Szczeklik 2016).

Według podziału zaproponowanego w 2017 r. AZS u niemowląt i dzieci młodszych (od 3. miesiąca życia do 2. roku życia) cechuje się obecnością zmian w postaci grudek wysiękowych oraz obrzękowych, które tworzą duże ogniska sączące, często zliszajcowaciałe. Typowymi lokalizacjami zmian są policzki, głowa owłosiona, szyja, wyprostne powierzchnie kończyn oraz tułów. Autorzy podkreślają, że AZS w tym okresie jest szczególnie trudne diagnostycznie - jednym z elementów naprowadzających na rozpoznanie jest oszczędzanie przez zmiany skórne okolicy pieluszkowej (Jaworek 2018).

Atopowe zapalenie skóry u pacjentów od 2. do 12. roku życia cechują bardziej nasilone objawy suchej skóry. Ponadto wśród objawów ostrego wyprysku zaczynają pojawiać się ogniska lichenifikacji. Zmiany skórne występują w okolicach dołów podkolanowych i łokciowych (wyprysk zgięciowy) oraz w okolicy nadgarstków i rąk, gdzie zazwyczaj mają morfologię przypominającą wyprysk mikrobowy. Często zajęta jest twarz (wokół ust) (Jaworek 2018).

Atopowe zapalenie skóry okresu młodzieńczego oraz dorosłego (12-60 lat) charakteryzuje się obecnością zmian w obrębie głowy, szyi oraz okolic zgięć stawowych. Szczególnie często w tej grupie wiekowej obecne są zmiany wypryskowe (typu *chronic hand dermatitis*) na rękach. U kobiet zwykle stwierdza się zmiany wypryskowe wokół oczu. W tym przedziale wiekowym częściej niż w innym występują postaci erythrodermiczne choroby (Jaworek 2018).

Atopowe zapalenie skóry u chorych powyżej 60 lat budzi duże kontrowersje diagnostyczne. W latach 80. XX wieku stwierdzono zwiększającą się liczbę chorych, u których choroba przetrwała od okresu dziecięcego lub pojawiła się w okresie dorosłym. Atopowe zapalenie skóry u osób dorosłych cechuje się obecnością nasilonych zmian wypryskowych z nasilonym świadkiem ulegających gwałtownym uogólnieniom (włącznie z erythrodermią). W przebiegu choroby obecne są inne, typowe dla AZS objawy (np. objaw Hertoghe'a - przerzedzenie bocznych części brwi; objaw brudnej szyi). U tych pacjentów dochodzi niekiedy do „zaoszczędzenia” okolicy zgięć, natomiast zlichenifikowane zmiany skórne lokalizują się w okolicy kolan i łokci (*reverse sign of lichenified eczema*). Zalecana jest szczególna ostrożność w diagnostyce tej odmiany fenotypowej AZS ze względu na jej podobieństwo m.in. do chłoniaków skóry (Jaworek 2018).

U chorych na AZS częściej obserwuje się nawracające zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. Zwykle współistnieje odczynowe powiększenie węzłów chłonnych (Szczeklik 2016).

Przebieg AZS pod względem ciężkości dzieli się na: łagodny, średni, ciężki. W ciężkiej postaci AZS zmiany mogą zajmować całą powierzchnię ciała (Baran 2005, Szczeklik 2016).

Obiektywna i precyzyjna ocena objawów podmiotowych, jak i przedmiotowych oraz rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na AZS stanowi zwykle duży problem dla lekarzy klinicystów. Bywa również szczególnie trudnym zadaniem w przypadku wszelkich badań naukowych, gdzie do prawidłowego wnioskowania ocena wspomnianych parametrów musi być właściwa. W celu określenia stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry wykorzystywane są odpowiednie skale pomiarowe. Obecnie opisano ponad 20 skal uwzględniających różne aspekty choroby, spośród których najczęściej stosowane to: SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*), EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) oraz IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*) (Bożek 2016).

Skala SCORAD opracowana w 1993 r. jest najpowszechniej stosowaną metodą oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, oceniane są za pomocą wizualnej skali analogowej, natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę. Maksymalny wynik wynosi 103, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą ciężkość. Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy (Bożek 2016, Oranje 2011).

W skali SCORAD można spotkać interpretację postaci w zależności od liczby punktów:

- postać lekka: <25 pkt.;
- postać umiarkowana: 25-50 pkt.;
- postać ciężka od 50 punktów na maksymalnie 103 punkty (Oranje 2011).

EASI drugą co do częstości stosowania skalą oceniającą nasilenie atopowego zapalenia skóry. Skala ta stanowi metodę oceny ciężkości i rozmiaru wyprysku w atopowym zapaleniu skóry przez badacza. Zakres skali wynosi 0-72 pkt., a wyższy wynik wskazuje na wzrost ciężkości. Sugeruje się, aby minimalna klinicznie istotna różnica równała się zmianie na poziomie 6,6 pkt. Również odsetki pacjentów, u których odnotowano 25%, 50% i 75% poprawę uznano za wskazujące na odpowiedź kliniczną (Bożek 2016, Lesham 2015).

W skali EASI można spotkać interpretację postaci w zależności od liczby punktów:

- bez zmian: 0 pkt;
- prawie bez zmian: 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 (Lesham 2015).

Skala IGA stanowi ogólną ocenę nasilenia atopowego zapalenia skóry. W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowej, a najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. Nierzadko skala IGA jest uznawana za złoty standard, z którym są porównywane nowo opracowane narzędzia. Jest skalą często stosowaną w badaniach klinicznych - zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z 2015 roku, na 317 zidentyfikowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w atopowym zapaleniu skóry, w 32% z nich stosowano IGA jako wskaźnik oceny skuteczności leczenia. Istnieje jednak

zmienność pomiędzy różnymi badaniami w stosowanych wersjach tej skali, dlatego też skala ta wymaga ujednoczenia i standaryzacji (Bożek 2016).

Nie stworzono dotychczas uniwersalnego narzędzia do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, które może być zastosowane w każdym przypadku, zarówno w codziennej praktyce lekarskiej, jak i badaniach klinicznych. Nie opracowano dotąd także żadnych wytycznych jednoznacznie określających, która metoda jest najbardziej wiarygodna i rekomendowana. W praktyce klinicznej wyodrębnienie postaci umiarkowanej i ciężkiej opiera się na ocenie lekarza prowadzącego, w tym ocenie powierzchni zajętej przez zmiany, nasilenia zmian skórnych, obecności powikłań. Każdy lekarz według własnego uznania może stosować ulubione narzędzie w zależności od przypadku klinicznego i czasu, jaki jest w stanie na to poświęcić. Problem pojawia się w badaniach klinicznych, gdzie system oceny nasilenia choroby powinien być jednolity na całym świecie (Bożek 2016). Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z rekomendacją *Harmonizing Outcome Measures in Eczema* w badaniach klinicznych dla atopowego zapalenia skóry, ocena skuteczności leczenia powinna być mierzona skalą EASI lub SCORAD. Jednakże skale te nie są ze sobą powiązane, zostały opracowane niezależnie i charakteryzują się inną metodyką, stąd wyniki obydwu skal korelują ze sobą, ale mogą się różnić - np. pacjenci ze zlokalizowanymi umiarkowanymi i ciężkimi zmianami skórnymi mogą mieć wysoki wynik w skali SCORAD oznaczający ciężkie nasilenie choroby, a jednocześnie niski wynik w skali EASI, oznaczający umiarkowane nasilenie choroby (Chopra 2017).

Powikłania atopowego zapalenia skóry obejmują:

1. Wyprysk rąk z podrażnienia

Atopowe zapalenie skóry na rękach często ulega zaostrzeniu w wyniku moczenia i mycia rąk, zwłaszcza detergentami, co bywa przyczyną niezdolności do wykonywania wielu czynności.

2. Zakażenia skóry

- bakteryjne, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- wirusowe, zwłaszcza wirusem opryszczki zwykłej i półpaśca (VZV);
- zapalenie złuszczone skóry (*dermatitis exfoliativa*) może się rozwinąć u chorych z rozległymi zmianami skórnymi, najczęściej w wyniku nadkażenia VZV lub gronkowcem złocistym; chociaż jest rzadkim powikłaniem atopowego zapalenia skóry, to może stanowić zagrożenie życia;
- grzybice powierzchniowe skóry wywołane przez *T. rubrum* lub *M. furfur*.

3. Choroby oczu

- upośledzenie wzroku w wyniku przewlekłego zapalenia spojówek rogówki i powiek;
- atopowe zapalenie spojówek i rogówki;
- stożek rogówki (keratoconus) - zniekształcenie rogówki w kształcie stożka pogarszające widzenie, powstające prawdopodobnie w wyniku stałego pocierania i drapania swędzących powiek;
- zaćma - nie jest jasne, czy jest powikłaniem atopowego zapalenia skóry, czy stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo lub miejscowo, zwłaszcza wokół oczu (Szczekliki 2016).

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub

astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych (Szczeklik 2016).

2.1.4 Epidemiologia

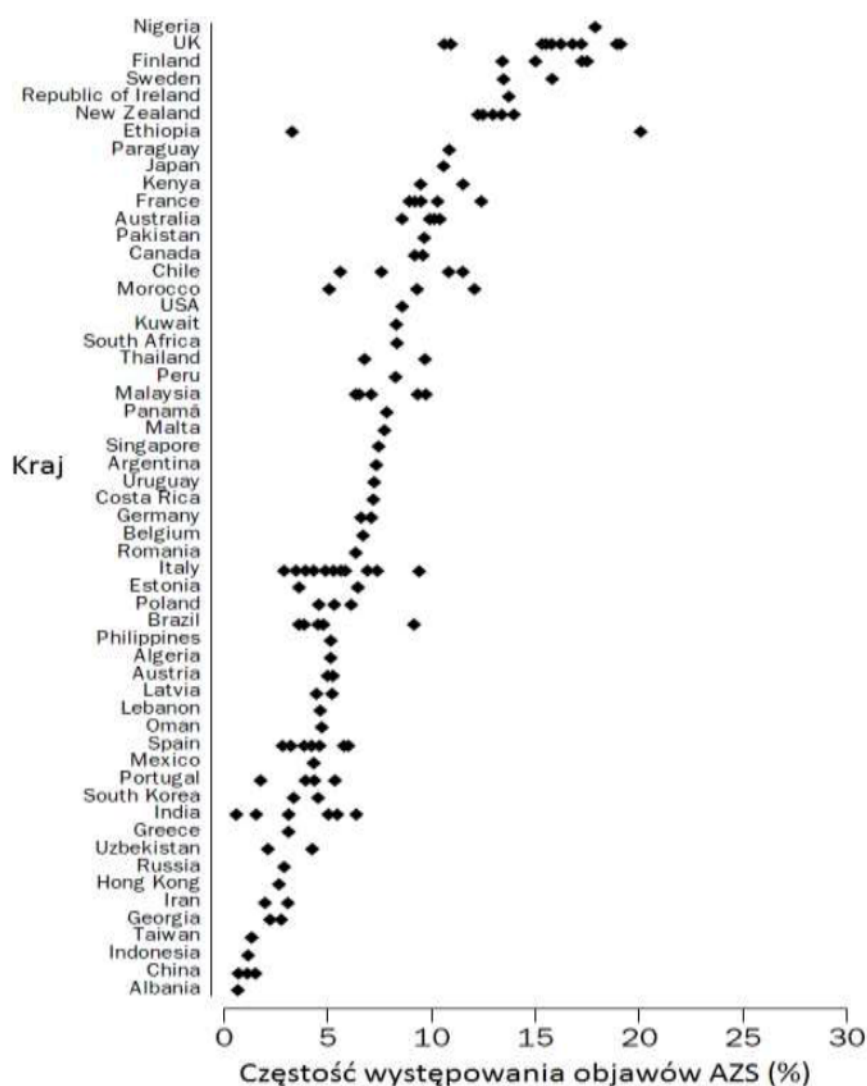
Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a).

Większość danych dotyczących częstości występowania AZS pochodzi z badań przeprowadzonych w populacji osób z krajów północnej Europy, co może być przyczyną panującego do tej pory przekonania, że AZS jest chorobą spotykaną głównie w krajach rozwiniętych. Badanie *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) po raz pierwszy dostarczyło danych dotyczących występowania AZS również w innych miejscach na świecie i wykazało, że schorzenie to stanowi istotny problem epidemiologiczny w różnych szerokościach geograficznych i na różnych kontynentach (Silny 2013).

W międzynarodowym badaniu *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) przeprowadzonym w latach 1994-1995 oceniano występowanie chorób alergicznych w 56 krajach różnych regionów świata (155 ośrodków, w tym w 2 ośrodki w Polsce - w Krakowie i Poznaniu). Badaniu poddano 463 801 dzieci w wieku 13-14 lat (Beasley 1998).

Zgodnie z wynikami badania 12-miesięczna częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry różniła się pomiędzy poszczególnymi krajami i wynosiła od 0,3% do 20,5% (Beasley 1998). Częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry w poszczególnych krajach oszacowane w badaniu przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 1. Częstość występowania objawów AZS u dzieci w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC (Beasley 1998).



Na podstawie wyników badania ISAAC przeprowadzonego w latach 1994-1995 u 256 410 dzieci w wieku 6-7 lat i 458 623 dzieci w wieku 13-14 lat z 153 ośrodków wykazano, że zakres częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry wynosił od 2% w Iranie do >16% w Japonii i Szwecji u dzieci w wieku 6-7 lat oraz od <1% w Albanii do >17% w Nigerii u dzieci w wieku 13-14 lat. Większą częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry obserwowano w rejonie Australii i północnej Europy, natomiast mniejszą - w Europie centralnej i wschodniej oraz w Azji. Podobne wyniki obserwowano dla objawów ciężkiego atopowego zapalenia skóry (Williams 1999).

Na podstawie fazy III badania ISAAC przeprowadzonego w latach 2001-2002 wykazano, że zakres częstości występowania objawów atopowego zapalenia skóry wśród dzieci w wieku 6-7 lat wynosił od 0,9% (Indie) do 22,5% (Ekwador), natomiast wśród dzieci w wieku 13-14 lat - od 0,2% (Chiny) do 24,6% (Kolumbia). Objawy ciężkiego atopowego zapalenia skóry obserwowano u 0-4,9% dzieci w wieku 6-7 lat oraz u 0-5,8% dzieci w wieku 13-14 lat (Odhiambo 2009).

Nie zidentyfikowano danych dotyczących rocznej zapadalności na AZS specyficznie określonej w populacji Polski.

Dane dotyczące rocznej zapadalności określono na podstawie rejestru chorych z Norwegii. Zapadalność roczną oszacowano na poziomie 0,028 na osobę rocznie w 2009 r. i jej wzrost do 0,034 na osobę rocznie w 2014 r. w grupie dzieci do 6. roku życia. Dla dzieci w wieku poniżej 1. roku częstość występowania wzrosła z 0,052 na osobę rocznie w 2009 r. do 0,073 na osobę na rok w 2014 r. (Mohn 2018).

Literaturowe dane dotyczące rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). Znaczne różnice w częstości występowania choroby obserwuje się pomiędzy poszczególnymi krajami, np. we wschodniej części Finlandii wynosi ona 17,7%, podczas gdy w Rosji jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 7,9% (Silny 2013).

Nie istnieją rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry w Polsce. Pierwsze badanie ankietowe mające na celu oszacowanie rozpowszechnienia chorób alergicznych w Polsce przeprowadzono w latach 90 XX. wieku. Wyniki badania potwierdziły, że alergologia stanowi poważny problem epidemiologiczny (Sybilski 2015).

Większość polskich danych dotyczących rozpowszechnienia choroby pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. W poniższej tabeli przedstawiono rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry u dzieci oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych (Sybilski 2013, Sybilski 2015).

Tab. 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.

Badanie	Miasto/region	Częstość występowania AZS u dzieci
Stelmach 2006	Łódź	1,67%^
Małolepszy 2000, Liebhart 2014 (PMSEAD)	11 ośrodków w Polsce	4,7%^^^
Kupryś-Lipińska 2009	Łódź	9,2%^^^^
Breborowicz 1995	Poznań	12,9%
Lis 2003	Kraków, Poznań	24,3%, 26,2%* 21,2%, 20,1%**
Pisiewicz 2002	Starachowice	15,8%***
Kamer 2013	Łódź	17,3%****
Sybilski 2015 (ECAP)	9 regionów z Polski	5,34-4,3%↑

^ u dzieci w wieku 5-18 lat; ^^ u dzieci w wieku 3-16 lat; ^^^ u dzieci w wieku 3-18 lat; * u dzieci w wieku 6-7 lat w latach 2001-2002; ** u dzieci w wieku 13-14 lat w latach 2001-2002; *** w 1999 roku; **** u dzieci w wieku do 6 miesięcy; ↑dzieci w wieku 6-7 oraz 13-14 lat.

Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami badań częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci wynosi od 1,67% do 26,2%. Obserwowane różnice mogą wynikać z różnych ośrodków włączonych do badań oraz z różnic w metodyce (w tym różnic w analizowanej populacji) lub też formie raportowania stanów zapalnych skóry (np. w wywiadzie) (Sybilski 2015).

Zgodnie z wynikami badania ISAAC częstość występowania objawów atopowego zapalenia skóry kiedykolwiek w ośrodkach w Polsce w ciągu 7 lat oddzielających pierwszą i drugą fazę badania (lata 1994-1995 vs lata 2001-2002) wzrosła w grupie dzieci w wieku 6-7 lat z 15,1% do 24,3% w Krakowie i z 9,3% do 26,2% w Poznaniu. Podobny wzrost odnotowano u dzieci w wieku 13-14 lat: w Krakowie z 12,3% do 21,2%, w Poznaniu z 11,7% do 20,1%. W obu grupach wiekowych i w obu ośrodkach zwiększyła się liczba dzieci z ustalonym kiedykolwiek rozpoznaniem choroby: w grupie dzieci 6-7 letnich w Krakowie z 19,6% do 28,9%, w Poznaniu z 19,5% do 34,5%; w grupie dzieci 13-14 letnich: w Krakowie z 14,6% do 15,6%, w Poznaniu z 13,2% do 20,8% (Lis 2003).

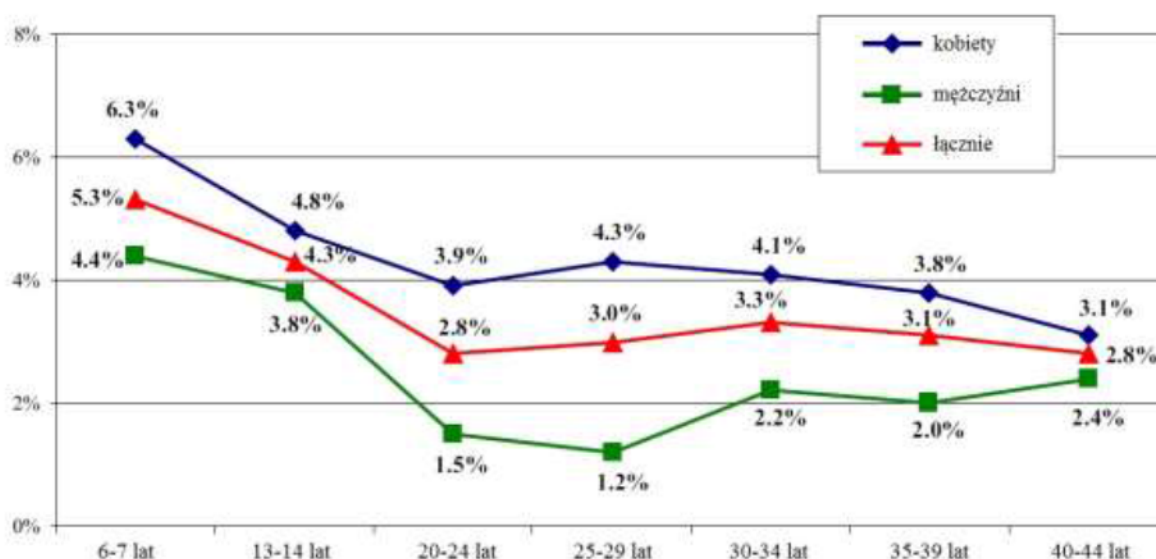
Projekt Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC). Projekt ECAP w założeniu obejmuje populację dorosłych w wieku 20-44 lata (standard ECRHS) oraz dzieci 6-7 i 13-14 lat (standard ISAAC) zamieszkującą osiem spośród największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar o charakterze wiejskim. Celem badania było przeprowadzenie wywiadów ankietowych z grupą 22,5 tys. osób w celu określenia poziomu zachorowań na alergię i astmę. Założono, iż około 30% przebadanych kwestionariuszem ECAP powinno dodatkowo przejść uzupełniające badania medyczne prowadzone według opracowanego standardu rozpoznania alergii i astmy. Projekt zakładał dwa podstawowe etapy badań terenowych:

- etap I: badanie kwestionariuszowe (łącznie 22,5 tys. respondentów);
- etap II: uzupełniające badanie medyczne (30% przebadanych kwestionariuszem ECAP).

Zgodnie z założeniami badanie nie ma charakteru reprezentatywnego w skali całego kraju, gdyż projekt dotyczy głównie aglomeracji miejskich (ECAP).

W badaniu ECAP wykazano, że częstość występowania atopowego zapalenia skóry w badanej populacji (18 617 poprawnie wypełnionych kwestionariuszy) wynosi u 3,9% (5,3% u dzieci w wieku 6-7 lat, 4,3% u dzieci w wieku 13-14 lat i 3,0% u dorosłych). Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na poniższym wykresie (Sybilski 2015).

Ryc. 2. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).



Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wieloośrodkowe badanie objęło 16 238 osób, przeprowadzone zostało pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999 (reprezentatywna grupa dorosłych i dzieci; zakres od 3 do 80 lat). Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce u dzieci wynosi 4,7% (Liebhart 2014). **Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln, z czego 7 mln poniżej 18 roku życia, liczbę dzieci i młodzieży z AZS można oszacować na ok. 300 tys.**

Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej częstość występowania AZS w Polsce wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim, a rozpowszechnienie AZS wśród dzieci i młodzieży wynosi 4,7-9,2% (Nowicki 2019a). **Przyjmując średnie wartości częstości wskazane w stanowisku ekspertów liczbę chorych z AZS w tej grupie wiekowej można oszacować na ok. 500 tys.**

Wg danych finansowych NFZ, w 2017 r. roczny wskaźnik rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry w populacji polskiej wyniósł 32,5 na 10 000 mieszkańców (34,7/10 000 dla kobiet i 30,1/10 000 dla mężczyzn). Największe rozpowszechnienie zaobserwowano w najmłodszych grupach wiekowych (300/10 000 u dzieci w wieku do 4 lat i 141/10 000 u dzieci w wieku 5-9 lat), w wieku powyżej 85 lat 4/10 000. Łączne zarejestrowane przez płatnika publicznego występowanie atopowego zapalenia skóry **wyniosło 0,32%** (32/10 000) w polskiej populacji. Autorzy wskazują, że szacowana wartość jest znacznie poniżej wszystkich wartości raportowanych w badaniach epidemiologicznych, a niedoszacowanie może wynikać z ograniczeń danych finansowych oraz braku kontroli choroby w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych (Raciborski 2019). Ponadto w poniższych tabelach przedstawiono liczbę osób dorosłych oraz młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry według danych NFZ przytoczonych w ramach Analiz

Weryfikacyjnych dla leku dupilumab. Brak udostępnienia danych NFZ dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Tab. 6. Dane z bazy NFZ - populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020).

