

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Produkt leczniczy **Cibinqo<sup>®</sup>**  
**(abrocytynib)** w leczeniu atopowego  
zapalenia skóry o nasileniu  
umiarkowanym do ciężkiego  
u dorosłych – analiza problemu  
decyzyjnego

Kwiecień 2022

## SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....	4
Indeks skrótów .....	5
1. Cel i metodyka.....	7
2. Problem zdrowotny .....	8
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	8
2.2. Definicja.....	8
2.3. Etiologia i patogenezę .....	8
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	11
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie.....	13
2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.6.1. Wielkość populacji docelowej .....	16
2.7. Jakość życia chorych z AZS.....	16
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	18
2.9. Niezaspokojona potrzeba medyczna pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS .....	19
2.10. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego .....	20
2.10.1. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry .....	21
2.10.2. Leki refundowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry .....	27
3. Interwencja .....	30
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	30
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania .....	31
3.1.2. Wskazanie do stosowania .....	31
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania.....	32
3.1.3.1. Dawkowanie.....	32
3.1.3.2. Szczególne populacje pacjentów.....	33
3.1.3.3. Sposób podawania .....	33
3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności .....	33
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cibinqo®.....	35
4. Komparatory.....	37
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	37
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych .....	40
4.2.1. Charakterystyka komparatora (Dupixent®) dla ciężkiej postaci AZS.....	40
4.2.2. Standardowa terapia (SoC).....	42
5. Efekty zdrowotne .....	50
6. Rodzaj i jakość dowodów.....	51
7. Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej .....	52
7.1. Analiza kliniczna .....	52
7.2. Analiza ekonomiczna.....	52

7.3.	Analiza ekonomiczna .....	53
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....	54
9.	Załączniki .....	56
9.1.	Charakterystyka skal/kwestionariuszy stosowanych w celu oceny efektów/ stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry/ chorób skórnych .....	56
9.2.	Opis proponowanego programu lekowego .....	58
9.3.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce .....	59
10.	Piśmiennictwo .....	70
11.	Spis tabel i rysunków .....	73

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	Pfizer Polska Sp. z o.o.	ul. Żwirki i Wigury 16B 02-092 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Kwiecień 2022	

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

### EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z czołowymi ekspertami klinicznymi w dziedzinie dermatologii i alergologii mającymi doświadczenie w leczeniu AZS w Polsce.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF. Dane osobowe ekspertów do wiadomości AOTMIT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAD</b>	Amerykańska Akademia Dermatologii (ang. <i>American Academy of Dermatology</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i> )
<b>AOS</b>	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>AZS</b>	Atopowe zapalenie skóry
<b>BAD</b>	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (ang. <i>British Association of Dermatologists</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A
<b>DLQI</b>	Skala oceniająca wpływ chorób skóry na jakość życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EAACI</b>	Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (ang. <i>The European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> )
<b>EADV</b>	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> )
<b>EASI</b>	Skala oceniająca rozległość i nasilenie zmian skórnych (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> )
<b>ECAP</b>	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
<b>EDF</b>	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGA</b>	Skala ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> )
<b>IgE</b>	Immunoglobulina E
<b>MedDRA</b>	System klasyfikacji układów i narządów (ang. <i>System Organ Class Database</i> )
<b>mGKS</b>	Miejscowe glikokortykosteroidy
<b>mIK</b>	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja ds. Refundacji (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NRS-4</b>	Numeryczna skala w zakresie świądu (ang. <i>Numerical Rating Scale</i> )
<b>pCODR</b>	Kanadyjska organizacja zajmująca się przeglądem leków onkologicznych (ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> )
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>PMSEAD</b>	Polskie Wieloośrodkowe Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych (ang. <i>Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Disease</i> )
<b>POEM</b>	Skala pomiaru nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Patient-oriented Eczema Measure</i> )
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTAC</b>	Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>PTMR</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
<b>PUVA</b>	Naświetlanie promieniowaniem UVA po podaniu psoralenu (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SBU</b>	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii w Opiece Zdrowotnej (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> )
<b>SCORAD</b>	Skala do samooceny objawów atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis Index</i> )
<b>SITA</b>	Swoista Immunoterapia Alergenowa
<b>SOC</b>	Standardowa terapia (ang. <i>Standard of Care</i> )
<b>TEWL</b>	Stopień przynaskórkowej utraty wody (ang. <i>Transepidermal Water Loss</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UVA</b>	Promieniowanie ultrafioletowe A (ang. <i>Ultraviolet A-rays</i> )

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cibinqo®.