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019**
L20*	219 330	253 810	231 515	212 208	198 295	116 302

* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20 + ICD-10: L20.0 + ICD10: L20.8 + ICD10: L20.9; ** dane z połowy roku (okres styczeń - czerwiec 2019 r.).

Tab. 7. Dane z bazy NFZ - populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*

Rozpoznanie	2018	2019	2020
L20	31 241	31 397	27 367

* Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, prof. Ireny Waleckiej-Herniczek oraz prof. Romana Nowickiego, obecna liczba chorych na AZS w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w Polsce wynosi ok. 100 000 chorych, z czego umiarkowana i ciężka postać występuje odpowiednio u ok. 10 000 i 3 000 chorych. Eksperti wskazują także, że wnioskowana technologia będzie stosowana u 1% chorych z umiarkowanym AZS i u 3% chorych z ciężkim AZS.

W dostępnych publikacjach nie zidentyfikowano częstości występowania poszczególnych stopni ciężkości choroby, co może wynikać z braku wprowadzania zunifikowanego podziału ciężkości choroby. Tym samym ocena stopnia ciężkości choroby oraz częstości występowania poszczególnych stopni jest utrudniona.



Udowodnionymi czynnikami ryzyka warunkującymi wzrost częstości występowania AZS są: środowisko miejskie, wyższy poziom ekonomiczny i edukacji rodziny, warunki mieszkaniowe (widoczne oznaki pleśni w mieszkaniu, mniejsza liczba domowników), palenie tytoniu. Wiele badań stwierdza znamienne częstsze występowanie AZS u kobiet oraz dziewcząt po 6 roku życia. Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka jest również obecność objawów AZS w rodzinie. Zwłaszcza AZS u matki ma znaczący wpływ na częstsze pojawianie się choroby u dziecka.

Ostatnio, potwierdzono mutację genu filagryny jako czynnika modyfikującego przebieg choroby i związanego ze wzrostem jej występowania (Sybilski 2013).

Oceniając udział czynników środowiskowych w występowaniu deklaruwanego AZS w populacji polskiej potwierdzono negatywny wpływ: atopii w rodzinie (zwłaszcza u matki OR=2,07), wyższego wykształcenia (OR=1,62), wyższego poziomu ekonomicznego rodziny (OR=1,35) oraz widocznych oznak wilgoci w mieszkaniu (OR=1,39). Stwierdzono również częstsze występowanie deklaruwanego AZS u dziewcząt i kobiet (średnio 4,61% vs 3,08%) (Sybilski 2013).

2.1.5 Obciążenie chorobą

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła choroba skóry dotykająca zarówno dzieci jak i dorosłych. AZS może mieć duży wpływ na jakość życia, zakłócać relacje rodzinne i społeczne oraz powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów, ich rodzin oraz społeczeństwa poprzez bezpośrednie i pośrednie koszty medyczne (Mozaffari 2007, Drucker 2016).

U dzieci i młodzieży z AZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia współistniejących chorób zapalnych typu 2, w tym astmy, alergicznego nieżytu nosa, polipowatości nosa, eozynofilowego zapalenia przetyku, kataru siennego i alergii pokarmowej (Gandhi 2016).

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry doświadczają niższej jakości życia związanej ze zdrowiem i większego niepokoju psychicznego niż populacja ogólna. Dorosli i dzieci z AZS są również narażeni na problemy psychologiczne (Mozaffari 2007). U dzieci i młodzieży obniżenie jakości życia w związku z AZS jest bardziej znaczące niż w przypadku innych chorób dermatologicznych, m.in. łuszczycy (Olsen 2016).

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a). Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym, częściej niż co czwarta (27%) osoba z atopowym zapaleniem skóry choruje, bądź też kiedyś chorowała na depresję, natomiast do myśli samobójczych przyznało się 14% badanych (Kaszania-Kocot 2014). Dla porównania, wg szacunków Światowej Organizacji Zdrowia występowanie myśli samobójczych w populacji ogólnej szacowane jest na 2%. Z kolei w populacji polskich pacjentów psychiatrycznych odsetek chorych z myślami samobójczymi wynosi średnio 20%, w tym u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i nerwicowymi - 12%, a wśród pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, w tym z depresją - 35% (Koweszko 2017). Dodatkowo, 39% dzieci i młodzieży z AZS w wieku od 8 do 17 lat doświadcza wyśmiewania i nieprzyjemności ze strony rówieśników z powodu swojej choroby (Zuberbier 2006). Pacjenci z AZS są stygmatyzowani z powodu nieestetycznego wyglądu skóry - osoby zdrowe często nie rozumieją, że powodem obecności zmian nie jest brak higieny lub rażące zaniedbania w pielęgnacji, ani że choroba ta nie jest zaraźliwa. Konsekwencją tego jest negatywna samoocena pacjentów i utrzymujące się poczucie zażenowania i zakłopotania, których efektem są zmiany w sposobie ubierania się, w celu zakrycia istniejących zmian skórnych oraz rezygnacja z niektórych aktywności. W Polsce do obniżenia samooceny przyznaje się 80% pacjentów, natomiast 90% stwierdza, że dolegliwości skórne mają istotny wpływ na sposób ubierania się (Kaszania-Kocot 2014).

Dzieci z AZS często mają problemy behawioralne, takie jak lęklivość i trudności ze snem. Relacje rówieśnicze i nauczycielskie mogą być dotknięte przez AZS z powodu strachu przed infekcją czy ograniczonym udziałem w zabawach oraz aktywności fizycznej. Świad może wpływać zarówno na sen, jak i nastrój pacjenta. Utrata snu w nocy może prowadzić do zwiększenia senności w ciągu dnia i problemów z koncentracją (Mozaffari 2007). Europejskie dane wskazują, iż pacjenci z AZS zmagają się z zaburzeniami snu średnio przez 7,3 nocy w trakcie zaostrzenia, co w ciągu roku daje odpowiednio 67 nocy. Pacjenci z ciężką postacią AZS jeszcze dotkliwiej odczuwają niedobór snu - raportują oni zaburzenia snu przez średnio 14,6 nocy w trakcie trwania zaostrzenia, co w przeliczeniu na rok wynosi 162 noce (Zuberbier 2006). Wiele badań dotyczących jakości życia w populacji pediatrycznych pacjentów z AZS dowiodło, że spadek jakości życia jest wprost proporcjonalny do nasilenia objawów choroby (Drucker 2016).

Wpływ atopowego zapalenia skóry na jakość życia nie ogranicza się do samych pacjentów. Międzynarodowe badanie na temat życia z atopowym zapaleniem skóry ujawniło, że 30% pacjentów i opiekunów uważa, że choroba ma wpływ na innych członków ich gospodarstwa domowego (Zuberbier 2006). Wpływ ten dotyczy głównie rodziców dzieci dotkniętych AZS - doświadczają oni braku snu oraz obciążenia emocjonalnego związanego z obserwowaniem objawów doświadczonych przez własne dzieci. Określenie wpływu atopowego zapalenia skóry na rodziny i partnerów dorosłych pacjentów z AZS wymaga dalszych badań (Drucker 2016).

Z uwagi na jego rozpowszechnienie, roczne koszty z tytułu AZS są bardzo wysokie, a znaczący udział w całkowitej kwocie mają koszty pośrednie. Całkowite koszty bezpośrednie i pośrednie związane z atopowym zapaleniem skóry w 2004 r. w USA oszacowano na 4,228 mld USD, co w przeliczeniu na ceny z 2015 r. wynosi 5,297 mld USD. 24% tej kwoty stanowią bezpośrednie koszty medyczne. Zakłada się jednak, że koszty te są niedoszacowane (Drucker 2016). Koszty pośrednie z tytułu AZS dla krajów Unii Europejskiej w 2006 r. oszacowano na 2,3 mld EUR (Zuberbier 2006).

Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways (EFA)* z 2018 roku, jedynie 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z chorobą, podczas gdy średni koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 927,12 EUR/rok (EFA 2018).

2.1.6 Leczenie

Ze względu na nawrotowość i przewlekłość atopowego zapalenia skóry głównym celem leczenia jest poprawa jakości życia chorego. U znacznej części chorych zadowolającą poprawę zmian skórnych można uzyskać w ciągu ok. 3 tygodni. Niepowodzenie jest zwykle wynikiem: niewłaściwego leczenia, kontaktowego zapalenia skóry (wywołanego podłożem leku stosowanego miejscowo), niewłaściwego leczenia świądu oraz utrzymujących się ognisk zapalnych w organizmie.

Podstawowe leczenie atopowego zapalenia skóry obejmuje optymalną pielęgnację skóry poprzez stosowanie emolientów i nawilżanie skóry, rozpoznawanie i unikanie swoistych i nieswoistych czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) wywołujących lub nasilających zmiany chorobowe. Aplikowanie emolientów od 1. dnia życia u dzieci urodzonych w rodzinach z atopią o połowę zmniejsza ryzyko rozwoju AZS (Nowicki 2019a). Kolejne etapy leczenia to - w zależności od nasilenia atopowego zapalenia skóry - stosowanie

leków o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowych. Chorzy ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji (Szczeklik 2016).

Leczenie miejscowe

W leczeniu miejscowym stosuje się następujące preparaty (Szczeklik 2016):

- pielęgnacja skóry - stosowanie kosmetyków hipoalergicznym w postaci mydeł, kremów i zawiesin, które w swoim składzie zawierają emolienty działające nawilżająco i zmiękczejaco;
- glikokortykosteroidy - stosowanie preparatów zawierających kortykosteroidy na chorobowo zmienioną skórę, mających działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne oraz przeciwświądowe, leki te stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat. Ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane. U dzieci w związku z odmiennością budowy skóry leki te powinny być stosowane bardzo rozważnie, pod ścisłą kontrolą dermatologiczną. Wybór preparatu zależy od nasilenia choroby, lokalizacji zmian, wieku pacjenta, podłoża, w którym zawieszona jest substancja aktywna, a także rejestracji leku (Nowicki 2019a);
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny - takrolimus i pimekrolimus w postaci kremu, hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych, pimekrolimus zalecany jest jako leczenie pierwszego rzutu w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może być rozważany jako leczenie z wyboru w łagodnym i średnim AZS, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych rejonach skóry, natomiast takrolimus zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym (Nowicki 2019a).

Leczenie ogólne

U pacjentów z AZS, u których miejscowa terapia przeciwzapalna nie przynosi poprawy, należy rozważyć dołączenie terapii systemowej (Nowicki 2019a).

Leczenie ogólne w AZS obejmuje (Szczeklik 2016):

- leczenie przeciwdrobnoustrojowe - stosowane w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry;
- leki antyhistaminowe - stosowane ze względu na działanie przeciwświądowe, co jest korzystne w przypadku pacjentów z AZS, u których występują zaburzenia snu i trudności w zasypianiu; obecnie zalecane są leki II generacji, które cechują się dobrą wchłanianością i długim okresem działania (Nowicki 2019b);
- fototerapia - u większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się zmniejszenie nasilenia zmian skórnych w okresie letnim. U podłoża tego zjawiska leży immunosupresyjne działanie promieniowania słonecznego na układ immunologiczny skóry. Fototerapia stanowi leczenie drugiego wyboru u dorosłych chorych na AZS. Stosuje się następujące formy fototerapii: UVB, wysokopasmowe UVB, UVA i UVA-1, PUVA oraz Balneo-PUVA. U dzieci fototerapię można stosować po 12 r.ż., wyjątkowo w młodszym wieku (Szczeklik 2016).
- glikokortykosteroidy doustne - mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzenia AZS w celu szybkiego uzyskania poprawy, dopuszczone do stosowania w

ściśle wyselekcjonowanych przypadkach zaostrzenia AZS, głównie u pacjentów dorosłych, przez okres do jednego tygodnia (Nowicki 2019b);

- cyklosporyna A - rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania off label). Cyklosporyna ma działanie wybiórcze we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, powodując zahamowanie ekspresji genów dla niektórych cytokin; hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co wpływa na biosyntezę i wydzielanie IL-1. Mimo niewątpliwej skuteczności CsA w leczeniu AZS stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (Nowicki 2019b);
- dupilumab może być stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego (Wollenberg 2020, Nowicki 2020); **dupilumab to pierwszy lek biologiczny we wskazaniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry zarejestrowany w populacji pediatrycznej, a komisje bioetyczne dopuściły badania kliniczne nad dupilumabem w populacji pacjentów już w wieku 6 miesięcy i powyżej, co niewątpliwie świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa leku (NCT03346434); ponadto zgodnie z wytycznymi europejskimi European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI 2020) dupilumab zalecany jest u dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane);**
- inne:
 - metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) stosowane pozarejestracyjnie, zalecane do leczenia ciężkich postaci AZS opornych na inne metody terapii, stosowanie może powodować wystąpienia poważnych działań niepożądanych, cechują się działaniem teratogennym. Leki te stosowane są głównie u dorosłych pacjentów, jednak mogą być wykorzystane także w leczeniu dzieci i młodzieży (Nowicki 2019b, Wollenberg 2020);
 - INF- γ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciwleukotrienowe, ale działanie powyższych terapii nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych (Szczeklik 2016).

Poniższa tabela przedstawia aktualną praktykę w leczeniu atopowego zapalenia skóry na podstawie zidentyfikowanych polskich wytycznych klinicznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.

Tab. 8. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.

Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA)* • dupilumab • metotreksat (MTX)*, mykofenolan mofetylu (MMF)* • azatiopryna (AZA)* • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna
Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)
Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja

* brak rejestracji oraz brak wyraźnych zaleceń w populacji pediatrycznej

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu atopowego zapalenia skóry zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (31.12.2021 r.):

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) – <https://www.pta.med.pl/>;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) – <http://www.ptderm.pl/>;
- stronę internetową *the European Dermatology Forum* (EDF) – <http://www.euroderm.org/>;
- stronę internetową *the European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) – <https://www.eadv.org/>;
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *British Association of Dermatologists* (BAD) – <http://www.bad.org.uk/>;
- stronę internetową *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) – <https://www.sign.ac.uk/>;

- stronę internetową *the American Academy of Dermatology* (AAD) – <https://www.aad.org/>;
- stronę internetową *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (AAAAI) – <https://www.aaaai.org/>;
- stronę internetową <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

W odnalezionych wytycznych klinicznych jako podstawę postępowania zaleca się stosowanie emolientów, edukację oraz unikanie czynników ryzyka. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile działania. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi. Inhibitory kalcyneuryny 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 średnim przebiegu atopowego zapalenia skóry. W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe, jeśli standardowe leczenie miejscowymi lekami i emolientami nie jest wystarczające.

W przypadku ciężkiego atopowego zapalenia skóry 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. Ze względu na wyzwania praktyczne, obawy teoretyczne i ograniczone dane dotyczące stosowania fototerapii u dzieci z AZS, fototerapia zwykle nie jest rozważana u dzieci przed okresem dojrzewania, chociaż nie jest przeciwwskazana (wytyczne ETFAD/EADV 2020; Wollenberg 2020).

Spośród terapii ogólnych wymienianych w wytycznych klinicznych w leczeniu AZS **jedynie dupilumab został zarejestrowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego (Dupixent ChPL)**. Dopiero jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (należy w tym wypadku pamiętać o kwestiach bezpieczeństwa i ograniczonych dowodach na długoterminową skuteczność; Lansang 2019).

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020) dupilumab zalecany jest u **dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane)** w celu zmniejszenia aktywności choroby (co odzwierciedlają EASI i IGA) oraz poprawy jakości życia.

Dupilumab jest ponadto zalecany we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach, tj. u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 [Polska] - Nowicki 2020, EAACI 2020 [Europa], ETFAD/EADV 2020 [Europa] - Wollenberg 2020, SIDeMaST/ADOI/AAIITO/SIAAIC/SIAIP/SIDAPA/SIDeP [Włochy] -

Calzavara-Pinton 2020, Lansang 2019 [Kanada]) oraz u dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim (EAACI 2020 [Europa], NICE 2021 [UK], Smith 2019 [Australia], Damiani 2020 [Włochy]).¹

Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych w leczeniu AZS mają marginalne znaczenie w leczeniu AZS, szczególnie u dzieci.

Glikokortykosteroidy przyjmowane doustnie nie są rekomendowane ze względu na działania niepożądane, jednak są stosowane w wybranych przypadkach w krótkoterminowym (1 tydzień) leczeniu zaostrzeń choroby (Wollenberg 2020, Nowicki 2019b, AAD 2014, Damiani 2020).

Zastosowanie cykopsoryny A u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem (Nowicki 2019b).

Wytyczne wymieniają również metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu, które mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS. Zwracają jednak uwagę na liczne działania niepożądane tych terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2020).

Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W większości wytycznych nie uwzględniono dupilumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat, gdyż został on dopuszczony do obrotu we wnioskowanej populacji chorych przed ich aktualizacją. Biorąc jednak pod uwagę wspomniane wyżej pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży, należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat, jak to ma miejsce w przypadku wytycznych europejskich *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020).

W Tab. 12 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry.

Tab. 9. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych po dacie pierwszej rejestracji dupilumabu.

	Polska	Europa		Włochy		Wielka Brytania	Australia	Kanada
	PTD/ PTA /PTP/ PTMR 2019/2020	ETFAD/ EADV 2020	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	Konsensus ekspertów (Calzavara-Pinton 2020)	Konsensus ekspertów (Smith 2019)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019)	Konsensus ekspertów (Smith 2019)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019)
Emolienty	+	+	+	+	+	+	+	+
Miejscowe GKS	+	+	+	+	+	+	+	+
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ Co więcej, u chorych tych dupilumab może być szczególnie korzystny z AZS związanym z innymi chorobami T2 (astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowe zapalenie przetyku; EAACI 2020).

	Polska	Europa		Włochy		Wielka Brytania	Australia	Kanada
	PTD/ PTA /PTP/ PTMR 2019/2020	ETFAD/ EADV 2020	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	Konsensus ekspertów (Calzavara-Pinton 2020)	Konsensus ekspertów (Smith 2019)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019)	Konsensus ekspertów (Smith 2019)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019)
Leki przeciwhistaminowe	+	-	+	-	-	- [^]	-	- [^]
Ogólne GKS	-*	-*	-*	-*	+	+	+	+
Cyklosporyna A	+	+	+	+/-	+	+	+	+
Azatiopryna	+	+	+	-	+	+	+	+
Metotreksat	+	+	+	-	+	+	+	+
Mykofenolan mofetylu	+	+	+	-	+	+	+	+
Dupilumab	+	+	+^{**}	+	+	+	+	+
Immunoterapia alergenowa	+	-	+	-	-	-	-	-
Inne leki biologiczne	-	-	+	-	-	-	-	-
Interferon gamma	-	-	-	-	-	-	-	-

* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń.

** zlecenie dotyczące dorosłych pacjentów;

*** zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu.

ograniczone stosowanie, powinno unikać się ich stosowania u dzieci.

ograniczone stosowanie.

Tab. 10. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych przed datą pierwszej rejestracji dupilumabu.

	USA		Szkocja	Wielka Brytania
	AAAAI/ACAAI 2012	AAD 2014	SIGN 2011	BAD 2012
Emolienty	+	+	+	+
Miejskowe GKS	+	+	+	+
Miejskowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	-	+
Leki przeciwhistaminowe	-	+	+	+
Ogólne GKS	-*	-*	-	-*
Cyklosporyna A	+	+	-	+
Azatiopryna	+	+	-	+
Metotreksat	+	+	-	-
Mykofenolan mofetylu	+	+	-	-

	USA		Szkocja	Wielka Brytania
	AAAAI/ACAAI 2012	AAD 2014	SIGN 2011	BAD 2012
Dupilumab	-	-	-	-
Immunoterapia alergenowa	+	-	-	-
Inne leki biologiczne	-	-	-	-
Interferon gamma	+	+	-	-

* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń.

Tab. 11. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych azjatyckich.

	Japonia	Tajlandia	Malezja	Tajwan	Korea Płd.
	JSA/ JDA 2020	Kulthanan 2021	Azizan 2020	TDA 2020	KADA 2021 i 2015
Emolienty	+	+	+	+	+
Miejscowe GKS	+	+	+	+	+
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	+	+	+
Leki przeciwhistaminowe	+	+	.*	+#	-/+###
Ogólne GKS	.*	+	+	+	+###
Cyklosporyna A	+	+	+	+	+
Azatiopryna	-	+	+	+	+
Metotreksat	-	+	+	+	+
Mykofenolan mofetylu	-	+	+	+	-
Dupilumab	-	+	-	+	+**
Immunoterapia alergenowa	-	+	-	-	
Inne leki biologiczne	-	+	-	-	
Interferon gamma		-	+	-	

* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu.

** zlecenie dotyczące dorosłych pacjentów.

ograniczone stosowanie, powinno unikać się ich stosowania u dzieci.

niezalecane miejscowe leki przeciwświądowe; systemowe leki przeciwhistaminowe zalecane jako opcja złagodzenia objawów klinicznych;

niezalecane jest długotrwałe ich stosowanie w AZS od umiarkowanego do ciężkiego.

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry (dorośli, młodzież, dzieci).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 (Nowicki 2020) (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą stosowania leków biologicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry: Dupilumab jest pierwszym biologicznym lekiem zarejestrowanym w AZS do leczenia jego umiarkowanej i ciężkiej postaci. Stosowanie dupilumabu jest zalecane u pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Czas trwania terapii zależy od ustąpienia choroby i decyzji lekarza prowadzącego. Dupilumab może być podawany samodzielnie podskórnie przez pacjenta lub jego opiekuna w domu. Jeśli nie ma poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianej jako nieosiągnięcie co najmniej 50% redukcji wskaźnika EASI), leczenie tym lekiem należy przerwać. Dupilumab należy łączyć z codziennym stosowaniem emolientów i, jeśli to konieczne, można go łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <p>Inne leki biologiczne nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu AZS. Obecnie trwają badania kliniczne z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z łagodną i ciężką postacią choroby. Istnieją wyniki badań przeciwciał monoklonalnych, takich jak: tralokinumab, lebrikizumab (anty-IL-13), nemolizumab (anty-IL-31Rα), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP). Wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i małych cząsteczek wydają się obiecujące, ale nadal brakuje długoterminowych badań bezpieczeństwa i skuteczności w większych grupach pacjentów.</p>								
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019 (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)	<p>W poniższej tabeli przedstawiono zalecane w wytycznych terapie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <table border="1" data-bbox="472 969 1332 1704"> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 969 699 1070">Terapia podstawowa</td> <td data-bbox="699 969 1332 1070"> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja </td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1070 699 1171">Łagodne AZS (SCORAD <25)</td> <td data-bbox="699 1070 1332 1171"> <ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1171 699 1350">Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)</td> <td data-bbox="699 1171 1332 1350"> <ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna </td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1350 699 1704">Ciężkie AZS (SCORAD >50)</td> <td data-bbox="699 1350 1332 1704"> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) - zastosowanie cyklosporyny A u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) - niezarejestrowane w docelowej populacji • azatiopryna (AZA) - niezarejestrowane w docelowej populacji • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni) </td> </tr> </tbody> </table> <p>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. Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS. Terapia podstawowa składa się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii emolientowej: zaleca się stosowanie emolientów 2-3 razy dziennie, w ilości minimum 200 g tygodniowo u małych dzieci i 500 g tygodniowo u osób dorosłych. Należy dobierać je indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej aktywności oraz ewentualnej alergii kontaktowej. Niektóre emolienty zawierają składniki o znanym potencjale uczulającym, dlatego przed aplikacją 	Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 	Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) 	Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna 	Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) - zastosowanie cyklosporyny A u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) - niezarejestrowane w docelowej populacji • azatiopryna (AZA) - niezarejestrowane w docelowej populacji • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 								
Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) 								
Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna 								
Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) - zastosowanie cyklosporyny A u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) - niezarejestrowane w docelowej populacji • azatiopryna (AZA) - niezarejestrowane w docelowej populacji • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni) 								

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>należy zapoznać się z ich składem; bezpośrednie stosowanie emolientów na skórę ze stanem zapalnym jest źle tolerowane, najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (mGKS, mIK). Aktualnie zalecane są emolienty plus - wzbogacone w dodatkowe aktywne substancje, takie jak flawonoidy, saponiny i lizaty bakteryjne z <i>Aquaphilus dolomiae</i>, <i>Vitreoscilla filiformis</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • oczyszczania skóry: zaleca się delikatne i dokładne, mechaniczne oczyszczanie skóry i korzystanie ze środków myjących z substancjami aseptycznymi lub bez nich, rekomendowane są szybkie kąpiele ≤ 5 min w temp. 27-30°C; dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd; • edukacji: Brak współpracy ze strony pacjenta i /lub opiekunów jest częstą przyczyną niepowodzenia terapii, dlatego programy edukacyjne, „szkoły atopii”, ulotki informacyjne, filmy itp. są bardzo potrzebnymi i ważnymi elementami leczenia. Chory i/lub jego opiekunowie powinni aktywnie uczestniczyć w procesie leczenia i mieć wystarczającą ilość informacji o chorobie. Zrozumienie przez pacjenta konieczności stałego i przewlekłego, często wielospecjalistycznego leczenia znacznie poprawia skuteczność terapii. <p>Miejscowa terapia przeciwzapalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat. W skojarzeniu z emolientami zapewniają one znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postaci (lotion, aerozol, krem). Aplikacja mGKS zmniejsza kolonizację skóry gronkowcem złocistym. W okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie mGKS o średniej sile działania najlepiej wieczorem, gdyż poza efektem przeciwzapalnym wykorzystuje się ich właściwości przeciwsłoneczne; ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane; długotrwałe stosowanie mGKS, zwłaszcza z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi takimi jak atrofia skóry, trwałe rozszerzenie naczyń krwionośnych (teleangiektazje), rozstępy, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okołoustne (perioral dermatitis), nadkażenia bakteryjne i/lub grzybicze, zaćma, jaskra, efekt odstawienia (zaostrzenie zmian skórnych po przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawisko tachyfilaksji (stopniowe zmniejszenie efektywności leku w miarę przedłużania czasu leczenia). Aby uniknąć potencjalnych objawów niepożądanych, zaleca się stosowanie tzw. terapii przerywanej, polegającej na stosowaniu mGKS tylko przez 2-3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. Miejscowe GKS powinny być stosowane wg zaleceń producenta, gdyż ich częstsze aplikowanie nie zwiększa efektywności leczenia, lecz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponad połowa pacjentów z AZS obawia się stosowania mGKS (fobia steroidowa), co potwierdziły badania przeprowadzone wśród chorych. Właściwa edukacja pacjentów i relacja między pacjentem a lekarzem oparta na wzajemnym zaufaniu mogą poprawić skuteczność leczenia AZS. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - takrolimus i pimekrolimus - hamują 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 średnim nasileniu zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych obszarach skóry. Preparaty te aplikuje się 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego, szczególnie na wrażliwe obszary skóry, takie jak zgięcia, twarz, szyja, okolice wyprzeniowe oraz skóra narządów płciowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U pacjentów leczonych mIK powinna być zalecana efektywna ochrona przeciwsłoneczna. Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania mIK jest związane z uwalnianiem neuropeptydów, trwające zazwyczaj około 30 minut pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle ustępuje po kilku dniach. <p>Terapia proaktywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia proaktywna to długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał 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.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Mokre opatrunki: dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD ponad 50 punktów) można zastosować tzw. mokre opatrunki. Metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków. Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych, i wymaga porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy. Mokre opatrunki wywołują efekt chłodzący, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszają ilość zużytych mGKS. Powodują jednak nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych i atrofii skóry. <p>Leczenie przeciwdrobnoustrojowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skóra chorych na AZS pozbawiona jest naturalnej różnorodności mikrobiologicznej. W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry pacjentów z AZS przeważa gronkowiec złocisty. Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby. Zastosowanie antyseptycznych kąpieli z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta. Nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykoodporności. <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS. Wąskozakresowy UVB (narrow band-UVB - NB-UVB, 311 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i u osób dorosłych. W terapii dorosłych z AZS zalecane są również średnie dawki UVA1 (340-400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność. Do rzadkich działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po naswietlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie posłoneczne skóry, raki skóry, czerniak, plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma. <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia cyklosporyny A (CsA) lub dupilumabu, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), glikokortykosteroidów (GKS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CsA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania off label). Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. Korzystny efekt działania CsA objawiający się zmniejszeniem świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już w czasie 2-6 tygodni od włączenia leczenia. Zaleca się podawanie CsA w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zakończenia leczenia, jednak ocenia się, że skóra pacjentów po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CsA. Czas leczenia CsA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Terapii musi towarzyszyć staranne monitorowanie pacjentów pod kątem możliwych poważnych działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych pojawiających się w trakcie terapii ustępuje po odstawieniu leku. • Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez. Wyniki badań klinicznych wykazały jego statystycznie istotną skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o ≥ 4 pkt wyniku

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>oceny świądu wg skali numerycznej (Numeric Rating Scale - NRS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Stwierdzono zmniejszenie zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Lek charakteryzował się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz brakiem toksyczności zależnej od dawki. Dostępne są dane wskazujące na jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. W codziennej praktyce (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia doustnymi GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony pacjenta lub zaniechanie terapii przez pacjenta po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego. • Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. • Metotreksat (MTX) jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CsA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. Działania niepożądane zgłaszane były głównie po zastosowaniu dużych dawek MTX. Wśród częściej występujących działań niepożądanych wymienia się: hepatotoksyczność, supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. Ponadto często obserwuje się obniżoną odporność na zakażenia, leukopenię, jadłowstręt, zawroty i bóle głowy, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie jelit. Metotreksat jest teratogeny - kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. • Azatiopryna (AZA) jest stosowana off-label w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (off-label) u dzieci. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. U części chorych pełny efekt terapeutyczny osiągany jest nawet po 12 tygodniach i później. Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. Obserwuje się także zaburzenia naczyniowe (zapalenie naczyń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz zaburzenia w obrębie wątroby. Ze względu na działanie teratogenne nie należy stosować AZA w czasie ciąży. Leku nie powinny też przyjmować kobiety karmiące piersią. Azatiopryny nie należy łączyć z UV - powinno się stosować skuteczną ochronę przeciwsłoneczną. • Mykofenolan mofetylu może być stosowany (off-label) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. Mykofenolan mofetylu jest teratogeny - mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję. <p>Leki przeciwhistaminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwswiądowe i sedatywne, co jest korzystne u pacjentów z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne zwłaszcza u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H1, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LP II generacji przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LP II generacji. <p>Swoista immunoterapia alergenowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE).</p> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS. Wyniki badań kohortowych wskazują, że balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fototerapii może być skuteczna w łagodnym do umiarkowanego AZS; Nie ma dowodów na skuteczność akupunktury, akupresury, biorezonansu, ziół chińskich, homeopatii oraz masażu lub aromaterapii w leczeniu AZS. Obserwuje się natomiast ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej, np. po aplikacji olejku lawendowego, który zawiera do 40% linalolu. W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.
<p>SIDeMaST / ADOI / AAITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP (Calzavara-Pinton 2020 i Costanzo 2021) (Włochy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wybór terapeutyczny należy zawsze omówić z pacjentem i jego opiekunami. Emolienty należy stosować w odpowiednich ilościach, aby przeciwdziałać uszkodzeniu bariery skórnej. Ciągłe stosowanie środków nawilżających ma krótko- i długoterminowy efekt „oszczędzający steroidy”. Środki czyszczące, z antyseptykami lub bez, powinny być wolne od drażniących alergenów lub posiadać ich niską zawartość (perfumy, izotiazolinony, parabeny) i powinny mieć postać roztworów wodnych, syropu i olejków do kąpieli. Miejscowe kortykosteroidy (TCS) są podstawą leczenia AZS, zwłaszcza ostrych i zlokalizowanych postaci. Pacjenci pediatryczni są bardziej narażeni na brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza gdy stają się autonomiczni w prowadzeniu terapii. Długotrwałe stosowanie TCS o dużej mocy musi być dokładnie ocenione i monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, rozstęp poprzeczne i bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry. Z drugiej strony należy zwalczać narastające zjawisko kortykofobii poprzez edukację pacjentów i opiekunów w zakresie prawidłowego stosowania TCS. Miejskowa i ogólnoustrojowa terapia lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczna w niektórych postaciach choroby, w których czynnikiem powodującym chorobę są grzyby, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności terapii TCS i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (TCI). Stosowanie TCI, które najlepiej rozpocząć po przejściu z TCS stosowanego w ostrej fazie, należy wziąć pod uwagę w przypadku wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, fałdy i okolice narządów płciowych). U młodzieży można stosować pimekrolimus 1% lub takrolimus 0,03%; ten ostatni, w stężeniu 0,1%, może być stosowany tylko u osób w wieku ≥ 16 lat. TCI można stosować jako terapię reaktywną lub proaktywną nawet w perspektywie długoterminowej, biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa. Terapia profilaktyczna z zastosowaniem TCI (2 razy w tygodniu) może być przydatna w zwalczaniu nawrotów. Fototerapia wąskopasmowym UVB lub UVA1 może być stosowana u młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS; jednakże należy unikać długotrwałego leczenia (> 4 miesiące na cykl) ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko rakotwórczości skóry, chociaż obecnie nie jest to poparte dowodami z literatury. Należy zawsze unikać terapii PUVA u nastolatków. U pacjentów w wieku młodzieńczym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą TCS / TCI, wskazana jest fototerapia w zalecanych granicach czasu lub leczenie systemowe. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy można rozważyć w przypadku krótkotrwałego stosowania oraz w wybranych przypadkach ciężkich zaostrzeń. Nie należy ich stosować w dłuższej perspektywie ze względu na ich skutki uboczne. Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS w wieku <16 lat. Ponadto, ze względu na potencjalne skutki uboczne, leczenie cyklosporyną wymaga starannego monitorowania kliniczno-laboratoryjnego. Metotreksat (MTX), azatiopryna i mykofenolan mofetylu (MMF) nie są obecnie zatwierdzone do leczenia AZS. Dupilumab został zarejestrowany dla młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS, kwalifikującej się do leczenia systemowego. Na podstawie doświadczeń zdobytych u dorosłych pacjentów oraz biorąc pod uwagę jego udowodnioną skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, dupilumab można obecnie rozważyć u młodzieży jako lek systemowy pierwszego wyboru.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią AZS, u których leczenie miejscowe i/lub fototerapia są niewystarczające, zaleca się leczenie systemowe lekami immunosupresyjnymi lub dupilumabem. • U pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w oparciu o dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, dupilumab jest preferowany w leczeniu długotrwałym i (lub) w przypadku współistniejących chorób atopowych.
<p>NICE 2021 NICE Pathways (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Dotyczy chorych poniżej 12 r.ż.</u></p> <p>Lekarze powinni stosować stopniowe podejście do leczenia wyprysku atopowego u dzieci. Oznacza to dostosowanie etapu leczenia do nasilenia wyprysku atopowego. Emolienty powinny stanowić podstawę leczenia atopowego wyprysku i powinny być zawsze stosowane, nawet jeśli wyprysk atopowy jest wyraźny. Postępowanie można następnie zintensyfikować lub zmniejszyć jego nasilenie, w zależności od nasilenia objawów, dodając inne metody leczenia: 1) w przypadku łagodnej choroby łagodne miejscowe kortykosteroidy; 2) w przypadku umiarkowanej choroby miejscowe kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, bandaże; 3) w przypadku ciężkiej choroby silne miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, bandaże, fototerapia, terapia ogólnoustrojowa.</p> <p>Doustnych leków przeciwhistaminowych nie należy rutynowo stosować w leczeniu wyprysku atopowego u dzieci.</p> <p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS przedstawiono następujące zalecenia:</p> <p>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe takrolimus i pimekrolimus nie są zalecane w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku atopowego zapalenia skóry o dowolnym nasileniu. • Miejscowy takrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Pimekrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego atopowego zapalenia skóry na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Zaleca się, aby leczenie takrolimusem lub pimekrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (w tym lekarze ogólni) doświadczeni w leczeniu AZS, dopiero po dokładnej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z wszystkimi odpowiednimi opcjami leczenia drugiego rzutu. • W przypadku zmian na twarzy u dzieci, które wymagają długotrwałego lub częstego stosowania łagodnych miejscowych kortykosteroidów, należy rozważyć intensyfikację leczenia, tj. zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. • Pracownicy służby zdrowia powinni wyjaśnić dzieciom oraz ich rodzicom lub opiekunom, że powinni stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny wyłącznie na obszary aktywnego wyprysku atopowego, które mogą obejmować obszary uszkodzonej skóry. • Miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie należy stosować pod okluzją (bandaże i opatrunki) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci bez specjalistycznej porady dermatologicznej. <p>Bandaże i opatrunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opatrunków okluzyjnych i suchych bandaży nie należy stosować w leczeniu zakażonego wyprysku atopowego u dzieci. • Miejscowe opatrunki lecznicze lub suche bandaże mogą być stosowane z emolientami jako leczenie obszarów przewlekłego liszajowatego (miejscowego pogrubienia skóry) atopowego wyprysku u dzieci. • Miejscowe opatrunki lecznicze lub suche bandaże z emolientami i miejscowymi kortykosteroidami mogą być stosowane do krótkotrwałego leczenia zaostrzeń (7 do 14 dni) lub obszarów przewlekłego, liszajowatego wyprysku atopowego u dzieci.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Opatrunki okluzyjne całego ciała (kończyny i tułów) (w tym terapia okładem na mokro) oraz suche bandaże (w tym bandaże rurkowe i odzież) nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w wyprysku atopowym u dzieci i powinny być rozpoczynane wyłącznie przez personel medyczny przeszkolony w ich stosowaniu. • Opatrunki okluzyjne całego ciała (kończyny i tułów) (w tym terapia okładem na mokro) z miejscowymi kortykosteroidami powinny być stosowane wyłącznie w leczeniu wyprysku atopowego u dzieci przez 7 do 14 dni (lub dłużej po konsultacji ze specjalistą dermatologicznym), ale można je kontynuować za pomocą emolientów samodzielnie, aż do opanowania wyprysku atopowego. Fototerapia lub leczenie systemowe po innych opcjach postępowania: • Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć fototerapię lub leczenie systemowe w leczeniu ciężkiego wyprysku atopowego u dzieci, gdy inne opcje postępowania zawiodły lub są nieodpowiednie i gdy istnieje znaczący negatywny wpływ na jakość życia. Leczenie powinno być podejmowane wyłącznie pod specjalistycznym nadzorem dermatologicznym przez personel posiadający doświadczenie w leczeniu dzieci. Fototerapię lub leczenie systemowe należy rozpoczynać u dzieci z wypryskiem atopowym wyłącznie po ocenie i udokumentowaniu nasilenia wyprysku atopowego i jakości życia. Leki rekomendowane u dorosłych: • Baricytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, tylko jeśli pacjent nie odpowiadał na co najmniej 1 inną terapię ogólnoustrojową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie. Odpowiedź należy ocenić po 8 tyg. Należy przerwać stosowanie baricytynibu po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia. • Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, jeśli pacjent nie odpowiadał na co najmniej 1 inną terapię ogólnoustrojową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Należy przerwać stosowanie dupilumabu po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia. • Miejscowy takrolimus nie jest zalecany w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku atopowego zapalenia skóry o dowolnym nasileniu. Miejscowy takrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Terapię promieniami Grenza w stanach zapalnych skóry należy stosować wyłącznie w kontekście badań klinicznych. • Alitretynoina jest zalecana, w ramach jej zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, u których nie wystąpiła odpowiedź na silne miejscowe kortykosteroidy, u pacjentów z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i wynikiem DLQI równym 15 lub więcej. Leczenie alitretynoiną należy przerwać: gdy tylko uzyskano odpowiednią reakcję (ręce wolne lub prawie czyste) lub jeśli wyprysk pozostaje ciężki (zgodnie z definicją PGA) po 12 tygodniach lub jeśli dostateczna odpowiedź (ręce czyste lub prawie czyste) nie zostanie osiągnięta w ciągu 24 tygodni. Leczenie alitretynoiną powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie dermatolodzy lub lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej przewlekłej egzemy dłoni i stosowaniu ogólnoustrojowych retinoidów.
EAACI 2020 (Europejskie dla dupilumabu)	<p>Wytyczne dotyczą stosowania dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i dorosłych</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dupilumabem u dorosłych i populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>1. Dupilumab jest zalecany u osób dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego niewystarczająco kontrolowanym za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedla SCORAD, EASI, IGA (silna rekomendacja), • ograniczenia leków ratunkowych (tj. „na żądanie”) i leczenia podstawowego (ang. <i>background therapy</i>; obejmuje leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe) (silna rekomendacja), • poprawy jakości życia (silna rekomendacja). <p>2. Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane (rekomendacja warunkowa). Ocena odpowiedzi powinna zostać wykonana po 16 tyg. leczenia (rekomendacja warunkowa wg opinii eksperta).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dupilumabem w populacji pediatrycznej w wieku 6-11 lat z niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry</u></p> <p>1. Dupilumab jest zalecany u dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedlają EASI i IGA (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta), • poprawy jakości życia (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta). <p>2. Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane (rekomendacja warunkowa wg opinii eksperta).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące dupilumabu u dorosłych i pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS związanym z innymi chorobami alergicznymi T2 lub innymi chorobami współistniejącymi:</u></p> <p>Dupilumab może być szczególnie korzystny u osób dorosłych i w wieku 12-17 lat z AZS związanym z innymi chorobami T2 (astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowe zapalenie przetyku) (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta).</p>
ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020) (Europejskie)	<ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ AZS jest chorobą przewlekłą, należy zaplanować leczenie długoterminowe i przywiązać szczególną uwagę do długoterminowych aspektów bezpieczeństwa. • Eksperci zalecają regularne kąpanie się lub branie prysznica w ciepłej, ale nie gorącej wodzie około 2-7 razy w tygodniu z użyciem bardzo łagodnych środków powierzchniowo czynnych i środków myjących na bazie emolientów. • Stosowanie wysokiej jakości emolientów może być optymalne, ponieważ zapobiegają rozwojowi zaostrzeń choroby i konieczności stosowania przeciwzapalnych TCS i TCI. Jeśli jednak dojdzie do ostrego zapalenia, lepiej jest zastosować miejscowe środki przeciwzapalne, zamiast emolienty. ETFAD zaleca codzienne stosowanie obfitych ilości emolientów, co najmniej 30 g/dzień lub 1 kg/miesiąc w przypadku osoby dorosłej. • Eksperci zalecają badanie alergiczne u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w celu wykrycia uczulenia kontaktowego na składniki emolientów i miejscowych środków przeciwzapalnych, w zależności od indywidualnego wywiadu. • Skuteczna terapia miejscowa zależy od trzech podstawowych zasad: wystarczającej mocy, dostatecznej dawki i prawidłowego stosowania. Miejscowe leczenie powinno być stosowane na nawilżoną skórę, jeśli to możliwe, zwłaszcza w przypadku stosowania maści. Jeśli w to samo miejsce trzeba nałożyć emolienty i miejscowe preparaty przeciwzapalne, najpierw należy nałożyć krem, a dopiero 15 minut później maść. ETFAD zaleca stosowanie opatrunków na mokro u pacjentów z zaostrzeniem AZS w lub z sączącymi i erozyjnymi zmianami. • Miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Dostępne są różne moce TCS (łagodne, umiarkowane, silne lub bardzo silne) i różne preparaty (kremy, maści, płyny lub pianki). Wybór TCS zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCI wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. TCI są zatem szczególnie przydatne w obszarach skóry wrażliwej i obszarach występowania okluzji oraz u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. Oba TCI są bezpieczne w użyciu i licencjonowane dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie TCI w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS oraz do długotrwałego leczenia miejscowego. Zalecane jest również stosowanie poza wskazaniami u dzieci poniżej 2 r.ż. • Tradycyjnie, miejscową terapię przeciwzapalną stosowano tylko na uszkodzoną skórę i przerywano ją lub zmniejszano po usunięciu widocznych zmian. Uzupełnieniem tego reaktywnego podejścia jest koncepcja proaktywnego leczenia, która definiowana jest jako długotrwała, niskodawkowa kuracja przeciwzapalna na wcześniej dotknięte obszary skóry, w połączeniu z zastosowaniem emolientów na całym ciele. Proaktywna terapia wydłuży czas do nawrotu. Proaktywne, zwykle dwa razy w tygodniu, miejscowe leczenie wcześniej dotkniętych obszarów rozpoczyna się dopiero po skutecznym wyleczeniu wszystkich widocznych zmian, oprócz codziennej trwającej terapii emolientami zarówno dla skóry wcześniej dotkniętej, jak i zdrowej. ETFAD zaleca wprowadzenie proaktywnej terapii za pomocą TCI lub TCS u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej AZS. • Fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia. Zabiegi UV nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych zmian, w szczególności sączących, ponieważ często prowadzi to do gorszego wyniku. Zamiast tego pacjenci z ostrym zapaleniem skóry powinni być leczeni standardowym schematem przez kilka dni przed rozpoczęciem leczenia UV. Ze względu na wyzwania praktyczne, obawy teoretyczne i ograniczone dane dotyczące stosowania fototerapii u dzieci z AZS, fototerapia zwykle nie jest rozważana u dzieci przed okresem dojrzewania, chociaż nie jest przeciwwskazana. ETFAD zaleca jednoczesne stosowanie nb-UVB lub UVA w średniej dawce w połączeniu z TCS lub wybraną terapią systemową w leczeniu AZS. • ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS. AIT można jednak rozważyć u wybranych pacjentów z uczuleniem na pyłki kurzu domowego, brzozy lub traw, z ciężką postacią AZS i zaostrzeniem klinicznym w wywiadzie po ekspozycji na alergen wywołujący lub z dodatnim wynikiem testu atopowego. • ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu u chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie TCS, TCI i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa. • Leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CsA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CsA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie z tymi substancjami, a przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę wszystkie istotne czynniki związane z pacjentem i lekiem, w tym