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest abrocycynib podawany w postaci tabletek, a wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Cibinqo® w populacji dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Są to również osoby wymagające leczenia ogólnego, u których wskaźnik EASI wynosi co najmniej 16.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.2) [37]: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”. Kształt niniejszego programu lekowego był konsultowany przy udziale ekspertów klinicznych. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cibinqo® jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, czyli stosowania w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. [7]. Warto nadmienić, iż jedyny obecnie istniejący program lekowy dla atopowego zapalenia skóry obejmuje populację wyłącznie dorosłych pacjentów z ciężką postacią AZS spełniające dodatkowo określone kryteria kwalifikacji opisane w załączniku [31].

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Cibinqo®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Oceniana interwencja jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami uczestniczącymi w przekazywaniu sygnałów wynikających z interakcji cytokin lub receptorów czynników wzrostu na błonie komórkowej, co wpływa na komórkowe procesy hematopoezy i funkcjonowania komórek odpornościowych. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. *signal transducers and activators of transcription*), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT. [7]

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry, w populacji osób dorosłych, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Cibinqo® (substancja czynna: abrocetynyb; tabletki powlekane) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)” [37].

Populację docelową kwalifikującą się do leczenia abrocetynybem stanowią dorośli pacjenci z:

- 1) umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry:
  - którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego
- 2) którzy wymagają leczenia ogólnego;
- 3) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikiem EASI  $\geq 16$ .

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.2). Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria [37]:

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.2. Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale ekspertów klinicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cibinqo® [7] abrocetynyb jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Wybrana populacja docelowa jest zatem zawężona w stosunku do populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Cibinqo® [7].

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) wśród dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dla których liczba możliwych terapii ogranicza się jedynie do dupilumabu (ograniczenia wynikające z zapisów programu lekowego B.124 [31]).

### 2.2. Definicja

#### ICD-10: L20. Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, rozpoczynająca się zwykle we wczesnym dzieciństwie, cechująca się silnym świądem, typowym umiejscowieniem, charakterystyczną morfologią zmian, bardzo często współistniejąca z innymi chorobami atopowymi. Klinicznie choroba charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji ognisk wypryskowych, z towarzyszącym silnym świądem oraz dominującym objawem suchej skóry [36].

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny atopowego zapalenia skóry są kompleksowe i wciąż nie do końca zbadane. Dowody naukowe wskazują, że choroba jest skutkiem skomplikowanych zależności pomiędzy **czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i immunologicznymi, z współistniejącym defektem bariery skórnej** [27].

#### Podłoże genetyczne

Czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie AZS. Badania Larsena z 1986 roku bliźniąt chorych na AZS wykazały współwystępowanie zachorowań w 72-86% przypadków bliźniąt monozygotycznych i 21-23%



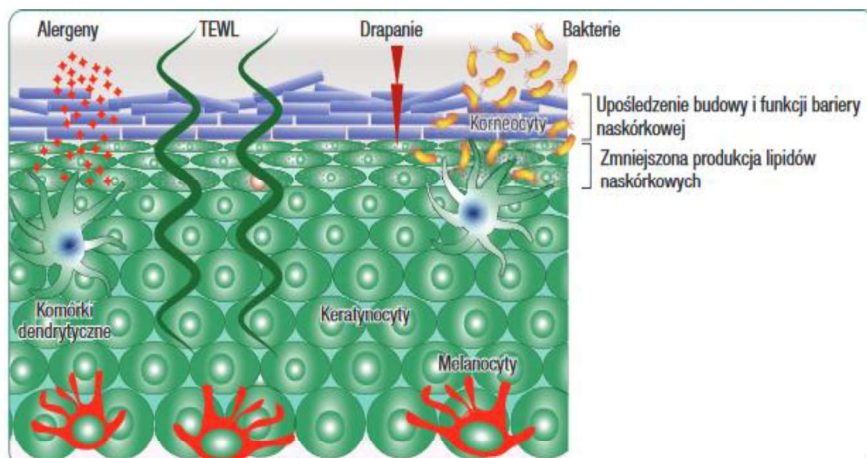
dizygotycznych. Niewątpliwie jest to choroba dziedziczona poligenowo, a dziedziczeniu podlega jedynie predyspozycja do wystąpienia atopii, modyfikowana w życiu osobniczym przez czynniki środowiskowe. W dotychczas wykonanych badaniach znaleziono i scharakteryzowano wiele loci chromosomalnych związanych z atopią. Geny odpowiedzialne za rozwój atopii kodują: receptory komórkowe, łańcuchy immunologiczne, cytokiny, a także czynniki transkrypcyjne. U osób chorujących na AZS stwierdza się polimorfizm tych genów, co w decydujący sposób może zmienić jakość i nasilenie odpowiedzi immunologicznej. Zmianie ulega aktywność produkcji cytokin czy ekspresja na różnych komórkach, co sprzyja nasileniu odpowiedzi immunologicznej i ukierunkowaniu jej na odpowiedź typu atopii (nadprodukcja IgE). W badaniach wzięto również pod uwagę ciężkość choroby i uzyskano związki z regionem 3q14, 13q14, 15q14-15, 17q21. Zidentyfikowano również geny 1q21, 17p25 i 20p oraz 3q21, które są ściśle związane z regionem, w którym występują geny związane z predyspozycją do łuszczycy, a region 3q21 związany jest również z predyspozycją do astmy, cukrzycy typu 1 i reumatoidalnego zapalenia stawów. Najwięcej uwagi dotychczas poświęcono wielokierunkowej roli filagryny (FLG) w funkcjonowaniu bariery naskórkowej, zwrócono uwagę na polimorfizm genu dla filagryny (1q21), który decyduje o wrodzonym defekcie bariery naskórkowej. W przypadku pacjentów, u których stwierdza się mutacje genów filagryny, zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg są odmienne w porównaniu z chorymi bez mutacji. W przypadku chorych na AZS z mutacją w genie FLG nasilenie suchości skóry jest zdecydowanie bardziej zaznaczone, pierwsze objawy współistnieją wcześniej, sam przebieg jest bardziej przewlekły i często pojawiają się kliniczne objawy astmy, alergii na pokarmy oraz zakażeń bakteryjnych skóry [26].