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>choroby współistniejące pacjenta, spodziewaną skuteczność czy planowany czas trwania leczenia. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS) wykazują szybką skuteczność, ale ich stosunek ryzyka do korzyści jest w dużej mierze niekorzystny. Z powodu wielu długoterminowych skutków ubocznych, SCS należy stosować tylko przez 1-2 tygodnie w przypadku ciężkich, ostrych zaostrzeń. CsA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CsA ma wąski indeks terapeutyczny i wymaga ścisłego monitorowania ciśnienia krwi i objawów niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. CsA jest zatwierdzona do leczenia systemowego AZS u dorosłych w większości krajów europejskich, ale może być stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym u dzieci lub kobiet w ciąży. CsA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego. MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i, w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX. Po każdym cyklu MTX należy zastosować substytucję kwasu foliowego. MTX jest hepatotoksyczny i teratogeny, a kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas terapii stosować skuteczną antykoncepcję. Chociaż większość badań klinicznych jest krótkotrwała, istnieją dowody na to, że AZA jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci. Łagodne żołądkowo-jelitowe skutki uboczne i nieprawidłowości hematologiczne są często obserwowane podczas leczenia MMF, ale ogólny profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny, co czyni go nie zarejestrowaną, ale klinicznie użyteczną alternatywą leczenia dla pacjentów z ciężką postacią AZS. MMF i jest teratogenne, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym, który został zatwierdzony jako lek pierwszego rzutu w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w USA i Europie. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-4Ra, które blokuje sygnalizację zarówno IL-4, jak i IL-13. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających do 52 tygodni leczenie dupilumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS poprawiło wiele wskaźników przedmiotowych i podmiotowych objawów AZS, a także jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Dane z rejestrów i rzeczywistych serii przypadków wykazały porównywalne wskaźniki odpowiedzi. Dupilumab należy łączyć z codziennymi emolientami a w razie potrzeby można łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi. Przyjmowanie konwencjonalnych układowych leków immunosupresyjnych może być kontynuowane w pierwszych tygodniach leczenia dupilumabem, aż do osiągnięcia pełnej poprawy wyników klinicznych. ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. • Wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne w następnych latach.
EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 (Wollenberg 2018a, Wollenberg 2018b) (Europejskie)	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w AZS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty powinny być stosowane odpowiednio często, w minimalnej ilości 250 g na tydzień dla dorosłych (3b, C). • Należy również stosować oleje do kąpieli i substytuty mydła. Emolienty o wyższej zawartości lipidów są preferowane w okresie zimowym (3b, C). • Regularne stosowanie emolientu ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzania steroidów w łagodnym i umiarkowanym AZS. W pierwszej kolejności wymagane jest zmniejszenie remisji z miejscowymi kortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcineuryny (2a, B).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS powinni przestrzegać diety terapeutycznej eliminującej te pokarmy, które wywołały reakcje po kontrolowanych doustnych testach prowokacyjnych. (2b, B) <p>Leczenie miejscowe</p> <p>Miejscowe kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, szczególnie w ostrej fazie. (-, D) • W AZS zaleca się miejscowe kortykosteroidy o zwiększonym stosunku korzyści do ryzyka. (-, D) • Rozcieńczone miejscowe kortykosteroidy można stosować pod wilgotnymi okładami przez krótki okres w ostrych przebiegach AZS, aby zwiększyć ich skuteczność. (1b, A) • Terapia proaktywna, np. stosowanie dwa razy w tygodniu w długoterminowej obserwacji może pomóc w zmniejszeniu nawrotów. (1b, A) • Aktywna terapia za pomocą TCS może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni, co stanowi najdłuższy czas trwania badania. (1b, A) • Obawy pacjentów przed skutkami ubocznymi kortykosteroidów (kortykofobia) należy rozpoznać i odpowiednio uwzględnić, aby poprawić przestrzeganie zaleceń i uniknąć nieleczenia. (4C) <p>Inhibitory kalcyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS. (-, D) • Należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. (-, D) • TCI są szczególnie wskazane na wrażliwych obszarach skóry. (1b, A) • Aktywna terapia maścią takrolimusu podawaną dwa razy w tygodniu może zmniejszyć nawroty. (1b, A) • Skuteczna ochrona przed słońcem powinna być zalecana pacjentom leczonym TCI. (-, D) <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB są zalecane w leczeniu AZS u dorosłych pacjentów. (1b, A) • W przypadku leczenia AZS preferowane jest wąskopasmowe promieniowanie UVB w stosunku do szerokopasmowego promieniowania UVB. (1a, A) • Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec zaostrzeniu. (C) • Terapia PUVA nie jest terapią pierwszego wyboru ze względów bezpieczeństwa. (1b, A) • Nowe urządzenia, takie jak laser ekscymerowy 308 nm, nie są zalecane do leczenia pacjentów z AZS (-,D) <p>Leczenie przeciwsłoneczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów w celu kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS. (1a, A) • Zaleca się miejscowe inhibitory kalcyneuryny w celu kontrolowania świądu w AZS do czasu usunięcia wyprysku. (1a, A) • Miejscowy polidokanol może być stosowany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (-,D) • Rutynowe kliniczne stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwsłoneczna w AZS. (4, C) • Istnieją dowody, że terapia UV może być stosowana w AZS do łagodzenia świądu. Wąskopasmowe UVB i UVA1 wydają się najbardziej preferowanymi metodami leczenia. (2a, B) • Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie TCS i emolientami nie jest wystarczające. (1b, A)</p> <p>Leczenie przeciwbakteryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótki przebieg ogólnoustrojowych antybiotyków, takich jak cefalosporyna, można rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i>. (2b, B) • Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia odporności i uczuleń. (2, D) • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym kąpielami antyseptycznymi, np. rozcieńczonym podchlorynem sodu - należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej. (4, C) • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym podchlorynem sodu 0,005% kąpeli - można rozważyć u pacjentów z przewlekłym przebiegiem AZS opornym na leczenie. (2b, B) • Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych pacjentów z AZS. (2b, B) <p>Leczenie systemowe</p> <p>Doustne glikokortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie glikokortykosteroidami doustnymi może być opcją leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS. (-, D) • Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. U dzieci należy postępować z większą ostrożnością niż u dorosłych. (-, D) <p>Cyklosporyna A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporynę można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego. Należy uważnie monitorować potencjalne poważne skutki uboczne. (1a, A) • Cyklosporynę można stosować (pozarejestacyjnie) u dzieci i młodzieży wykazujących oporność lub ciężką postać choroby. Wskazane jest szczegółowe monitorowanie pacjenta, zwłaszcza stanu nerek. (2b, B) • Czas trwania terapii cyklosporyną zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe terapie mogą być przydatne w AZS. (-,D) • Częste działania niepożądane cyklosporyny (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długotrwałemu leczeniu AZS cyklosporyną. Dlatego zazwyczaj zaleca się odstęp 3-6 miesięcy. (-,D) • Zmniejszenie dawki należy rozważyć zgodnie ze skutecznością kliniczną. W wybranych przypadkach wskazane może być długotrwałe leczenie zalecające najniższą klinicznie użyteczną dawkę. (-,D) • Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-,D) <p>Azatiopryna (AZA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZA może być stosowana (pozarejestacyjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (1b, A) • AZA może być również stosowana (pozarejestacyjnie) u dzieci. (4, C) • AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-,D) <p>Mykofenolan mofetylu (MMF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C) • MMF może być stosowany w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży. (4, C) • Ponieważ MMF jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii. (3a, B) <p>Metotreksat (MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci. (4, C)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ MTX jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii. (3a, B) <p>Leczenie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest zalecany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane (1, A) • Dupilumab powinien być łączony z emolientami i może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi w razie potrzeby. (2,B) • Nie można zalecić leczenia AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab) (4, C) • Leczenie mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach bez odpowiedzi na standardowe leczenie. (-,D) <p>Inne terapie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alitretynoinę można stosować w przypadku atopowego wyprysku dłoni u dorosłych pacjentów w wieku rozrodczym, które nie reagują na miejscową terapię steroidami. (1b, A) • Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS bez odpowiedzi na standardową terapię. (-,D) • Immunoadsorpcję można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna. (4, C) <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1a - Meta analiza randomizowanych badań klinicznych. 1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne. 2a - Przegląd systematyczny badań kohortowych. 2b - Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości. 3a - Przegląd systematyczny badań kontrolnych. 3b - Pojedyncze badanie kontrolne. 4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p>Zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie stopnia wiarygodności dowodów. Stopień rekomendacji: A - 1a, 1b; B - 2a, 2b, 3a, 3b; C - 4; D - opinia ekspertów.</p>
AAD 2014 (USA)	<p>Interwencje niefarmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie środków nawilżających powinno być integralną częścią leczenia chorych z atopowym zapaleniem skóry, 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 z AZS 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, hipoalergicznym, bezzapachowym). • 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 miejscowymi kortykosteroidami lub bez) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w celu zmniejszenia ciężkości choroby i utraty wody podczas zaostrzeń. <p>Kortykosteroidy do stosowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Przy wyborze konkretnego kortykosteroidu miejscowego 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 kortykosteroidów miejscowych 1 raz dziennie może być wystarczające. • Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych kortykosteroidów 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, w szczególności u dzieci z AZS, u których stosowane są kortykosteroidy. • Rekomendowane jest monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry podczas długoterminowego stosowania steroidów o dużej sile działania. • Nie jest rekomendowane specyficzne monitorowanie chorego z AZS pod kątem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. • Należy rozpoznać obawy pacjenta przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania miejscowych kortykosteroidów w leczeniu AZS w celu poprawy przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem. <p>Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo są rekomendowane i skuteczne w leczeniu doraźnym, przewlekłym i podtrzymującym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, 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. • Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS. • U pacjentów z AZS <2 roku życia z łagodną do umiarkowanej postacią choroby rekomendowane może być stosowanie maści 0,03% takrolimusu lub kremu 1% pimekrolimusu poza zarejestrowanym wskazaniem. • 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 kortykosteroidami miejscowymi w celu zminimalizowania reakcji w miejscu podania inhibitorów kalcyneuryny. • Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu podtrzymującym (2-3 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i zmniejszania zapotrzebowania na miejscowe kortykosteroidy, i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów. • Jednoczesne stosowanie miejscowych kortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny może być rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS. • Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zakażeń wirusowych skóry podczas ciągłego przerywanego stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny przez okres do 5 lat, jednakże pacjent powinien być 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. <p>Środki przeciwbakteryjne i antyseptyczne do stosowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS i objawami infekcji bakteryjnej może być rekomendowane stosowanie kąpeli wybielających i mupirocyny podanej donosowo w celu zmniejszenia ciężkości choroby. <p>Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych nie jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS ze względu na ryzyko wchłonięcia i wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry. <p>Fototerapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia stanowi drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (emolienty, steroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo). • Fototerapia może być stosowana jako leczenie podtrzymujące u chorych z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry. <p>Leki immunomodulujące stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane u pacjentów dorosłych lub u dzieci, 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. • Cyklosporyna stanowi skuteczną i rekomendowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z AZS opornych na konwencjonalną terapię miejscową. • Azatiopryna jest rekomendowana w systemowej terapii opornego na leczenie AZS. • Metotreksat jest rekomendowany w systemowej terapii opornego na leczenie AZS. Podczas leczenia metotreksatem zalecane jest przyjmowanie kwasu foliowego. • Stosowanie mykofenolanu mofetylu może być rozważone jako terapia alternatywna o niepewnej skuteczności w opornym na leczenie atopowym zapaleniu skóry. • Stosowanie interferonu gamma o niepewnej umiarkowanej skuteczności może być rozważone jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów dorosłych lub dzieci, w przypadku braku 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. <p>Leki przeciwbakteryjne stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie antybiotyków systemowych w leczeniu niezainfekowanego atopowego zapalenia skóry 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 miejscowych kortykosteroidów). • Systemowe leki przeciwwirusowe powinny być stosowane w leczeniu wyprysku opryszczkowego. <p>Leki przeciwhistaminowe stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie istnieją wystarczające dowody kliniczne uzasadniające rekomendację ogólnego stosowania przeciwhistaminowych leków systemowych w leczeniu AZS. • Krótkoterminowe, przerywane stosowanie leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym może być korzystne w przypadku zaburzeń snu związanych ze swędzeniem. <p>Leki przeciwhistaminowe nie wykazujące działania uspokajającego nie są rekomendowane jako rutynowa terapia AZS w przypadku braku pokrzywki lub innych objawów atopowych, takich jak zapalenie spojówek.</p>
BAD/RCGP 2012 (Wielka Brytania)	<p>Emolienty stanowią podstawę leczenia AZS i utrzymania remisji. Kolejność, w jakiej powinny być stosowane emolienty i miejscowe kortykosteroidy nie jest znana. Wskazane jest stosowanie emolientu 10-15 minut przed zastosowaniem kortykosteroidu, gdyż może to zwiększyć wchłanianie kortykosteroidu. Regularne stosowanie emolientów może zmniejszyć zapotrzebowanie na kortykosteroidy.</p> <p>Steroidy do stosowania miejscowego o słabej sile działania powinny być stosowane na obszarze twarzy i genitaliów, natomiast steroidy do stosowania miejscowego o umiarkowanej lub dużej sile działania - na każdym innym obszarze ciała. Steroidy są zwykle</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <p>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus i takrolimus) powinny być stosowane krótkoterminowo u chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu leczenia pierwszej linii. Inhibitory kalcyneuryny są zarejestrowane do stosowania u chorych powyżej 2 roku życia. Są stosowane na obszarach takich jak twarz i okolice zgięć oraz u chorych, którzy wymagają częstego stosowania steroidów o dużej sile działania. Leczenie pod-trzymujące takrolimusem przez 2 kolejne dni w tygodniu może być stosowane.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w nocy w celu łagodzenia swędzenia skóry, jednak nie powinny być stosowane długoterminowo.</p> <p>Wtórna infekcja <i>Staphylococcus aureus</i> występuje powszechnie w AZS i może być leczona flukloksacyliną.</p> <p>Fototerapia wąskopasmowym UVB może być pomocna w kontroli objawów AZS i utrzymaniu poprawy, jednak istnieje ryzyko wystąpienia raka skóry.</p> <p>Doustne leki immunosupresyjne są stosowane w leczeniu ciężkiego AZS w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie. Cyklosporyna stosowana doustnie oraz azatiopryna stanowią skuteczną metodę leczenia systemowego.</p>
AAAAI/ ACAAI 2012 (USA)	<p>Leczenie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensywność leczenia AZS jest podyktowana nasileniem choroby, która dotyczy wpływu AZS na jakość życia pacjenta i jego rodziny. (A) • Lekarz powinien ustalić cele leczenia z pacjentem. (D) • Lekarze powinni stosować wielotorowe podejście, obejmujące nawodnienie skóry, miejscowe leki przeciwzapalne, terapię przeciwsłoneczną, środki przeciwbakteryjne i eliminację czynników nasilających. Lekarze powinni ocenić skuteczność podejścia i zmodyfikować plan leczenia, jeśli to konieczne. (A) • Zaleca się stosowanie nawilżaczy jako terapii pierwszego rzutu. (D) • Jeśli AZS nie jest kontrolowana przez same środki nawilżające, wówczas lekarz powinien zalecić leczenie za pomocą stosowanych miejscowo kortykosteroidów. (A) • 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. (A) • Lekarze nie powinni przepisywać silnie fluorowanych kortykosteroidów do stosowania na twarz, powieki, genitalia i obszary międzykręgosłupowe lub u małych dzieci. (D) • Lekarze powinni zalecać stosowanie kortykosteroidów o bardzo dużej sile działania tylko przez bardzo krótkie okresy (1-2 tygodnie). (D) • Lekarze mogą rozważyć zastosowanie takrolimusu w postaci maści, która, jak wykazano, jest skuteczna i bezpieczna zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w wieku powyżej 2 lat w leczeniu AZS, a większość pacjentów doświadcza zmniejszenia świądu w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia. (A) • Po uzyskaniu kontroli nad chorobą, lekarz może rozważyć przepisanie maści takrolimusu dwa razy na dobę, dwa razy w tygodniu na obszary podatne na wypryski, aby zapobiec przyszłym zaostrzeniom. (A) • Lekarze powinni rozważyć miejscowe zastosowanie pimekrolimus w postaci kremu, który zmniejsza liczbę zaostrzeń, zmniejsza potrzebę stosowania kortykosteroidów, nie powoduje atrofii skóry i kontroluje świąd. (A) • Chociaż preparaty węglowe są szeroko stosowane w leczeniu AZS, nie ma randomizowanych kontrolowanych badań, które wykazały ich skuteczność. (A) • Lekarze nie powinni zalecać preparatów węglowych do skóry z ostrym zaostrzeniem, ponieważ może to spowodować dodatkowe podrażnienie skóry. (D) • Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwhistaminowych do łagodzenia świądu związanego z AZS. (C) • Leczenie AZS miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi na ogół nie jest zalecane ze względu na potencjalne uczulenie skóme. (C)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z AZS mogą korzystać z suplementacji witaminą D, szczególnie jeśli mają udokumentowane niskie stężenie lub niskie spożycie witaminy D. (B) • Lekarze powinni rozważyć dodanie rozcieńczonych kąpielei w wybielaczu dwa razy w tygodniu, aby zmniejszyć nasilenie AZS, szczególnie u pacjentów z nawracającymi infekcjami skóry. (A) <p>Leczenie ciężkiego AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicysta powinien skierować pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu do specjalisty w dziedzinie AZS. (D) • Lekarz powinien zalecić stosowanie opatrunków na mokro w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami do leczenia opornego AZS. (A) 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. (B) • Środki immunomodulujące, takie jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, IFN-γ i kortykosteroidy, przynoszą korzyść pacjentom z ciężkim, opornym na leczenie AZS, chociaż lekarz powinien rozważyć ich potencjalne poważne działania niepożądane. (A) • Terapia UV może być użyteczna w leczeniu opornego AZS. (A) • 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. (D) • Na podstawie wielu badań lekarz może rozważyć immunoterapię alergenową u wybranych pacjentów z AZS z nadwrażliwością alergenową. (B) • Istnieją zabiegi badawcze (dożylna immunoglobulina, omalizumab i rytuksymab), które zaproponowano do leczenia AZS. Nie zalecamy korzystania z nich, ponieważ w tej chwili nie są one jeszcze udoskonalone. <p>Kategoria dowodów</p> <p>Ia - Dowód z metaanalizy randomizowanych badań Ib - Dowody z co najmniej 1 randomizowanego badania IIa - Dowody z co najmniej 1 kontrolowanego badania bez randomizacji IIb - Dowody z co najmniej 1 badania quasi-eksperymentalnego III - Dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze IV - Dowody z raportów komisji eksperckich, opinii lub doświadczenia klinicznego uznanych organów lub obu z nich</p> <p>Siła zalecenia</p> <p>A - Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I B - Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I C - Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II D - Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III LB - oparte na miarach laboratoryjnych NR - nie ocenione</p>
SIGN 2011 (Szkocja)	<ul style="list-style-type: none"> • Według wytycznych <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> z 2011 roku u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry powinno stosować się emolienty [D]. • 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 i rodzice/opiekunowie dzieci powinni być poinformowani o konieczności regularnego stosowania emolientów na obszar suchej skóry z wypryskiem, nawet w przypadku odpowiedniej kontroli zmian chorobowych.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania emolientów obficie i często (co najmniej 2-4 razy dziennie). 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 [A]. • GKS do stosowania miejscowego u chorych z atopowym zapaleniem skóry powinny być stosowane raz dziennie [B]. • 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 [A]. • 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 powinny być stosowane z ostrożnością w okolicy oczu [B]. • Jednostka opuszki palca (ang. <i>finger tip unit</i>) powinna być stosowana w celu określenia wymaganych ilości GKS stosowanych miejscowo. • 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. • Miejscowe stosowanie takrolimusu (inhibitora kalcyneuryny) należy rozważyć u pacjentów w wieku od 2 lat jako krótkoterminowa, przerywana terapia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, 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 [C]. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie powinny być stosowane na powierzchnię skóry, która wydaje się być zainfekowana. • Pacjentów z niezainfekowanym umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry 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 atopowego zapalenia skóry [B]. 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. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badania typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1+ Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>2++ Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2+ Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2- Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>3 Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków). 4 Opinia eksperta. <i>Stopień rekomendacji:</i> A - 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. B - 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+. C - 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+. D - Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+. Pozostałe wytyczne - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.</p>
Kulthanan 2021 (Tajlandia)*	<p>Wytyczne dotyczą dorosłych, młodzieży i dzieci. Celem leczenia AZS jest zmniejszenie objawów (świądu i zapalenia skóry), zapobieganie zaostrzeniom i optymalizacja leczenia. Leki stosowane w AZS: miejscowe (miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, miejscowy inhibitor fosfodiesterazy 4, miejscowe antybiotyki, miejscowe pochodne smoty węglowej) i ogólnoustrojowe (antybiotyki ogólnoustrojowe, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki immunomodulujące, leki biologiczne). Inne: fototerapia, immunoterapia swoista dla alergenów, alternatywne terapie, interwencje psychologiczne i psychosomatyczne. Kontrola zaostrzeń (ostrzych stanów zapalnych): 1) Łagodne nasilenie choroby: - należy stosować miejscowe kortykosteroidy o łagodnej i umiarkowanej sile dwa razy dziennie przez 3-7 dni do poprawy klinicznej (1b, A) a następnie stopniowo zmniejszać dawkę; - rozważyć zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (1a, A) lub crisaborolu (1a, A). 2) Umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby: - miejscowe kortykosteroidy o średniej lub dużej sile działania należy stosować dwa razy dziennie przez 3-7 dni do poprawy klinicznej (1b, A) i stopniowo zmniejszać dawkę; - rozważyć zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (1a, A) lub crisaborolu (1a, A). Jeśli choroba nie ustąpi w ciągu 7 dni, rozważyć brak przestrzegania zaleceń, infekcję, błędną diagnozę, kontaktowe zapalenie skóry lub skierowanie do specjalistów. Leczenie podtrzymujące długofalowe: 1) Łagodne nasilenie choroby: - miejscowe kortykosteroidy (1b, A), miejscowe inhibitory kalcyneuryny (1a, A), krysaborol 2% w razie potrzeby (1a, A). 2) Umiarkowane nasilenie choroby: - terapia proaktywna z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi: stosuj leki miejscowe na starą zmianę lub miejsca z tendencją do rozwoju zmiany; - miejscowe kortykosteroidy (1b, A); - miejscowe inhibitory kalcyneuryny (1a, A); - crisaborol 2% (1a, A). 3) Ciężkie nasilenie choroby (leczenie przez specjalistów): - fototerapia (1a, A) - leki immunomodulujące ogólnoustrojowe: cyklosporyna (1a, A), azatiopryna (1b, A), metotreksat (4, C), mykofenolan mofetylu (4, C), kortykosteroidy (4, D) - do rozważenia u niektórych pacjentów terapia mokrymi opatrunkami (1b, A) - wstrzyknięcie dupilumabu (1a, A) - pacjenci w wieku 12 lat i starsi z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 20 po leczeniu miejscowymi kortykosteroidami i emolientami), których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii (brak kontroli choroby za pomocą miejscowych kortykosteroidów o średniej do dużej mocy i brak odpowiedzi [tj. redukcja EASI o mniej niż 50%] na co najmniej 2 z 6: 1) otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów 0,5 mg/kg/dobę przez co najmniej 2 tygodnie; 2) przyjmowanie cyklosporyny 3-5 mg/kg/dobę przez co</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>najmniej 8 tygodni; 3) przyjmowanie azatiopryny 1-3 mg/kg/dzień (dorośli) lub 1-2 mg/kg/dzień (dzieci) przez co najmniej 12 tygodni; 4) zastosowanie promieniowania wąskopasmowego UVB lub psolarenu i UVA 2-3 razy w tygodniu lub UVA1 3-5 razy w tygodniu co najmniej 24 razy lub przez 12 tygodni; 5) przyjmowanie metotreksatu \geq 15 mg/tydzień (dorośli) i 15 mg/m²/tydzień (dzieci) przez co najmniej 12 tygodni; 6) przyjmowanie mykofenolanu mofetylu 2 g/dzień (dorośli) i 600-1200 mg/m²/dzień - nie przekraczać 2 g/dzień (dzieci)) lub gdy te terapie nie są wskazane. Może być używany z lub bez miejscowych kortykosteroidów. Po 16 tyg. leczenia dupilumabem w przypadku redukcji EASI o < 50% należy rozważyć przerwanie leczenia dupilumabem a w przypadku redukcji EASI o \geq 50% należy kontynuować leczenie dupilumabem i rozważyć wydłużenie odstępu między wstrzyknięciami, jeśli nastąpi poprawa kliniczna.</p> <p>Wśród innych leków biologicznych w leczeniu AZS zaleca się omalizumab, rytuksymab i alefacept (4, C).</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> 1a -metaanaliza badań RCT 1b - 1 RCT 2a - przegląd systematyczny badań kohortowych 2b - 1 badanie kohortowe i RCT o ograniczonej jakości 3a - przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych 3b - 1 badanie kliniczno-kontrolne 4 - serie przypadków, serie przypadków-kohorta (ang. <i>case-cohort series</i>) lub badania kohortowe o ograniczonej jakości, opinie komisji ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A - stopień dowodów 1a, 1b B - 2a, 2b, 3a, 3b C - 4 D - opinie komisji ekspertów</p>
<p>Damiani 2020 (Włochy)**</p>	<p>Przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry)</p> <p>U dzieci i dorosłych w ciężkim AZS (EASI 23-72, SCORAD>50) zalecane są: hospitalizacja i immunosupresyjne leki ogólnoustrojowe, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A - leczenie CsA można rozważać w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych w ciągłym schemacie przez okres do 2 lat (A, 1a). U dzieci i młodzieży stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. <i>off label</i>) - może być stosowana w ciężkim AZS pod warunkiem uważnego monitorowania ciśnienia krwi i czynności nerek (B, 2b). U dorosłych skuteczne może być zarówno krótko-, jak i długoterminowe leczenie (D, -). Po 2 latach stosowania CsA lekarze powinni przejść na inną terapię systemową. Można rozważyć dalszy cykl CsA, nie należy go rozpoczynać 3-6 miesięcy od zakończenia pierwszego cyklu (D, -). Schematy przerywane mogą stanowić opcję zmniejszenia długoterminowej dawki skumulowanej (D, -). Nie zaleca się terapii skojarzonej z UV ze względu na właściwość fotosensybilizacji (D, -). Brak jest dowodów, ale CsA należy wstrzymać 2 tygodnie przed i rozpocząć ponownie 4-6 tygodni po szczepieniu (D, -). • metotreksat - terapia off-label w AZS zarówno u dzieci, jak i dorosłych (C, 4), ze względu na teratogenne właściwości leku podczas leczenia i 6 miesięcy po odstawieniu, zarówno kobiety, jak i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję (B, 3a). • azatiopryna - może być stosowana off-label zarówno u dorosłych (A, 1b), jak i dzieci (C, 4) w przypadku braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi, a nawet gdy inne terapie systemowe są przeciwwskazane. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów heterozygotycznych z S-metylotransferazą tiopuryny (TPMT). Przed rozpoczęciem AZA konieczne jest badanie przesiewowe TPMT ze względu na ryzyko toksyczności szpiku kostnego (A, 1b). Cięża jest względnym przeciwwskazaniem (D, -). Odradza się łączyć z UV (D, -). • mykofenolan mofetylu - jest zalecany w przypadku leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (również u dzieci i młodzieży); jego zastosowanie należy rozważyć po niepowodzeniu terapii Cyc-A lub gdy ta ostatnia jest przeciwwskazana. Ze względu na teratogenne właściwości leku, gdy stosuje się MMF należy stosować skuteczną antykoncepcję zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (B, 3a). <p>U dorosłych poza powyższymi również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótki kurs doustnych GKS (do 1 tyg) • dupilumab - jest zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy terapia miejscowa nie jest wystarczająco skuteczna i gdy inne terapie ogólnoustrojowe nie są wskazane (A, 1a). Ogólnie zaleca się długotrwałe leczenie podtrzymujące, ponieważ odpowiedź utrzymuje

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>się przez co najmniej 1 rok ciągłego leczenia u większości pacjentów (1b). Codzienne miejscowe emolienty i miejscowe leki przeciwzapalne (TCS, TCI) - w razie potrzeby - można łączyć z leczeniem dupilumabem (B, 2b).</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUVA • alitretynoina <p>Umiarkowane AZS u dzieci i dorosłych (EASI 6-22, SCORAD 25-50): terapia proaktywna miejscowym takrolimusem lub miejscowymi GKS klasy II lub III, mokre opatrunki, terapia UV, poradnictwo psychosomatyczne, klimatoterapia.</p> <p>Łagodne AZS u dzieci i dorosłych (EASI 1-5, SCORAD <25): terapia reaktywna z miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus), środki antyseptyczne, w tym srebro lub tekstylia pokryte srebrem.</p> <p>Terapia podstawowa u dzieci i dorosłych: programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie klinicznie istotnych alergenów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1a - Meta analiza randomizowanych badań klinicznych. 1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne. 2a - Przegląd systematyczny badań kohortowych. 2b - Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości. 3a - Przegląd systematyczny badań kontrolnych. 3b - Pojedyncze badanie kontrolne. 4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p>Stopień rekomendacji (zależny od poziomu dowodów): A - 1a, 1b; B - 2a, 2b, 3a, 3b; C - 4; D - opinia ekspertów.</p>
TDA 2020 (Chan 2020) (Tajwan)**	<p>W leczeniu pierwszego rzutu zalecane są: emolienty, miejscowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, edukacja pacjenta.</p> <p>W leczeniu drugiego rzutu zalecane są: miejscowe inhibitory kalcyneuryny, seryjne stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych, fototerapia, miejscowe i ogólnoustrojowe antybiotyki.</p> <p>W leczeniu trzeciego rzutu rekomendowane są: ogólnoustrojowe środki immunomodulujące, antyseptyki, medycyna alternatywna.</p> <p>Konsensusowe zalecenia dotyczące ogólnoustrojowych leków immunomodulujących.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe ogólnoustrojowe kortykosteroidy mogą być stosowane w leczeniu AZS, ponieważ szybko łagodzą objawy kliniczne. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić, że ich podawanie jest ograniczone w czasie i rozsądne. • Ogólnoustrojowe leki immunomodulujące są wskazane dla podgrupy pacjentów z AZS, u których zoptymalizowane schematy miejscowe i / lub fototerapia nie zapewniają dostatecznej kontroli objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby lub u których te sposoby leczenia są przeciwwskazane. U pacjentów zależnych od kortykosteroidów wskazane mogą być ogólnoustrojowe leki immunomodulujące. • Wszystkie leki immunomodulujące należy dostosować do minimalnej skutecznej dawki po uzyskaniu i utrzymaniu odpowiedzi. Należy kontynuować leczenie skojarzone, stosując możliwie najmniejszą dawkę i czas trwania leku ogólnoustrojowego. • Potencjalne działania niepożądane są dobrze udokumentowane dla każdego środka immunomodulującego. Dlatego pacjenci otrzymujący ogólnoustrojowe leki immunomodulujące powinni być monitorowani pod kątem takich potencjalnych konsekwencji. • Cyklosporyna jest skuteczna i zalecana jako opcja leczenia chorych na AZS opornych na konwencjonalne leczenie miejscowe. • Azatiopryna jest zalecana jako środek ogólnoustrojowy w leczeniu odpornej na leczenie AZS. • Metotreksat jest zalecany jako środek ogólnoustrojowy w leczeniu odpornej na leczenie AZS. Podczas leczenia metotreksatem zalecana jest suplementacja folianami. • Mykofenolan mofetylu można rozważyć jako alternatywną, różnie skuteczną terapię odpornej na leczenie AZS. • Dupilumab jest zatwierdzonym przez FDA środkiem biologicznym stosowanym w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS. Zalecany u pacjentów, u których leczenie miejscowe jest niewystarczające, a inne leczenie systemowe nie jest wskazane.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Zasada leczenia AZS jest podobna w przypadku osób dorosłych i populacji pediatrycznej. Pewne aspekty leczenia AZS u dzieci przedstawiono poniżej.</p> <p>Różne preparaty TCS z odpowiednimi ograniczeniami wiekowymi zostały zatwierdzone przez FDA. Biorąc pod uwagę wyższy stosunek powierzchni ciała do masy ciała u dzieci niż u dorosłych, należy stosować słabsze TCS.</p> <p>Zarówno maść z takrolimusem 0,03%, jak i krem z pimekrolimusem 0,1% są zarejestrowane dla pacjentów w wieku ≥ 2 lat jako leczenie drugiego rzutu w fazie ostrej i podtrzymującej.</p> <p>Chociaż uspokajające leki przeciwhistaminowe są stosowane w zaburzeniach snu spowodowanych swędzeniem, nie są zalecane do długotrwałego stosowania, ponieważ mogą wpływać na jakość snu dzieci.</p> <p>Fototerapia nie jest przeciwwskazana u dzieci, ale jest rzadziej stosowana niż u dorosłych.</p> <p>Chociaż u dzieci z AZS można stosować leczenie systemowe immunomodulujące, dostępnych jest mniej danych klinicznych. Stosowanie doustnych kortykosteroidów w populacji pediatrycznej powinno być ograniczone i nawet bardziej ostrożne niż u dorosłych.</p> <p>Mokre opatrunki są przydatną techniką wraz z innymi terapiami miejscowymi, ale technika ta jest pracochłonna i nie jest powszechnie praktykowana. Ponadto dowody na jej skuteczność w porównaniu ze standardową opieką są niskiej jakości.</p>
<p>Smith 2019 (Australia)**</p>	<p>Opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwestie dotyczące eskalacji terapii: ważne jest, aby przy podejmowaniu decyzji upewnić się, czy niepowodzenie leczenia miejscowego jest spowodowane ciężkością choroby (brak skuteczności leczenia miejscowego), nieprawidłowym użyciem (dawka / aplikacja), nietolerancją lub brakiem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia rozpoczynając terapię systemową • Definicja nietolerancji na leczenie miejscowe: opinia pacjenta dotycząca pogorszenia się zmian chorobowych po 1-2 tygodniach leczenia z nowym leczeniem miejscowym lub jakichkolwiek trudności w zastosowaniu leku (ból, pieczenie lub inne nieprzyjemne uczucie, które może wystąpić wcześniej) • Definicja oporności na leczenie miejscowe: Opinia lekarza dotycząca sytuacji z niezmiennym lub pogorszonym wynikiem klinicznym po co najmniej 4 tygodniach odpowiednio dawkowanego i przeprowadzonego leczenia, przy braku ostrej reakcji niepożądaney • Wybór fototerapii: Należy rozważyć fototerapię (wąskopasmowe ultrafioletowe B [NB-UVB] lub ultrafioletowe A1 [UVA1]) przed zastosowaniem innej terapii ogólnoustrojowej, jeśli jest dostępna i praktyczna • Uwagi dotyczące przestrzegania zaleceń (<i>compliance</i>): fototerapia jest zwykle bezpieczna i dobrze tolerowana, ale zdarzenia niepożądane spowodowane wrażliwą skórą u pacjentów z AZS mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń • Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów: Ogólnoustrojowe kortykosteroidy są skuteczne, ale wiążą się z krótko- i długoterminowymi działaniami niepożądanymi; stosowanie powinno być ograniczone do pomostów, ratownictwa, przewidywania poważnego zdarzenia życiowego lub pacjentów hospitalizowanych z ciężką postacią AZS • Stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwdrobnoustrojowych: Ogólnoustrojowe środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być zarezerwowane do krótkotrwałego stosowania wyłącznie u pacjentów z AZS z nadkażeniem, z wyjątkiem pacjentów z hiper-IgE i immunosupresją • Stosowanie innych terapii ogólnoustrojowych: Biorąc pod uwagę dostępne obecnie dane i profile bezpieczeństwa terapii ogólnoustrojowych, które zostały zatwierdzone przez <i>Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)</i> stosowanie dupilumabu zalecane jest u dorosłych chorych w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie zapewnia kontroli choroby.
<p>JSA/JDA 2020 (Kato 2020) (Japonia)**</p>	<p>W ciężkiej nawracającej chorobie, poza kontynuacją nawilżania i pielęgnacji skóry, zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne miejscowe kortykosteroidy • Terapia skojarzona z cyklosporyną • Terapia skojarzona z terapią UV • Terapia skojarzona z terapią psychosomatyczną. <p>W terapii adjuwantowej możliwe jest zastosowanie doustnych leków antyhistaminowych, identyfikacja i unikanie czynników wyzwalających alergię, podejście psychosomatyczne.</p> <p>W przypadku komplikacji z powodu zakażeń bakteryjnych zalecane są doustne i/lub</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	miejscowe antybiotyki, zaś w przypadku infekcji wirusowych - doustne i/lub miejscowe leki przeciwwirusowe.
Ministry of Health Malaysia 2018 (Azizan 2020) (Malezja)	<p>W ciężkim AZS stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy (od umiarkowanych do bardzo silnych), • mokre okłady, • fototerapię, • terapie ogólnoustrojowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ doustne kortykosteroidy (krótkodziałające) ○ azatioprynę ○ cyklosporynę A, ○ metotreksat, ○ mykofenolan mofetylu
Konsensus ekspertów kanadyjskich (Lansang 2019) (Kanada)	<p>Dotyczy leczenia AZS u dzieci.</p> <p>Leczenie miejscowe, w tym kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny i inhibitory fosfodiesterazy 4 (ang. <i>phosphodiesterase 4</i>, PDE4), powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w AZS u dzieci. Wybór leku powinien opierać się na czynnikach związanych z pacjentem, chorobą i leczeniem.</p> <p>TCS i TCI mogą być stosowane zarówno w leczeniu podtrzymującym jak i do leczenia zaostrzeń.</p> <p>Można rozważyć leczenie fototerapią. Preferowanym wyborem jest terapia wąskopasmowa UVB.</p> <p>Terapia ogólnoustrojowa jest uzasadniona u pacjentów pediatrycznych z AZS, u których kontrola choroby jest niewystarczająca na podstawie objawów klinicznych lub wpływu na jakość życia, pomimo odpowiedniego leczenia miejscowego i/lub fototerapii.</p> <p>Terapie ogólnoustrojowe należy dobierać w oparciu o dostępne dowody dotyczące ich stosowania w populacji pediatrycznej. Należy wziąć pod uwagę czynniki związane z pacjentem, chorobą i leczeniem. Dupilumab jest obecnie jedyną terapią systemową zatwierdzoną do długotrwałego stosowania w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12-17 lat.</p> <p>Jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, pomimo obaw dotyczących bezpieczeństwa i ograniczonych dowodów na długoterminową skuteczność. Obecnie najczęściej stosuje się MTX i CsA.</p>
Korean Atopic Dermatitis Association (KADA 2021 i KADA 2015) (Korea Płd)	<p>Podstawowe leczenie AZS obejmuje odpowiednią kąpiel i pielęgnację skóry, unikanie czynników zaostrzających, właściwą edukację i wsparcie psychospołeczne oraz stosowanie kremów nawilżających. Regularne stosowanie kremu nawilżającego ma działanie oszczędzające sterydy i zmniejsza epizody nawrotów. Krótko- i długoterminowe stosowanie miejscowych kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny łagodzi objawy AZS. Mokre opatrunki można zastosować w celu szybkiego powrotu do zdrowia po ostrym zaostrzeniu. Miejscowe leki przeciwsłoneczne nie mogą być zalecane w leczeniu AZS.</p> <p>Nie zalecane jest długotrwałe leczenie steroidami ogólnoustrojowymi u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze względu na ryzyko działań niepożądanych.</p> <p>Zalecane jest leczenie cyklosporyną lub dupilumabem oraz selektywne leczenie metotreksatem lub azatiopryną u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS.</p> <p>Sugerowane jest leczenie lekami przeciwhistaminowymi jako opcja złagodzenia klinicznych objawów AZS.</p> <p>Zalecane jest selektywne leczenie wąskopasmowym promieniowaniem ultrafioletowym B pacjentom z przewlekłą postacią AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Nie zalecane jest leczenie doustnymi antybiotykami pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, ale bez objawów infekcji.</p> <p>Nie osiągnięto konsensusu co do zaleceń dotyczących leczenia immunoterapią swoistą dla alergenów, probiotykami, olejem z wiesiołka, witaminą D u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS. Nie przedstawiono również zaleceń dla mykofenolanu mofetylu ze względu na niski poziom dowodów.</p>

* połączone wytyczne *Dermatological Society of Thailand; the Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand; the Pediatric Dermatological Society of Thailand*; ** Źródło: Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”. Nr: OT.4331.11.2020. Data ukończenia: 23.07.2020 r. Analiza weryfikacyjna https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%202020.07.24_bip.pdf [dostęp: 20.09.2021 r.]. JSA - *Japanese Society of Allergology*, JDA - *Japanese Dermatology Association*, TDA - *Taiwanese Dermatological Association*.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Dupixent® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

Treść proponowanego programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 7.1.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową można uznać za tożsamą z populacją dzieci w wieku 6-11 lat, u których ta technologia może zostać zastosowana zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu pod kątem chorobowości AZS w Polsce, odnaleziono szereg badań, z których większość stanowiły badania przeprowadzone na małą skalę w wybranych miastach/regionach (patrz rozdz. 2.1.4). Opublikowane dane NFZ dotyczące rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry w Polsce (publikacja Raciborski 2019) wydają się niedoszacowane w stosunku do wyników innych badań, zarówno polskich, jak i zagranicznych, na co wskazują sami autorzy publikacji. Ponadto w dostępnych publikacjach nie zidentyfikowano częstości występowania poszczególnych stopni ciężkości choroby.

Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie rozpowszechnienia choroby raportowanego w badaniu ECAP (5,3% u dzieci w wieku 6-7 lat, Sybilski 2015). Założono, iż częstość występowania atopowego zapalenia skóry dla grupy wiekowej 6 - 7 lat będzie odpowiadała częstości dla pacjentów w wieku 6 - 11 lat.

Biorąc pod uwagę dane GUS dotyczące liczby osób w wieku 6 - 11 lat w Polsce (2 411 225 osób, GUS) oraz przyjmując powyższe rozpowszechnienie, całkowitą liczbę chorych w tej grupie wiekowej z atopowym zapaleniem skóry o dowolnym nasileniu można określić na około 127 795.

[REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz populacji pacjentów leczonych dupilumabem w ramach proponowanego programu lekowego w kolejnych latach w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie: [REDACTED]. Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dupilumabu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Dupixent® (DUPI ChPL).

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml). Nr GTIN 05909991341435 Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml). Kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów Kod ATC: D11AH05
Substancja czynna	Dupilumab
Wskazanie rejestracyjne	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież 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. Dzieci w wieku 6-11 lat Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u> 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis)</u> Dupilumab jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat.

Dawkowanie	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Młodzież</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży poniżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży powyżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Dzieci w wieku 6-11 lat</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w tabeli poniżej:</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Kolejne dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg - 60 kg</td> <td>300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia</td> <td>300 mg co 4 tygodnie*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 kg</td> <td>600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)</td> <td>300 mg co dwa tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza.</p> <p>Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego (MKS) lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.</p> <p><u>Astma</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych. • Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciu podskórnym. <p>Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo.</p>	Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki	15 kg - 60 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia	≥ 60 kg	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki							
15 kg - 60 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia							
≥ 60 kg	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg co dwa tygodnie							

	<p>Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.</p> <p><u>Pominięta dawka</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</u></p> <p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Masa ciała</u></p> <p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP.</p> <p>W przypadku pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, zalecane dawkowanie to 200 mg co dwa tygodnie (<60 kg) lub 300 mg co dwa tygodnie (≥60kg).</p> <p>W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry, zalecane dawkowanie to 300 mg Q4W z możliwością zwiększenia do 200 mg Q2W (15 kg do <60 kg) oraz 300 mg Q2W (≥60 kg).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>CRSwNP zwykle nie występuje u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18lat. Dane nie są dostępne.</p>
Droga podania	<p>Podanie podskórne.</p> <p>Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji.</p> <p>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.</p> <p>Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach dupilumabu po 300 mg wykonywanych kolejno w dwóch różnych miejscach.</p> <p>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.</p>

	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-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież 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. Dzieci w wieku 6-11 lat Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u> 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i>)</u> Dupilumab jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p>
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.
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.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Kompetencje personelu	Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- argininy chlorowodorek;
- histydyna;
- polisorbat 80;
- sodu octan trójwodny;
- kwas octowy lodowaty;
- sacharoza;
- woda do wstrzykiwań.

3.1.3 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.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na wnioskowane wskazanie nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych raportowanych dla wskazań innych niż atopowe zapalenie skóry.²

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

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

W badaniach dotyczących osób dorosłych, u których stosowano produkt 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 miejscowo kortykosteroidami (MKS) 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 podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

² Opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę sprzed aktualizacji 26.10.2021 [ponieważ po aktualizacji działania niepożądane przedstawione są dla połączonych wskazań AZS, astmy i CRSwNP] i uzupełniono o nowe informacje dotyczące AZS z charakterystyki po aktualizacji 26.10.2021).

Tab. 15. Tabela zestawienia działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).

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 Nieznana	Choroba posurowicza**/reakcje podobne do choroby posurowiczej** Reakcja anafilaktyczna*.,**, Obrzęk naczynioruchowy*.,#
Zaburzenia układu nerwowego	Często ^	Ból głowy
Zaburzenia oka	Często Niezbędnie często	Alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek Zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana###	Ból stawów*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często###	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

* Z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; ** rzadko zgodnie ze zaktualizowaną 26.10.2021 r. ChPL dla połączonych wskazań AZS, astmy i CRSwNP; # niezbyt często zgodnie ze zaktualizowaną 26.10.2021 r. ChPL dla połączonych wskazań AZS, astmy i CRSwNP; ### często zgodnie ze zaktualizowaną 26.10.2021 r. ChPL dla połączonych wskazań AZS, astmy i CRSwNP; ^ nie wymieniono w zaktualizowanej 26.10.2021 r. ChPL dla połączonych wskazań AZS, astmy i CRSwNP.

Młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 12 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci i młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 6 do 11 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AD-1652). Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry. Długotrwały profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

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 w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry.

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. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji.

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u <2% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u < 0,5% pacjentów otrzymujących placebo.³

Zakażenia

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, 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 z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji.

³ Nie podano, którego wskazania dotyczy.

Immunogenność

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

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

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwleukowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab w dawce 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W przez 16 tygodni. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 3 lat.

U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

Niezależnie od grupy wiekowej, około 2 do 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące. U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowicznej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA.⁴

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniach klinicznych u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry i astmą był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526 i AD-1652. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i

⁴ Nie podano, którego wskazania dotyczy.

młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

W wielośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 347 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 148 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce (od listopada 2021 r.) dupilumab refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” jedynie u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabele poniżej oraz aneks (rozdz. 7.1).

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 6 do 11 lat; 2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI ≥ 21) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego <p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii dupilumabem; • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dupilumabem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p>
Określenie czasu leczenia dupilumabem	<p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami określonymi w punkcie poniżej (tj. „Kryteria wyłączenia z programu”).</p> <p>Ponowne włączenie do programu</p> <p>Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania dupilumabu i zastosowano go zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia dupilumabem rozumianej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI) oraz brak kwalifikacji do zwiększenia dawki; 2) w przypadku chorych, u których zwiększono dawkę, brak odpowiedzi ocenianej po maksymalnie 52 tyg. leczenia dupilumabem rozumianej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem <i>Eczema Area and Severity Index score</i> (EASI); 3) nadwrażliwość na dupilumab, 4) spełnienie któregoś z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania wykonywane przy	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badania biochemiczne:

kwalifikacji do leczenia	<ul style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT, <ul style="list-style-type: none"> 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu, 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	<p>Badania po 8 tygodniach (+/- 7 dni), po 16 tygodniach (+/- 7 dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 7 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu, 2) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI. <p>Badania nie rzadziej niż co 6 miesięcy (+/- 7 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT.
Monitorowanie programu	<ul style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Inne	-

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce (od listopada 2021 r.) dupilumab refundowany jest (jedynie 2 ampułkostrzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” jedynie u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach istniejącej grupy limitowej.

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).

W związku z powyższym, dupilumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

3.2.3 Wnioskowana cena

[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]

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dupilumab nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu. Agencja oceniała natomiast dupilumab w zbliżonych wskazaniach refundacyjnych dotyczących finansowania leku w ramach programu lekowego, tj. w leczeniu ciężkiego AZS u dorosłych (Zlecenie nr 59/2020) oraz w leczeniu AZS od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat (Zlecenie nr 85/2021) oraz w ramach ratunkowego dostępu do leków (Zlecenie nr 171/2020) – patrz Tab. 20.

Zarówno Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 47/2020) jak i Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 47/2020) pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie objęcia refundacją dupilumabu w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych. Biorąc pod uwagę tę decyzję Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020) i Prezes (Opinia nr 91/2020 AOTMiT) wydali również pozytywne opinie w odniesieniu do dupilumabu stosowanego w ramach RDTL u chorego leczonego dotychczas: miejscowymi glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym (cyklosporyna A, metotreskat, doustne glikokortykosteroidy – Encorton, Metypred). Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 99/2021) jak i Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 99/2021) pozytywnie wypowiedzieli się także odnośnie objęcia refundacją dupilumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Obecnie w Polsce (od listopada 2021 r.) dupilumab refundowany jest (jedynie 2 ampułkostrzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” (Obwieszczenie MZ).

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w atopowym zapaleniu skóry w populacji dzieci w wieku 6-11 lat przedstawiono w Tab. 21. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 31.12.2021 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową Get Medi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce Google – <https://www.google.pl/>.

Należy zaznaczyć, że technologie oceniane dotychczas we wskazaniu atopowego zapalenia skóry przez AOTMiT są technologiami starszymi, które w większości przypadków nie są

dedykowane i/lub zarejestrowane we wskazaniu leczenia atopowego zapalenia skóry. Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, a wprowadzenie jej finansowania zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące dupilumabu w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 r.; Rekomendacja nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435, • Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa (...) za niewystarczającą. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie Problem decyzyjny Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13, które mają zasadniczy wpływ na przebieg choroby. Dowody naukowe Pochodzą z badania wysokiej jakości LIBERTY AD ADOL, w którym dupilumab porównano do placebo, co nie w pełni odpowiada zaproponowanemu programowi, w którym leczenie dupilumabem (...), w tym miejscowych glikokortykosteroidów. Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzona w populacji ITT, wykazała istotnie statystycznie większą szansę poprawy</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie (...) postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod ww. warunkiem.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD ADOL oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W najbardziej zbliżonej do analizowanej populacji, tj. młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, , leczenie dupilumabem wykazuje (...)</p> <p>Pod uwagę wzięto również, że według wytycznych postępowania medycznego dupilumab stanowi opcję zalecaną w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Jednocześnie, zgodnie z praktyką kliniczną, alternatywą dla wnioskowanej technologii jest najlepsze leczenie wspomagające, obejmujące stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych oraz emolientów. Można zatem stwierdzić, że w populacji chorych, określonych kryteriami wnioskowanego programu lekowego, tj. u których terapie ogólnoustrojowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że zgodnie z oszacowaniami i analizy ekonomicznej, (...).</p> <p>Uwzględniono ponadto, że analizowany lek był przedmiotem oceny w Agencji w zakresie leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności jego finansowania. Powyższe oznacza, że aktualnie wnioskowana populacja różni się nie tylko kryterium</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>nasilenia choroby w skalach EASI-50, 75, i 90 oraz znamiennej poprawę jakości życia.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>(...)</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność w niezaspokojonej potrzebie medycznej. • Rekomendacje większości wytycznych. 	<p>wieku chorych objętych leczeniem, ale także postacią choroby, tj. bieżący wniosek uwzględnia również umiarkowaną postać atopowego zapalenia skóry, której to postaci nie uwzględniono we wniosku dla populacji osób dorosłych. W kontekście różnic w opisach ocenianych programów lekowych, istotną kwestią jest rozstrzygnięcie w jaki sposób te różnice we wskazaniach miałyby być zniwelowane (ewentualna luka we wskazaniach skutkuje brakiem możliwości kontynuacji leczenia tych chorych z umiarkowaną postacią choroby, którzy wymagają kontynuacji leczenia pomimo osiągnięcia wieku wykluczającego z programu). Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne wydaje się (...).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.; Opinia nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka á 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.].</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. Zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów. Najczęściej występującymi objawami są: świąd, rogowacenie i lichenifikacja. W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL.</p> <p>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.</p> <p>Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych</p>

	<p>pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia)</p> <p>Dotychczasowe leczenie wnioskowanego pacjenta: miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy (Encorton, Metypred) okazały się mało skuteczne.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>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 związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Zgodnie z ChPL Dupixent, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: 26 455,03 (brutto). Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadność</p>	<p>grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych.</p> <p>Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>
--	--	---

	<p>finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent we wskazaniu ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) w ramach programu lekowego (numer zlecenia w BIP Agencji: 59/2020). We wniosku otrzymanym z MZ dla tej technologii wskazano (...).</p> <p>Ze względu na możliwe zróżnicowane zużycie preparatu, wynikające z nieznanej powierzchni skóry zajętej przez stan chorobowy w obliczeniach uwzględniono 3 różne warianty. Koszt 3 miesięcznej terapii Takrolimusem wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy założeniu zużycia 12 opakowań po 30 g (1 tubka w tyg.) - 1 679,64 PLN brutto; • przy założeniu zużycia 24 opakowań po 30 g (2 tubki w tyg.) - 3 359,28 PLN brutto; • przy założeniu zużycia 48 opakowań po 30 g (4 tubki w tyg.) - 6 718,56 PLN brutto. <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>W oparciu o oszacowania przedstawione w AWA nr: OT.4331.11.2020: „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: »Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)«” można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. (...) osób. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u (...) pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: (...) PLN brutto.</p> <p>W przypadku technologii alternatywnej (Takrolimus w postaci maści), w zależności od przyjętego zużycia, koszt leczenia (...) pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od 335 928 PLN do 1 343 712 PLN brutto.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną stanowią preparaty Takrolimusu w postaci</p>	
--	---	--

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>maści, jednak skuteczność jest mniejsza niż substancji już stosowanych u pacjenta.</p> <p>Uwaga Rady</p> <p>Rada sugeruje jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane przypadku RDTL.</p>	
<p>Stanowisko Rady</p> <p>Przejrystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.; Rekomendacja nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrystości uważa (...).</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze, bardzo obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. Leczeniem pierwszego rzutu są leki przeciwzapalne (kortykosteroidy) i leki immunosupresyjne (cyklosporyna C).</p> <p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, stosowanym w drugiej lub trzeciej linii leczenia, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego: Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek.</p> <p>Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wywierając silne swoiste dla atopowego zapalenia skóry działanie przeciwzapalne.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Pochodzą z badania CAFE oraz badania CHRONOS. (...)</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Leczenie w scenariuszu istniejącym jest często nieskuteczne, lecz również bardzo drogie. (...)</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło.</p> <p>Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena. W opinii Rady, lek powinien być refundowany, pod warunkiem (...).</p>	<p>wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja (...). Analiza wpływu na budżet wykazała (...). płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dupilumabu. Z tego względu konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej progu efektywności kosztowej ocenianego leku.</p>

(...) oznacza dane zaczerpnięte.

Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 258/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji preparatów loratadyny we</p>	-

	<p>wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry, • alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia, • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 2 roku życia. <p>Loratadyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną. Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p> <p>O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym</p>	
--	---	--

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.</p> <p>Na przeciwwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowanie przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.</p> <p>Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 257/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa -u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego -u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji Lewocetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Lewocetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną. Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wtyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych</p>	-

	<p>(LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p> <p>O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.</p> <p>Na przeciwwzpalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowanie przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.</p> <p>Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków</p>	
--	--	--

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną</p>	-

	<p>cetirizinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji cetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Cetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną. Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p>	
--	---	--

	<p>O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leki te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczynić się do zmniejszenia uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.</p> <p>Na przeciwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowanie przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.</p> <p>Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	
--	--	--

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.	
<p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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 niższej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>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. Należy przy tym mieć na uwadze, że cena ta nie zawiera marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych, co w rzeczywistych warunkach wpłynie na wyższą cenę leku.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>W ramach analizy wpływu na budżet 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.</p>
<p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441, we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w 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.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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: w tym łuszczyca, atopowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry. Dermatolodzy używają go chętnie w leczeniu wszelkich stanów zapalnych przebiegających ze świądem. Zastosowany na skórę raz dziennie wykazuje działanie antymitotyczne, przeciwświądowe, przeciwzapalne oraz zwiężające naczynia krwionośne. Lek należy do preparatów o dużym profilu bezpieczeństwa i przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podobnych leków</p>	<p>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 oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>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 droższej skuteczniejszej w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i 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.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i może stanowić dodatkową opcje terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami zapalnymi skóry. Należy podkreślić, że Momecutan jest lekiem działającym</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>produkowanych przez inne firmy, 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 klucia 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.</p> <p>Podsumowując: lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczyca i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Dwa badania kliniczne (niskiej jakości) wskazały na jego wyższą skuteczność w porównaniu do wybranego komparatora tj. flutykazonu, który stosowany jest dwa razy dziennie. Należy podkreślić, że tego typu leki w chorobach skóry są ordynowane u pacjentów bardzo często i ocenia się, że 25% osób korzystających z pomocy dermatologa wychodzi z receptą na jeden z takich leków. 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.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	<p>objawowo, nie zaś wpływającym na przebieg choroby podstawowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>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</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	-
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna, atopowe zapalenie skóry, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej 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. Również zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>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.</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność.</p> <p>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 przetyku / żołądka i jelit).</p> <p>Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.</p>	<p>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</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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) oraz 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.</p>	

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci (6 - 11 lat). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 31.12.2021 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Francja (Prescrire International) - <https://prescrire.org/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego i u których istniejące terapie systemowe są niewskazane.
NCPE 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.
HAS 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (jako druga linia leczenia po niepowodzeniu terapii miejscowymi kortykosteroidami).
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Wskazuje na dodatkową niewymierną korzyść dupilumabu w ocenianej populacji.
IQWiG 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Wskazuje na dodatkową niewymierną korzyść dupilumabu w ocenianej populacji, do decyzji G-BA.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2021	Leczenie pacjentów w wieku 6 lat i starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy takie terapie są niewskazane. Dupixent można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich.	W trakcie przygotowywania.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce (od listopada 2021 r.) dupilumab refundowany jest (jedynie 2 ampułkostrzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u dorosłych chorych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ), w Polsce w atopowym zapaleniu skóry we wnioskowanej populacji chorych refundowane są:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę;
- glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (krótkotrwałe leczenie zaostrzeń);
- leki przeciwhistaminowe;

Należy podkreślić, iż żaden z leków refundowanych w AZS nie jest refundowany wyłącznie w tym wskazaniu - nie jest możliwe precyzyjne określenie ilości wydanych opakowań ani kwoty refundacji związanej specyficznie z atopowym zapaleniem skóry.

Kortykosteroidy do stosowania na skórę i stosowania ogólnego refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry lub, bardziej ogólnie, w chorobach dermatologicznych wrażliwych na leczenie glikokortykosteroidów (część preparatów; poziom odpłatności: 50% lub ryczałt).

Leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, dichlorowodorek lewocetyryzyny i loratadyna) są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestacyjnych (poziom odpłatności 30%):

- cetyryzyna i lewocetyryzyna: 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.
- loratadyna: 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.

Antybiotyki i leki przeciwwirusowe stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych i wirusowych są refundowane w Polsce.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry, uwzględniając dokładne wskazanie dotyczące stosowania w AZS, grupę limitową oraz odpłatność chorego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ).

Tab. 23. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
hydrokortyzon	atopowe zapalenie skóry	55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	50%
klobetazol, flutikazon, mometazon	<ul style="list-style-type: none"> klobetazol: trudne w leczeniu choroby skóry, których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne mometazon: atopowe zapalenie skóry. 	56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	50%
betametazon	atopowe zapalenie skóry (wyprysk pieniążkowy)	81.1 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	50%
deksametazon	początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła	81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	ryczałt
metylprednizolon	atopowe zapalenie skóry, w przypadku, kiedy tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne	82.2 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednizolon	50% ryczałt
prednizolon	atopowe zapalenie skóry, ciężkie choroby skóry	82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizolon	ryczałt
prednizon	atopowe zapalenie skóry	82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
		glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	
triamcynolon	atopowe zapalenie skóry, oporne na inne metody leczenia	82.6 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	30%
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> cetyryzyna i dichlorowoderek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry; loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia. 	207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30%
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> cetyryzyna i dichlorowoderek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry; loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia. 	207.2 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	30%

Poziom finansowania poszczególnych preparatów refundowanych w Polsce we wskazaniu atopowego zapalenia skóry przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 7.2).

Fototerapia refundowana jest w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (25/2020/DSOZ).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „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).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną (Rozporządzenie MZ 2012). Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję) (AOTMiT 2016).

Zgodnie z zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenia atopowego zapalenia skóry (patrz rozdz. 2.1.7), standardowe postępowanie w tej chorobie stanowi zastosowanie emolientów, mokrych opatrunków, odpowiedniej diety oraz unikania czynników ryzyka. W przypadku gdy postępowanie takie nie przyniesie odpowiednich rezultatów, rekomendowane jest zastosowanie kortykosteroidów do stosowania miejscowego oraz inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile działania. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi. W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe. Fototerapia wąskozakresowym UVB wymieniana jest jako opcja leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i dorosłych, natomiast UVA i PUVA jedynie u dorosłych. Wytyczne zwracają jednakże uwagę na ograniczoną dostępność tej metody leczenia dla pacjentów. Ze względu na wyzwania praktyczne, obawy teoretyczne i ograniczone dane dotyczące stosowania fototerapii u dzieci z AZS, fototerapia zwykle nie jest rozważana u dzieci przed okresem dojrzewania, chociaż nie jest przeciwwskazana. II linię leczenia, zalecaną w przypadku niepowodzenia terapii miejscowej stanowi terapia ogólnoustrojowa. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (DUPI ChPL), dupilumab zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci (6-11 lat), którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, a więc, zgodnie z powszechną praktyką kliniczną, dupilumab może być zastosowany jedynie w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazania do leczenia miejscowego (co potwierdzają zapisy wytycznych europejskich *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; EAACI 2020). W związku z tym, **w praktyce klinicznej, dupilumab nie zastąpi kortykosteroidów do stosowania na skórę.**

Refundowane w Polsce we wskazaniu leczenia atopowego zapalenia skóry **leki przeciwhistaminowe**, zgodnie z zaleceniami (Nowicki 2019b, AAD 2014), można zastosować w leczeniu świądu, jeśli standardowe leczenie mGKS i emolientami nie jest wystarczające, nie ma jednak dowodów aby stosować to leczenie, w związku z czym **nie można uznać tych leków jako rutynowej terapii, która mogłaby być zastąpiona przez dupilumab w praktyce klinicznej, a tym samym leków tych nie można uznać za efektywny komparator dla dupilumabu w omawianym wskazaniu.** Dodatkowo w zaleceniach leki przeciwhistaminowe zajmują inne miejsce w schemacie leczenia AZS i mogą być rozpatrywane co najwyżej jako element najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC).

Wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 2.1.7) zalecają **cyklosporynę A** jako terapię systemową pierwszego wyboru, jednak zwracają uwagę, że leczenie to jest zarejestrowane u dorosłych pacjentów (Nowicki 2019b). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii i alergologii nie stanowi ona komparatora dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci w wieku 6-11 lat (patrz opis badania ankietowego w Analizie wpływu na budżet). Ankietowani podkreślili również, że cyklosporyna charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa u chorych oraz nie powinna być stosowana w leczeniu długoterminowym. Wytyczne wymieniają również metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu, które mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, lecz zwracają uwagę na liczne działania niepożądane tych terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2020). Wytyczne dedykowane populacji pediatrycznej podkreślają, że najpierw powinny być stosowane opcje zarejestrowane w danej populacji, dopiero jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (Lansang 2019).

Terapie ogólne wymieniane w wytycznych klinicznych (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) nie są ani zarejestrowane ani refundowane w leczeniu AZS we wnioskowanej populacji dzieci w wieku 6-11 lat, w związku z tym nie mogą być uznane jako efektywne komparatory.

Zgodnie ze stanowiskiem polskich (Nowicki 2019b) oraz europejskich (Wollenberg 2018b) ekspertów, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu AZS **glikokorykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym nie są rekomendowane do stosowania u chorych w analizowanej grupie wiekowej.** Leki te stosowane są jedynie w krótkotrwałym (do 1 tygodnia) leczeniu zaostrzeń choroby w wyjątkowych przypadkach AZS i wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, **w związku z tym nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu.** Podobnie jak leki przeciwhistaminowe, glikokorykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym mogą być rozpatrywane co najwyżej jako element najlepszej terapii wspomagającej (BSC).

Fototerapia, jak opisano powyżej wymieniana jest w wytycznych klinicznych jako opcja leczenia w umiarkowanym AZS, którą można kontynuować w kolejnych etapach leczenia tj. ciężkiego AZS (Nowicki 2019a). W związku z tym, **fototerapia, nie będzie zastępowana przez dupilumab w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu.**

Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat, uznano, że **odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).** Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dupilumab w tej grupie chorych stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie **formalnego komparatora tj. placebo** i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej. Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako stosowanie emolientów oraz innych preparatów miejscowych stosowanych w przypadku zaostrzeń choroby. Należy pamiętać, że leki refundowane w tym wskazaniu stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.

4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC

W ramach charakterystyki komparatorów przedstawiono charakterystykę przykładowego leku stosowanego w ramach leczenia standardowego, tj. kortykosteroidu do stosowania miejscowego - hydrokortyzonu (jedyniej substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania) oraz miejscowego inhibitora kalcyneuryny tj. takrolimusu (substancji nie refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry, ale zalecanej przez wytyczne kliniczne; patrz rozdz. 2.1.7). Przedstawiono również charakterystykę kortykosteroidu do stosowania na skórę o dużej sile działania - klobetazolu, tj. substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania. Wybór klobetazolu spośród substancji czynnych refundowanych w ramach wspomnianej grupy limitowej podyktowany był największym udziałem w rynku tej substancji czynnej. Dodatkowo w aneksie opisano przykładowy lek histaminowy jako że leki histaminowe mogą również wchodzić w skład BSC (patrz rozdz. 7.3), chociaż powinno unikać się ich stosowania u dzieci (Damiani 2020; patrz rozdz. 2.1.7). Należy pamiętać, że leki te stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.

4.2.1 Hydrokortyzon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące hydrokortyzonu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Hydrocortisonum AFP® (preparatu o największym udziale w

rynku; Komunikaty DGL; ChPL Hydrocortisonum) dostępnej na stronie <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>.

Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Hydrocortisonum AFP® (0,01 g/g, 15 g), 05909990950317, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne, jednoskładnikowe, o słabym działaniu kod ATC: D07AA02
Substancja czynna	Hydrokortyzon
Wskazanie	Atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	Nakładać niewielką ilość kremu na miejsce zmienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę. Na skórę twarzy nie stosować dłużej niż przez 3 dni.
Droga podania	Podanie miejscowe na skórę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Octan hydrokortyzonu jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne.

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny hydrokortyzonu.

Tab. 25. Status rejestracyjny hydrokortyzonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 14 sierpnia 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2012.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Hydrokortyzon stosuje się miejscowo w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry; • liszaj rumieniowaty; • rumień wielopostaciowy; • liszaj płaski o nasilonym świądzie; • łojotokowe zapalenie skóry; • różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciaty; • łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona; • świerzbączka; • kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu:

- w nadwrażliwości na hydrokortyzonu octan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:
 - alkohol cetylowy;
 - alkohol stearylowy;
 - glikol propylenowy;
 - metylu parahydroksybenzoesan;
 - propylu parahydroksybenzoesan;
 - makroglu eter cetostearylowy;
 - parafina ciekła;
 - sorbitanu stearynian;
 - wazelina biała;
 - woda oczyszczona;
- w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych;
- w trądziku zwykłym;
- w trądziku różowatym;
- w atrofii (zaniku) skóry;
- w nowotworach i stanach przednowotworowych skóry;
- w dermatitis perioralis;
- na zmiany gruźlicze skóry;
- na otwarte rany i uszkodzoną skórę;
- we współistniejącej grzybicy układowej.

4.2.1.3 Przedawkowanie

Długotrwałe lub nieprawidłowe miejscowe stosowanie produktu leczniczego lub stosowanie go na duże powierzchnie skóry, może doprowadzić do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, hamowanie wzrostu i rozwoju u dzieci. Mogą wystąpić objawy przedawkowania w postaci m.in. hiperglikemii, cukromoczu i zespołu Cushinga.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania wynikającego z długotrwałego stosowania miejscowego, należy zastosować postępowanie objawowe i przerwać stosowanie produktu.

4.2.1.4 Działania niepożądane

W razie długotrwałego stosowania produktu (przez okres dłuższy niż 14 dni), mogą wystąpić działania niepożądane.

Poniżej wymieniono możliwe działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zanikowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, alergia kontaktowa, zapalenie okołooczne (dermatitis periorbicularis), nadmierne owłosienie, opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń, wybroczyny, rozstępy, plamica posteroïdowa (przebarwienia i odbarwienia skóry), trądzik posteroïdowy, dermatitis perioralis, pieczenie, zaczerwienienie, nadmierna suchość;

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: nadkażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, wtórne zakażenia;

Zaburzenia naczyniowe: powierzchowne rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny;

Zaburzenia oka: jaskra lub zaćma.

Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych octanu hydrokortyzonu charakterystycznych dla glikokortykosteroidów. Występują one przede wszystkim w przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego, stosowania go na dużą powierzchnię skóry, pod opatrunkiem okluzyjnym lub w przypadku stosowania u dzieci.

Ogólnoustrojowe objawy niepożądane octanu hydrokortyzonu charakterystyczne dla kortykosteroidów, to m.in. zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, hamowanie wzrostu i rozwoju u dzieci, hiperglikemia, cukromocz.

4.2.2 Takrolimus

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące takrolimusu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Protopic® (ChPL Protopic) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) - <https://www.ema.europa.eu/en>.

Tab. 26. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Protopic® 0,03% maść: 1 tuba 10 g, 05909990007271, Rp, 1 tuba 30 g, 05909990004973, Rp, 1 tuba 60 g, 05909990004980, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne kod ATC: D11AH01
Substancja czynna	Takrolimus
Wskazanie	Atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	<u>Leczenie fazy ostrej</u> Maść może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale. Leczenie maścią należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej).

	<p>W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od stosowania takrolimusu 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść.</p> <p>Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i></p> <p>U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian.</p> <p>Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i></p> <p>Pacjenci dorośli powinni stosować 0,1% maść. Maść, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.</p> <p>Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i></p> <p>U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść. Maść, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między</p>
--	--

	<p>nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby.</p> <p>Maści nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.</p>
Droga podania	<p>Cienką warstwę maści należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane.</p> <p>Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-α i IFN-γ.</p> <p>In vitro, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofoili i eozynofili.</p> <p>U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.</p> <p>U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.</p>

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny takrolimusu.

Tab. 27. Status rejestracyjny takrolimusu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 lutego 2002</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Takrolimus 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.</p> <p><u>Leczenie fazy ostrej</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i></p> <p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.</p> <p><i>Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)</i></p>

	<p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstotliwością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne)</p>
Status leku sierocego	Nie
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.

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne. W przypadku poknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

4.2.2.4 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trą-dziku lub zakażenia wirusem Herpes.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 28. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic).

Klasyfikacja układów i narządów	często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100, < 1/10$	Niezbysto $\geq 1/1000, < 1/100$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex, zakażenie wywołane wirusami Herpes, wysiew ospopodobny Kaposiego*		zakażenie oka wirusem opryszczki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)		
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	trądzik*	trądzik różowaty*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania	ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania		obrzęk w miejscu podania*
Badania				zwiększone stężenie leku*

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów stosujących maść zawierającą takrolimus zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka skóry (np. chłoniak z limfocytów T) i wystąpienie innego rodzaju chłoniaków oraz raka skóry.

Leczenie podtrzymujące

W badaniu klinicznym oceniającym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej: liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci) i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dzieci i 6,3% u dorosłych).

Populacja dzieci i młodzieży

Częstość, rodzaj i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci są podobne do zgłaszanych u dorosłych.

4.2.3 Klobetazol

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące klobetazolu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Dermovate® (preparatu o największym udziale w rynku; Komunikaty DGL; ChPL Dermovate) dostępnej na stronie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>.

Tab. 29. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Dermovate® (0,5 mg/g, 25 g), 05909990004812, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu kod ATC: D07AD01
Substancja czynna	Propionian klobetazolu
Wskazanie	Atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	Propionian klobetazolu należy do grupy najsilniej działających kortykosteroidów stosowanych miejscowo (grupa IV) i jego długotrwałe stosowanie może powodować ciężkie działania niepożądane. Jeśli kontynuowanie leczenia kortykosteroidem stosowanym miejscowo jest klinicznie uzasadnione przez okres dłuższy niż 4 tygodnie, należy rozważyć zastosowanie słabiej działającego kortykosteroidu. Jeśli nastąpi zaostrzenie choroby, propionian klobetazolu można zastosować ponownie, ale przez krótki czas (patrz szczegóły poniżej). Klobetazol należy stosować raz lub dwa razy na dobę. Należy nakładać cienką warstwę maści, delikatnie wcierając, stosując najmniejszą ilość wystarczającą do pokrycia miejsc chorobowo zmienionych. Leczenie należy kontynuować do uzyskania poprawy, nie dłużej niż 4 tygodnie, a następnie zmniejszyć częstość stosowania lub zastosować inny produkt o słabszym działaniu. Przed zastosowaniem emolientu po nałożeniu maści należy odczekać aż produkt zostanie wchłonięty przez skórę.

	<p>Klobetazol można zastosować ponownie, przez krótki czas, w zaostrzeniach choroby.</p> <p>W chorobach opornych na leczenie, zwłaszcza przebiegających z hiperkeratozą, skuteczność produktu leczniczego może być zwiększona poprzez zastosowanie opatrunku okluzyjnego (np. z folii polietylenowej). Zazwyczaj zastosowanie opatrunku okluzyjnego tylko na noc przynosi wyraźną poprawę, która może być utrzymana przez stosowanie produktu leczniczego bez opatrunku okluzyjnego. Jeżeli w ciągu 2 do 4 tygodni nastąpi pogorszenie lub nie uzyska się poprawy stanu pacjenta, należy ponownie przeanalizować wskazania do stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 4 tygodnie. Jeśli wymagane jest dłuższe leczenie, należy zastosować produkt o słabszym działaniu.</p> <p>Nie należy stosować dawki większej niż 50 gramów maści na tydzień.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p>Podczas leczenia atopowego zapalenia skóry, po uzyskaniu poprawy należy stopniowo zaprzestać stosowania klobetazolu i zastosować emolient jako leczenie podtrzymujące. Gwałtowne przerwanie stosowania klobetazolu propionianu może doprowadzić do nawrotu choroby.</p> <p><u>Pacjenci, u których występują częste nawroty</u></p> <p>Po wyleczeniu ostrego epizodu choroby z zastosowaniem ciągłego miejscowego leczenia kortykosteroidem, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego z przerwami (dwa razy w tygodniu, raz na dobę, bez opatrunku okluzyjnego). Wykazano, że taki sposób postępowania może zmniejszyć częstość nawrotów.</p> <p>Produkt leczniczy należy stosować na wszystkie miejsca uprzednio zmienione chorobowo lub na miejsca, w których spodziewany jest nawrót zmian. Jednocześnie należy codziennie stosować emolienty. Regularnie należy oceniać stan pacjenta oraz korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Stosowanie klobetazolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przeciwwskazane.</p> <p>U dzieci istnieje większe ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów stosowanych miejscowo. Ponadto zazwyczaj wymagany jest krótszy czas leczenia i stosowanie kortykosteroidów o mniejszej sile działania niż u dorosłych.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia klobetazolem i stosować go w najmniejszej możliwej ilości zapewniającej korzyści lecznicze.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>W badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie u osób w podeszłym wieku w porównaniu do osób młodszych. Większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby lub nerek u osób w podeszłym wieku może powodować wolniejszą eliminację leku w przypadku wchłaniania ogólnoustrojowego. Dlatego też klobetazol należy stosować w najmniejszej możliwej ilości i przez jak najkrótszy czas umożliwiający osiągnięcie oczekiwanej korzyści klinicznej.</p>
--	--

	<p><u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby</u></p> <p>W przypadku wchłaniania ogólnoustrojowego (gdzie produkt stosowany jest na dużą powierzchnię przez długi czas) metabolizm i eliminacja mogą być spowolnione i w związku z tym zwiększa się ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej. Dlatego też produkt Dermovate należy stosować w najmniejszej możliwej ilości i przez jak najkrótszy czas umożliwiając osiągnięcie oczekiwanej korzyści klinicznej.</p>
Droga podania	Klobetazol w postaci maści jest przeznaczony w szczególności do stosowania na suche, liszajowate, łuszczące się zmiany skórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Miejscowo stosowane kortykosteroidy wykazują działanie przeciwzapalne przez wielokierunkowy wpływ hamujący na późne fazy reakcji alergicznych w tym: zmniejszają gęstość komórek tucznych, hamują chemotaksję i aktywację eozynofików, zmniejszają wytwarzanie cytokin przez limfocyty, monocyty, komórki tuczne i eozynofile oraz hamują proces metabolizmu kwasu arachidonowego.</p> <p>Miejscowo stosowane kortykosteroidy wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe oraz zwężające naczynia krwionośne.</p>

4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny klobetazolu.

Tab. 30. Status rejestracyjny klobetazolu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 14 września 1992 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 października 2013.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Klobetazolu propionian jest kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu, przeznaczonym do stosowania miejscowego. Produkt w postaci maści wskazany jest u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat do leczenia objawów stanu zapalnego i świądu w przebiegu chorób skóry reagujących na leczenie kortykosteroidami, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych), • liszaj płaski, • toczeń rumieniowaty krążkowy, • nawracający wyprysk, • trudne w leczeniu choroby skóry, których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nie stosować produktu leczniczego w postaci maści w następujących przypadkach:

- nieleczone infekcje skórne,
- trądzik różowaty,

- trądzik pospolity,
- zapalenie skóry w okolicy ust,
- świąd bez stanu zapalnego,
- świąd okolicy odbytu i narządów płciowych,
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Objawy

Klobetazolu propionian stosowany miejscowo może być wchłaniany w ilości wystarczającej do wystąpienia działania ogólnoustrojowego. Wystąpienie ostrego przedawkowania jest mało prawdopodobne, ale w przypadku przewlekłego, nadmiernego dawkowania, bądź nieprawidłowego użycia produktu leczniczego, mogą wystąpić objawy hiperkortyzolizmu.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania należy stopniowo odstawiać produkt leczniczy Dermovate® poprzez zmniejszanie częstości jego stosowania lub zastosować kortykosteroid o mniejszej sile działania, z uwagi na ryzyko wystąpienia niedoborów glikokortykosteroidów.

Dalsze postępowanie należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania. Częstość jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: zakażenia oportunistyczne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: miejscowa nadwrażliwość.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza: objawy zespołu Cushinga: (np. twarz księżycowata, otyłość centralna), opóźnienie zwiększenia masy ciała/opóźnienie wzrostu kostnego u dzieci, osteoporoza, jaskra, hiperglikemia/glikozuria, zaćma, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie masy ciała/otyłość, zmniejszenie stężenia endogenego kortyzolu, łysienie, łamliwość włosów.

Zaburzenia oka

Nieznana: nieostre widzenie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, miejscowe pieczenie/ból skóry

Niezbyt często: miejscowe zmiany zanikowe skóry, rozstępy, teleangiektazje,

Bardzo rzadko: ścieńczenie skóry, zmarszczki na skórze, przesuszenie skóry, przebarwienia, nadmierne owłosienie, zaostrzenie objawów choroby pierwotnej, kontaktowe alergiczne zapalenie skóry/zapalenie skóry, łuszczyca krostkowa, rumień, wysypka, pokrzywka, trądzik.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: podrażnienie skóry lub ból w miejscu podania.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), 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.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Nie zidentyfikowano wytycznych EMA dotyczących punktów końcowych ocenianych w badaniach substancji czynnych stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Jednakże, odnaleziono wytyczne EMA dotyczące badań klinicznych prowadzonych w innych wskazaniach dermatologicznych, tj. łuszczycy oraz stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób skóry (EMA Wytyczne). Wg tych wytycznych, skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu choroby skóry powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą objawów skórnych, mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. EMA podkreśla, że celem leczenia jest także poprawa jakości życia chorego (ang. *Quality of Life*, QoL), ponieważ choroby skóry wpływają znacząco na stan psychiczny pacjenta oraz jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku analizy bezpieczeństwa, EMA zwraca uwagę na występowanie miejscowych działań niepożądanych, takich jak atrofia czy wysuszenie skóry (EMA Wytyczne).

Wg przeglądu punktów końcowych stosowanych do oceny terapii chorób dermatologicznych przez FDA, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu oceniającym terapię atopowego zapalenia skóry powinien opierać się na wyniku skali IGA (*Investigator's Global Assessment*) na koniec okresu badania w porównaniu z jego początkiem. Istnieje wiele skali klinicznych, jednak nie osiągnięto konsensusu co do doboru ocenianych objawów klinicznych, które w pełni odzwierciedlałyby nasilenie choroby. Podobnie jak w przypadku wytycznych EMA, w przeglądzie zwrócono uwagę na ocenę poprawy jakości życia pacjentów chorych na AZS (Wei 2016).

Zgodnie z wytycznymi *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020) dotyczącymi dupilumabu w leczeniu AZS dupilumab zalecany jest u osób dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry w celu: zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedla **SCORAD**, **EASI**, **IGA**, **ograniczenia leków** ratunkowych i leczenia podstawowego oraz **poprawy jakości życia**. U chorych tych, w związku z tym, że nie ma zwalidowanych kryteriów określania odpowiedzi na dupilumab w AZS, zaleca się złożony

punkt końcowy łączący parametry kliniczne (nasilenie choroby i QoL) z biomarkerami związanymi z aktywnością i ciężkością choroby. Do rekomendowanych klinicznie punktów końcowych wg EAACI 2020 należą: 1) w ramach aktywności/nasilenia AZS: SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), EASI (*Eczema Area and Severity Index*) 50 i 75, VIGA (*validated Investigator's Global Assessment*), świąd (NRS, *Numerical Rating Scale*), stosowanie leków ratunkowych, POEM; 2) w ramach oceny jakości życia: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), GISS (*Global Individual Signs Score*) i HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz 3) zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla zapalenia spojówek. Zgodnie z wytycznymi EAACI 2020 dupilumab zalecany jest **u dzieci w wieku 6-11 lat** z atopowym zapaleniem skóry w celu: zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedlają **EASI i IGA** oraz **poprawy jakości życia**.⁵

Z kolei, zgodnie z najnowszymi wytycznymi polskimi leczenia AZS (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020, Nowicki 2020), leczenie dupilumabem należy przerwać, jeśli nie ma poprawy po 16 tygodniach stosowania, **rozumianej jako nieosiągnięcie co najmniej 50% redukcji w skali EASI** (dotyczy pacjentów od 12 roku życia u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują na leczenie miejscowe).

Zgodnie z wytycznymi NICE, stosowanie dupilumabu należy przerwać po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (**EASI 50**) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji **DLQI** od momentu rozpoczęcia leczenia (NICE 2018) (dotyczy dorosłych pacjentów).

W przeglądzie systematycznym Rehal 2011 analizowano, jakie punkty końcowe stosowano w badaniach klinicznych dla AZS w latach 1985-2010. Zidentyfikowano 382 randomizowane badania kliniczne, w których wykorzystywano 20 instrumentów oceniających nasilenie choroby oraz 14 instrumentów dotyczących jakości życia. Najczęściej wykorzystywanymi instrumentami w latach 1985-2010 były:

- ocena nasilenia choroby:
 - SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*);
 - EASI (*Eczema Area and Severity Index*);
 - IGA (*Investigator's Global Assessment*);
 - SASSAD (*Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis*);
- ocena jakości życia:
 - CDLQI (*Children's Dermatology LifeQuality Index*);
 - DFI (*Dermatitis Family Impact*);
 - DLQI (*Dermatology Life Quality Index*);
 - IDQOL (*Infant's Dermatology Life Quality Index*) (Rehal 2011).

Podobne wyniki otrzymano w ramach aktualizacji powyższego przeglądu w latach 2010-2015 - Hill 2016, gdzie zidentyfikowano 138 randomizowanych badań klinicznych. Najczęściej wykorzystywanymi instrumentami w latach 2010-2015 były:

⁵ Minimalnie istotne różnice (ang. minimal important difference, MID) określono jako: 8,7 punktów w SCORAD, 6,6 punktów w EASI, 4 punkty w POEM, 4 punkty w DLQI, 6 punktów w CDLQI, 3 punkty w NRS u dorosłych i 4 punkty w NRS u młodzieży, 8 punktów lub mniej w HADS niepokój (*Hospital Anxiety and Depression Scale of anxiety*, HAD-A) lub depresja (*Hospital Anxiety and Depression Scale of depression*, HADS-D).

- ocena nasilenie choroby:
 - SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*);
 - VAS (*Visual Analogue Scale*);
 - IGA (*Investigator's Global Assessment*);
 - EASI (*Eczema Area and Severity Index*);
- ocena jakości życia:
 - DLQI (*Dermatology Life Quality Index*);
 - CDLQI (*Children's Dermatology LifeQuality Index*);
 - IDQOL (*Infant's Dermatology Life Quality Index*);
 - DFI (*Dermatitis Family Impact*) (Hill 2016).

W ramach inicjatywy *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME) przeprowadzonej w Japonii preferowanym instrumentem dla oceny objawów zgłaszanych przez lekarza jest *Eczema Area and Severity Index* (EASI) a objawów zgłaszanych przez pacjenta - *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM). W drodze konsensusu uzgodniono, że jakość życia powinna być mierzona za pomocą *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) u dorosłych, *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) u dzieci oraz *Infant's Dermatology Quality of Life Index* (IDQoL) u niemowląt. W celu oceny długofalowej kontroli należy użyć narzędzia *Recap of Atopic Eczema* (RECAP) lub *Atopic Dermatitis Control Test* (ADCT) - skale te są nowe i mają ograniczoną liczbę danych do ich pełnego zwalidowania. Numeryczna skala oceny szczytowego swędzenia (NRS)-11 w ciągu ostatnich 24 godzin jest zalecana jako dodatkowe narzędzie oceny objawów w badaniach klinicznych z udziałem starszych dzieci i dorosłych (Thomas 2021).

Poniżej opisano najbardziej rozpowszechnione narzędzia służące do oceny pomiaru nasilenia atopowego zapalenia skóry oraz jego objawów, a także jakości życia pacjentów.

SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD

Skala SCORAD opracowana w 1993 r. jest najpowszechniej stosowaną metodą oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS. Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Skala ta służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej - od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany). Maksymalny wynik wyniósł 103, przy czym wyższe wyniki wskazywały większą ciężkość. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na:

- łagodne (< 25 punktów);
- umiarkowane (25-50 punktów);
- ciężkie (> 50 punktów).

Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD była raportowana na poziomie 8,7 punktowej różnicy.

Przeprowadzono wiele badań nad walidacją tej skali i uznano ją za wiarygodne narzędzie zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce klinicznej. SCORAD wykazuje

wysoką korelację z ogólną oceną nasilenia choroby oraz EASI. Cechuje się dobrą odtwarzalnością u dzieci i dorosłych z różnym stopniem nasilenia choroby, chociaż niektóre badania wykazały wysoką zmienność między poszczególnymi osobami w ocenie lichenizacji i rozległości zmian skórnych. Ponadto SCORAD wykazuje dobrą czułość na zmiany, jest łatwa w interpretacji, a jedynie niewielki odsetek badanych uzyskuje maksymalny lub minimalny wynik (Bożek 2016, Oranje 2011).

Eczema Area and Severity Index, EASI

Jest drugą co do częstości stosowania skalą oceniającą nasilenie atopowego zapalenia skóry. Została ona stworzona w 2001 roku i przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Jest zmodyfikowaną wersją wskaźnika PASI służącego do oceny nasilenia łuszczycy. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczasy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty.

Wskaźnik EASI cechuje się dobrą powtarzalnością i mniejszą niż w przypadku SCORAD odtwarzalnością - duża zmienność występuje zwłaszcza w przypadku oceny nacieku. Jest spójny wewnątrznie i czuły na klinicznie istotne zmiany. Zaletą tej skali jest również jej jednowymiarowość - uwzględnia tylko objawy kliniczne, które są oceniane w z góry określonych obszarach ciała, w przeciwieństwie do SCORAD, gdzie wybór miejsca należy do oceniającego. Uważa się, że skala EASI jest przydatna, bardziej niż SCORAD, do oceny skuteczności leczenia, zwłaszcza w badaniach klinicznych. Dotychczas główną wadą EASI był brak określonych wartości wyniku dla łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby. W 2015 roku zaproponowano po raz pierwszy następującą interpretację wyniku EASI:

- 0 - bez zmian,
- 0,1-1,0 - prawie bez zmian,
- 1,1-7,0 - łagodne nasilenie,
- 7,1-21,0 - umiarkowane nasilenie,
- 21,1-50,0 - duże nasilenie,
- 50,1-72,0 - bardzo duże nasilenie (Bożek 2016, Leshem 2015, Rullo 2008).

Investigator Global Assessment, IGA

Jest to ogólna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry. Najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowej.

Nierzadko IGA jest uznawana za złoty standard, z którym są porównywane nowo opracowane narzędzia. Jest skalą często stosowaną w badaniach klinicznych. Analiza 317 badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, wykazała, że w 32% z nich stosowano IGA jako wskaźnik oceny skuteczności leczenia.

Występuje jednak duża zmienność pomiędzy różnymi badaniami w stosowanych wersjach tej skali, jej interpretacji i nazewnictwie (Bożek 2016, Futamura 2016).

Patient-oriented Eczema Measure, POEM

Skala ta została opublikowana po raz pierwszy w 2004 roku. Jest narzędziem uwzględniającym tylko objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Odpowiedź na każde z pytań jest punktowana następująco: 0 (brak dni), 1 (1-2 dni), 2 (3-4 dni), 3 (5-6 dni), 4 (codziennie). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów. W 2013 roku zaproponowano interpretację wyniku POEM: 0-2 (brak zmian lub prawie brak zmian), 3-7 (łagodne nasilenie choroby), 8-16 (umiarkowane nasilenie choroby), 17-24 (duże nasilenie choroby), 25-28 (bardzo duże nasilenie choroby). Wskaźnik ten dobrze koreluje z ogólną oceną nasilenia choroby przez pacjenta oraz takimi skalami oceniającymi jakość życia, jak DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) i CDLQI (ang. Children's Dermatology Life Quality Index). Głównym ograniczeniem stosowania POEM jest to, że opiera się ona jedynie na subiektywnych objawach (Bożek 2016).

Numerical Rating Scale, NRS

NRS składa się z jednej domeny, która może przyjąć wynik od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorszy możliwy do wyobrażenia”). Pacjenci proszeni są o ocenę intensywności swędzenia za pomocą tej skali. Charakteryzuje się wysoką niezawodnością i aktualnością, a także jest popularnym wyborem dla wszystkich pacjentów ze względu na jej prosty format (NRS).

Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI

Kwestionariusz *Children's Dermatology Life Quality Index* służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia dzieci poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Narzędzie to jest najpopularniejszym narzędziem badającym jakość życia w populacji pediatrycznej. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie. Wskaźnik CDLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia. Wynik można interpretować w następujący sposób:

- 0-1 pkt. - brak wpływu na jakość życia;
- 2-6 pkt. - mały wpływ na jakość życia;
- 7-12 pkt. - umiarkowany wpływ na jakość życia;
- 13-18 pkt - duży wpływ na jakość życia;
- 19-30 pkt - wyjątkowo duży wpływ na jakość życia (Olsen 2016).

Podsumowanie

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono odpowiedź na leczenie, wyrażoną w postaci poprawy ocenianej zmiany mierzonej za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała, a także jakość życia. Do oceny zmian skórnych stosowane są zobiektywizowane skale m.in, SCORAD, EASI, które

pozwalają ocenić stan wyjściowy chorego w zakresie zarówno objawów podmiotowych jak i objawów przedmiotowych. Do oceny jakości życia wykorzystuje się specyficzne skale stosowane w chorobach dermatologicznych. Stąd pomimo przewlekłego charakteru choroby (brak możliwości oceny wpływu leczenia na przeżycie całkowite) istnieje szereg narzędzi umożliwiających wiarygodną ocenę skuteczności leczenia. Ponadto, zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wskazane w niniejszym rozdziale są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że te punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono m.in.:

- zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne 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.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dupilumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat kwalifikujących się do terapii ogólnej, z chorobą niedostatecznie kontrolowaną przez leczenie miejscowe.

5.2 Wielkość populacji w badaniach klinicznych

W opracowaniach dotyczących prawidłowego projektowania badań klinicznych podkreśla się wagę starannie określonej liczebności badanej populacji pacjentów. Właściwie dobrana wielkość populacji umożliwia racjonalne wykorzystanie zasobów takich jak przewidziany czas trwania badania, wysiłek pacjentów i zasoby pieniężne. Opis szacowania wielkości populacji, który uzasadnia liczbę włączonych do badania pacjentów powinien być jasno przedstawiony w protokole i zawierać takie elementy jak przyjęta moc testów statystycznych, poziom istotności statystycznej oraz wielkość minimalnego efektu terapeutycznego badanej interwencji. Autorzy publikacji dotyczących szacowania wielkości populacji zwracają uwagę na powiązanie wielkości populacji z oczekiwanym efektem terapeutycznym interwencji. Jeśli przewidywana wielkość efektu terapeutycznego danej interwencji jest mała to niezbędne jest przeprowadzenie badania na większej populacji. **Przy dużym efekcie terapeutycznym wyrażonym istotnością statystyczną ale również przewagą kliniczną interwencji (ocena ekspertów, wyniki badań pilotażowych, inne znane przesłanki) wystarczająca jest niewielka liczebność badanej populacji** (Kirby 2002,

Rohrig 2010, Jalian 2014). Należy też podkreślić, że precyzyjne szacowanie wielkości populacji docelowej podyktowane jest tym, aby próba badana nie była ani zbyt duża ani zbyt mała. Niedoszacowanie wielkości próby powoduje nieosiągnięcie celu badania (np. brak istotności statystycznej różnicy), natomiast przeszacowanie liczebności próby powoduje wzrost kosztów oraz niepotrzebne narażenie części pacjentów na udział w badaniu. Jeśli zatem w badaniu wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego to oznacza, że liczebność próby została prawidłowo oszacowana.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).


Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat.
Interwencja (I)	Dupilumab* w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparator (C)	Placebo*
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI; ○ SCORAD; ○ IGA; ○ POEM; ○ NRS; ○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* w dodaniu do BSC.

7 Aneks

7.1 Program lekowy: Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>4) badania biochemiczne:</p> <p>f) stężenie kreatyniny,</p> <p>g) stężenie mocznika,</p> <p>h) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>i) stężenie AlAT,</p> <p>j) stężenie AspAT,</p> <p>5) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu,</p> <p>6) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania po 8 tygodniach (+/- 7 dni), po 16 tygodniach (+/- 7 dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 7 dni):</p> <p>1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu,</p> <p>2) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI.</p>

		<p>2.2 Badania nie rzadziej niż co 6 miesięcy (+/- 7 dni):</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem,2) badania biochemiczne:<ol style="list-style-type: none">a) stężenie kreatyniny,b) stężenie mocznika,c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),d) stężenie ALAT,e) stężenie AspAT, <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 32. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego										
Dupilumab										
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z ostonką na igłę	05909991341435	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	B.124.	bezpłatny	0

Tab. 33. Pozostałe substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Kortykosteroidy do stosowania na skórę										
Hydrocortisoni acetat	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	05909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	4,81	5,05	7,07	7,07	50%	3,54
Clobetasoli propionas	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997013800	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,85	13,49	17,59	16,22	50%	9,48
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909990369928	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	16,63	17,46	21,56	16,22	50%	13,45
Clobetasolum	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997196497	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,85	13,49	17,59	16,22	50%	9,48
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)	25 ml	05909997201375	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	6,43	6,75	9,20	8,11	50%	5,15
Mometasoni furoas	Elitason, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,71	12,30	16,40	16,22	50%	8,29
	Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	24,79	26,03	32,43	32,43	50%	16,22

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	21,60	22,68	28,83	28,83	50%	14,42
	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	15,34	16,11	20,21	16,22	50%	12,10
	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,42	13,04	17,14	16,22	50%	9,03
Mometasonum	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,34	11,91	15,84	15,15	50%	8,27
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego										
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	54,00	56,70	66,87	66,87	50%	33,44
Dexamethasonum	Demezson, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezson, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	527,27	553,04	553,04	ryczałt	56,89

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,96	17,81	21,96	14,99	ryczałt	10,17
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,48	8,90	11,39	7,50	ryczałt	7,09
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,48	11,00	14,71	14,71	50%	7,36
Methylprednisolonum + Lidocainum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,80	11,34	15,04	14,71	50%	7,69
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,40	34,02	42,81	42,81	ryczałt	11,38
	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	9,23	8,03	ryczałt	4,40
	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,54	22,62	28,98	28,98	ryczałt	6,83
	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,40	5,67	8,10	8,03	ryczałt	3,27
	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	11,34	15,41	15,41	ryczałt	3,41
	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	32,10	ryczałt	6,83
	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	ryczałt	4,38
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	ryczałt	7,02
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	8,50
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	6,17
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,64	16,42	21,20	21,20	30%	6,36
Leki przeciwhistaminowe										
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,33	8,62	30%	3,30
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,02	10,52	14,05	12,93	30%	5,00
	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	05909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,86	12,93	30%	5,81
	Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990969739	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	9,07	12,60	12,60	30%	3,78
	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,10	7,46	9,99	8,62	30%	3,96
Cetirizinum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,87	12,93	30%	5,82

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05907695215250	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,41	20,38	25,93	25,85	30%	7,84
	Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990184637	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,12	12,93	30%	7,07
Levocetirizine	Zyx, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	26,46	27,78	33,07	24,13	30%	16,18
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990656929	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	13,87	8,62	30%	7,84
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	18,08	12,06	30%	9,64
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990656943	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,20	17,01	20,54	12,93	30%	11,49
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,23	32,79	39,86	38,78		12,71
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,27	32,83	39,90	38,78	30%	12,75
	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991192600	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,80	39,69	46,76	38,78	30%	19,61
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,90	15,65	18,99	12,06	30%	10,55
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,06	21,06	26,35	24,13	30%	9,46
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,34	36,19	30%	13,01
	Lecetax, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990997640	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,75	12,34	15,68	12,06	30%	7,24
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,77	10,26	13,60	12,06	30%	5,16

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,63	20,61	25,90	24,13	30%	9,01
	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	29,45	30,92	37,68	36,19	30%	12,35
	Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,82	10,31	13,65	12,06	30%	5,21
	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,19	11,75	15,09	12,06	30%	6,65
	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,61	16,39	19,73	12,06	30%	11,29
	Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	05907695215267	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,06	31,56	38,32	36,19	30%	12,99
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990739233	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,12	12,93	30%	7,07
	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990223343	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,92	25,12	30,67	25,85	30%	12,58
	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990223350	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	38,23	40,14	47,21	38,78	30%	20,06
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990795420	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	12,71	16,24	12,93	30%	7,19
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,91	25,11	30,66	25,85	30%	12,57
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990670260	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,96	37,76	44,83	38,78	30%	17,68
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	13,04	16,57	12,93	30%	7,52
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	05909991103811	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	6,79	7,13	9,59	8,58	30%	3,58

Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 - 11 lat

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	05909991103835	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,70	16,70	30%	5,01
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,98	10,48	12,94	8,58	30%	6,93
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	05909990781515	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,29	8,70	10,66	6,43	30%	6,16
	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	16,47	16,47	30%	4,94
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,42	13,04	17,15	17,15	30%	5,15
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,93	18,83	22,95	17,15	30%	10,95
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,63	17,46	21,57	17,15	30%	9,57
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	19,38	20,35	24,46	17,15	30%	12,46
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	05909990619627	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,63	17,46	21,57	17,15	30%	9,57
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,29	9,75	12,60	10,29	30%	5,40
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	9,38	12,34	10,72	30%	4,84

7.3 Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dichlorowodoru cetyryzyny. Dane dotyczące technologii stosowanej w ramach BSC opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Zyrtec 10 mg (preparatu o największym udziale w rynku; Komunikaty DGLL ChPL Zyrtec) dostępnej na stronie <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>.

Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Zyrtec, 10 mg, tabletki powlekane 05909990184637, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R06A E07
Substancja czynna	Dichlorowodorek cetyryzyny
Wskazanie	Atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	Młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg raz na dobę (1 tabletkę).
Droga podania	Do ustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem in vitro nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1.

Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cetyryzyny.

Tab. 35. Status rejestracyjny cetyryzyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 lutego 1989 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 marca 2012.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zyrtec, 10 mg, tabletki powlekane jest wskazany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych: - w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. - w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian

Opadry Y-1-7000), hydroksyzynę lub pochodne piperazyny.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny są związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy lub mogą wskazywać na działanie przeciwcholinergiczne. Po przyjęciu dawki cetyryzyny co najmniej 5 razy większej od zalecanej dawki dobowej zgłaszano następujące działania niepożądane: splątanie, biegunkę, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, złe samopoczucie, rozszerzenie źrenic, świąd, niepokój ruchowy, sedację, senność, osłupienie, tachykardię, drżenie i zatrzymanie moczu.⁷

Postępowanie po przedawkowaniu: Nie jest znane swoiste antidotum dla cetyryzyny. W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia dawki leku upłynęło niewiele czasu, można rozważyć wykonanie płukania żołądka. Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą hemodializy.

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna w zalecanych dawkach wywołuje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego o nieznacznym nasileniu, w tym senność, zmęczenie, bóle i zawroty głowy. W niektórych przypadkach obserwowano paradoksalne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo iż cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H1 i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka i suchości błony śluzowej jamy ustnej.

Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania cetyryzyny dichlorowodoru.

Działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, stwierdzone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, to:

Tab. 36. Działania niepożądane.

Działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, stwierdzone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, to:	Cetyryzyna (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka	1,0%	0,6%
Zaburzenia psychiczne: senność	1,8%	1,4%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie	1,0%	0,3%

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zwiększenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: pobudzenie

Rzadko: zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność

Bardzo rzadko: tiki

Częstość nieznana: myśli samobójcze, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: parestezja

Rzadko: drgawki

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskineza

Częstość nieznana: amnezja, osłabienie pamięci

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, rotacja gałek ocznych

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, GGTP i zwiększone stężenie bilirubiny)

Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: świąd, wysypka
- Rzadko: pokrzywka
- Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa
- Częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
 - Częstość nieznana: bóle stawów
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych
 - Bardzo rzadko: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu
 - Częstość nieznana: zatrzymanie moczu
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie
 - Rzadko: obrzęki
- Badania diagnostyczne
 - Rzadko: zwiększenie masy ciała

Spis rysunków

Ryc. 1. Częstość występowania objawów AZS u dzieci w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC (Beasley 1998).	21
Ryc. 2. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N= 18 617) (Sybilski 2015).	24

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	8
Tab. 2. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Szczeklik 2016).	13
Tab. 3. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).....	14
Tab. 4 Kryteria AAD rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).....	15
Tab. 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.	22
Tab. 6. Dane z bazy NFZ - populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020).	25
Tab. 7. Dane z bazy NFZ - populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*.....	25
Tab. 8. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.	30
Tab. 9. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych po dacie pierwszej rejestracji dupilumabu.	32
Tab. 10. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych przed datą pierwszej rejestracji dupilumabu.	33
Tab. 11. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych azjatyckich.....	34
Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry (dorośli, młodzież, dzieci).	35
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).....	59
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	62
Tab. 15. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).....	65
.....	68
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.69	
.....	71
.....	72
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące dupilumabu w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.	74
Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.	79
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.	94
Tab. 23. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).	96
Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	101

Tab. 25. Status rejestracyjny hydrokortyzonu.....	101
Tab. 26. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	103
Tab. 27. Status rejestracyjny takrolimusu.	105
Tab. 28. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic).	107
Tab. 29. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	108
Tab. 30. Status rejestracyjny klobetazolu.	110
Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).....	120
Tab. 32. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).....	123
Tab. 33. Pozostałe substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).	123
Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.....	130
Tab. 35. Status rejestracyjny cetyryzyny.	130
Tab. 36. Działania niepożądane.....	132

Bibliografia

- 25/2020/DSOZ** Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 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 2014a** Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):116-32.
- AAD 2014b** Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):327-49.
- AAD 2014c** Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Dec; 71 (6): 1218-33.
- Analiza kliniczna** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 10.11.2021 r.]
- AWA Ozempic** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 kwietnia 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf [dostęp: 12.11.2019 r.]
- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), Reference No. 4089, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dupilumab-dupixent5/> [dostęp: 14.05.2021 r.]
- Azizan 2020** Azizan NZ, Ambrose D Sabeera B, et al. Management of Atopic Eczema in primary care. *Malays Fam Physician.* 2020 Mar 18;15(1):39-43. eCollection 2020.

- 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.
- Baran 2005** Baran E, Szpietowski J, Kruszewski J, Czarnecka-Operacz M, Kurzawa R, Gliński W, Silny W. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii, *Przew Lek* 2005, 1, 28-49.
- Beasley 1998** Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998 Apr 25; 351 (9111): 1225-32.
- Blaauvelt 2017** Blaauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC-H, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, i in. (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389(10086):2287-2303.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przegl Dermatol* 2016, 103, 479-485.
- Breborowicz 1995** Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. [Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in schoolchildren]. *Pneumonol Alergol Pol.* 1995; 63 (3-4): 157-61. [Article in Polish]
- Bruin-Weller 2018** de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. (2018) Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology* 178(5):1083-1101.
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab-2> [dostęp: 14.05.2021 r.]
- Calzavara-Pinton 2020** Calzavara-Pinton P., Fortina A.B., Bonamonte D. et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP), *G Ital Dermatol Venereol*, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7.
- Chopra 2017** Chopra R, Vakharia P.P , Sacotte R, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1708-1710.e1.
- ChPL Dermovate** Dermovate®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl> [dostęp: 04.10.2021 r.]
- ChPL Hydrocortisonum** Hydrocortisonum AFP®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl> [dostęp: 04.10.2021 r.]
- ChPL Protopic** European Medicines Agency. Protopic, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://www.ema.europa.eu/en> [dostęp: 04.10.2021 r.]
- ChPL Zyrtec** Zyrtec®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl> [dostęp: 04.10.2021 r.]

- Costanzo 2021** Costanzo A, Amerio P, Asero R. Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Ital J Dermatol Venerol.* 2021 Dec 21. doi: 10.23736/S2784-8671.21.07129-2. Online ahead of print.
- Damiani 2020** Damiani, Giovanni & Calzavara-Pinton, Piergiacomo & Luca, Stingeni & Hansel, Katharina & Cusano, Francesco & Ambientale), "Skin & Pigatto, Paolo. (2019). Italian Guidelines for therapy of Atopic Dermatitis- adapted from Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatologic Therapy.* 32. 10.1111/dth.13121.
- Deleuran 2020** Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, Bissonnette R, Reich K, Soong W, Hussain I, Foley P, Hide M, Bouaziz JD, Gelfand JM, Sher L, Schuttelaar MLA, Wang C, Chen Z, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Staudinger H, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):377-388.
- 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
- DUPI ChPL** Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.10.2021 r. i 10.11.2021 r.]
- EAACI 2020** Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2021 Apr;76(4):988-1009. doi: 10.1111/all.14690. Epub 2020 Dec 27.
- ECAP** Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesnej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce”. http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf [dostęp 19.11.2020 r.]
- Economica AZA** PEX PharmaSequence, Economica AZS, raport podstawowy przygotowany dla firmy Sanofi
- 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: 19.11.2020 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: 19.11.2020 r.]
- Futamura 2016** Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L.: A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 288-294.
- Gandhi 2016** Gandhi N. A, Bennett B.L, Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease, *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624. Epub 2015 Oct 16.
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6-11 Jahre), <https://www.g-ba.de/beschluesse/4909/> [dostęp: 01.10.2021 r.]

- Gliński 2013** Gliński W. Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- Haeck 2011** Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, Velsen SGA van, Bruin-Weller MS de, Buijnzeel-Koomen CAFM. (2011) Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64(6):1074-1084.
- Harper 2000** Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJ, Graham-Brown RA, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. (2000) Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br. J. Dermatol.* 142(1):52-58.
- HAS 2021** Haute Autorite de Sante. DUPIXENT (dupilumab). Dermatite atopique sévère enfant. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262655/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-enfant [dostęp: 01.10.2021 r.].
- Hill 2016** Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):906-917.
- Hryncewicz-Gwóźdź 2018** Hryncewicz-Gwóźdź A. Atopowe zapalenie skóry - patogeneza, rozpoznanie, leczenie, *Puls Medycyny*, 2018, źródło: <https://pulsmedycyny.pl/atopowe-zapalenie-skory-patogeneza-rozpoznanie-leczenie-930846> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- IQWIG 2021** IQWIG. [A20-123] Dupilumab (atopische Dermatitis bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/projekte/a20-123.html> [dostęp: 01.10.2021 r.]
- Jalalian 2014** Jalalian P. (2014) Sample Size Determination for Clinical Trial. https://www.whitman.edu/Documents/Academics/Mathematics/2014/jalali_pr.pdf [dostęp: 19.11.2020 r.]
- Jaworek 2018** A.K. Jaworek, A. Wojas-Pelc, Clinical phenotypes of atopic dermatitis, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 273-284.
- JSA/JDA 2020 (Katoh 2020)** Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020 Jul;69(3):356-369. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.006. Epub 2020 Apr 4.
- KADA 2015** Kim JE, Kim HJ, Lew B-L, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part I): General Management and Topical Treatment. *Ann Dermatol.* 2015 Oct;27(5):563-77. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.563. Epub 2015 Oct 2.
Kim JE, Kim HJ, Lew B-L, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. *Ann Dermatol.* 2015 Oct;27(5):578-92. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.578. Epub 2015 Oct 2.
- KADA 2021** Lee JH, Kim JE, Park G-H, et al. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2021 Dec;33(6):497-514. doi: 10.5021/ad.2021.33.6.497. Epub 2021 Nov 4.
- Kamer 2013** Kamer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztein H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Oct;30(5):277-81.
- Kaszania-Kocot 2014** Kaszania-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry, *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine*, 2014, Vol. 17, No. 2, 42-51.
- Kirby 2002** Kirby A, GebSKI V, Keech A. Determining the sample size in a clinical trial. *The Medical journal of Australia*, 2002, 177:256-7.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-czerwiec 2021,

- <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 04.10.2021 r.]
- Koweszko 2017** Koweszko T, Gierus J, Kosiński M, Mosiołek A. Epidemiology of suicidal thoughts and behaviours in patients of the Clinic of Psychiatry at the Faculty of Health Sciences of Medical University of Warsaw (April 2016-March 2017). *Psychiatria*, 2017, 14(3):168-174.
- Kulthanan 2021** Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021 Jul 11. doi: 10.12932/AP-010221-1050. Online ahead of print.
- Kupryś-Lipińska 2009** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. [Epidemiology of atopic dermatitis in general population of the Lodz province's citizens]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(2):145-51.
- Lansang 2019** Lansang P, Lara-Corrales I, Bergman JN, et al. Approach to the Assessment and Management of Pediatric Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section IV: Consensus Statements on the Assessment and Management of Pediatric Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. Nov/Dec 2019;23(5_suppl):32S-39S. doi: 10.1177/1203475419882654.
- 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.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Światły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce - wyniki badania ISAAC. *Alergia* 2003; 3: 16-17.
- Małolepszy 2000** Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5 (Suppl. 2): 163-169.
- Mohn 2018** Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7): e184145.
- Mozaffari 2007** Mozaffari H, Pourpak Z, et al. Quality of life in atopic dermatitis patients, *J Microbiol Immunol Infect*. 2007; 40: 260-264.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. Dupilumab (Dupixent®) for severe atopic dermatitis in children 6 to 11 years old. HTA ID: 21035. <http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent-for-severe-atopic-dermatitis-in-children-6-to-11-years-old-hta-id-21035/> [dostęp: 01.10.2021 r.].
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis Technology appraisal guidance Published: 1 August 2018 www.nice.org.uk/guidance/ta534 [dostęp 23.08.2021 r.].
- NICE 2021** National Institute for Health and Excellence, Eczema overview - NICE Pathways; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema> [dostęp: 17.09.2021 r.]
- Nowicki 2015** Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokotowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarski M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Adv Dermatol Allergol* 32(4):239-249.

- Nowicki 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69-80.
- Nowicki 2019b** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2019, 106.
- Nowicki 2020** Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine, *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (5): 617-624.
- NRS** Pruritus symposium, Numerical Rating Scale, <http://www.pruritussymposium.de/numericalratingscale.html> [dostęp: 19.11.2020 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 31.12.2021 r.]
- Odihambo 2009** Odihambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1251-8.e23.
- Olsen 2016** Olsen, J. R., Gallacher, J., Finlay, A. Y., et al. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the children's dermatology life quality index (CDLQI): a meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 2016, 174(43), pp. 853-861.
- 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.
- Pisiewicz 2002** Pisiewicz K, Hatuszka J, Lesiak-Bednarek A, Zakrzewski J, Willim G, Doniec Z. Częstość występowania objawów i chorób alergicznych w latach 1989 i 1999. *Pneumonol., Alergol. Pol.*, 2002
- Raciborski 2019** Raciborski F, Jahnz-Rozyk K, Kłak A, Sybilski AJ, Grąbczewska AM, Brzozowska M, Śliwczyński AM. Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008-2017). *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Dec;36(6):727-733.
- Rehal 2011** Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Review. Erratum in: *PLoS One.* 2011; 6(6).
- Rodenbeck 2016** Rodenbeck B.A, Silverberg J.I, Silverberg N.B. Phototherapy for Atopic Dermatitis, *Clin Dermatol.* 2016; 34 (5): 607-13.
- Rohrig 2010** Röhrig B, Prel J-B du, Wachtlin D, Kwieciën R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(31-32):552-556.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rullo 2008** Rullo V.E., Segato A., Kirsh A., Sole D.: Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36, 205-211.
- Salek 1993** Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, Graham-Brown RA, Khan GK, Marks R, Motley RJ. (1993) Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 129(4):422-430.
- Schram 2011** Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. (2011) A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128(2):353-359.
- 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: 19.11.2020 r.]
- Silny 2013** Silny W. Atopowe zapalenie skóry. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Simpson 2016** Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour J-P, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, i in. (2016) Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 375(24):2335-2348.
- Smith 2019** Smith S, Baker C, Gebauer K, et al. Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. *Australas J Dermatol.* 2020 Feb;61(1):23-32. doi: 10.1111/ajd.13124. Epub 2019 Aug 1.
- Spergel 2010** Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 99 -106.
- Stelmach 2006** Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. [Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area--pilot study]. *Pol Merkur Lekarski.* 2006 May; 20 (119): 531-4. [Article in Polish]
- Sybilski 2013** 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.* 2013.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta 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 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- TDA 2020 (Chan 2020)** Chan TC et al., Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: A2020 update. *J Formos Med Assoc.* 2021 Jan;120(1 Pt 2):429-442. doi: 10.1016/j.jfma.2020.06.008. Epub 2020 Jun 19.
- Thaci 2019** Thaci D, Deleuran M, Bissonnette R, Bouaziz JD, Zhu X, Patel N, Graham NMH, Shumel B. Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE). 20th Annual Las Vegas Dermatology Seminar; 7 listopad 2019; las Vegas, NV, USA.
- Thomas 2021** Thomas KS, Apfelbacher CA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol.* 2021 Jul; 185(1): 139-146.
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków

- spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2021 poz. 523.
- Wanat-Krzak 2006** Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, *Alergia Astma Immunologia*, 2006, 11 (1): 11 - 21.
- Wei 2016** Wei EX, Kirsner RS, Eaglstein WH. End points in dermatologic clinical trials: A review for clinicians. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1): 203-9.
- Williams 1999** Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland S. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1): 125-38.
- Wollenberg 2018a** 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, *JEADV*, 2018, 32, 5: 657 - 682.
- Wollenberg 2018b** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV*, 2018, 32, 6: 850 - 878.
- Wollenberg 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, *JEADV*, 2020, <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- 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