#### **Czynniki immunologiczne**

U większości chorych z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się krążące IgE skierowane przeciwko własnym białkom. Obecność tych przeciwciał częściowo tłumaczy przewlekły i nawrotowy charakter choroby, a także trudną u wielu pacjentów identyfikację alergenów prowokujących zmiany skórne. Drugim zjawiskiem pojawiającym się u chorych z AZS jest poliklonalna odpowiedź na superantygeny bakteryjne lub grzybicze, które często kolonizują skórę pacjentów. Kolejnym zjawiskiem immunologicznym u pacjentów jest występowanie alergii kontaktowej, zwłaszcza na nikiel oraz składniki leków zewnętrznych [26].

#### **Defekt bariery naskórkowej**

Defekt bariery naskórkowej występujący u chorych z AZS determinowany jest genetycznie i wiąże się z występowaniem licznych nieprawidłowości w budowie i czynności naskórka. W konsekwencji tych nieprawidłowości dochodzi do nadmiernej przeznaskórkowej utraty wody, suchości skóry, dużej wrażliwości na nieswoiste bodźce drażniące, obniżonej tolerancji na świąd co zwiększa skłonność do rozwoju zapalenia i zwiększonej penetracji potencjalnych alergenów i czynników drażniących. W przebiegu AZS obserwuje się występowanie zaburzenia w prawidłowym wytwarzaniu płaszcza lipidowego warstwy rogowej, głównie wskutek złej czynności enzymatycznej. Konsekwencją tych nieprawidłowości jest m.in. niedobór ceramidów w warstwie rogowej, zwłaszcza ceramidu 1 i 3. Ceramidy są związkami bardzo ważnymi w utrzymaniu homeostazy naskórka. Odpowiadają za utrzymanie wody w naskórku, biorą też udział w regulacji aktywności systemu przekazywania wewnątrzkomórkowego. Zaburzenia wynikające z deficytu tych związków skutkują ciągłym pobudzaniem keratynocytów wskutek czego następuje przyspieszone rogowacenie się naskórka [26].



Rysunek 1. Uszkodzenie bariery naskórkowej w AZS [27]

### Czynniki środowiskowe

Wyróżnia się kilka czynników środowiskowych, które wpływają na organizm człowieka [26].

#### Warunki klimatyczne

Warunki klimatyczne mają dwójaki wpływ na skórę. Bezpośrednio, wpływając na barierę skórno-naskórkową poprzez stopień wilgotności powietrza, temperaturę i nasłonecznienie. Ponadto w dużym stopniu ustalają model rozwoju fauny i flory poszczególnych regionów oraz mogą określać rozwój potencjalnych alergenów [26].

#### Zanieczyszczenie środowiska

Ma znaczący wpływ na rozwój i częstość występowania chorób alergicznych. Skład i stopień tych zanieczyszczeń zależy głównie od rozwoju rodzaju przemysłu w danym regionie. Związki chemiczne powstałe ze spalin, tworzyw sztucznych, pestycydów i herbicydów uszkadzają naturalne mechanizmy odpornościowe ustroju i ułatwiają przenikanie alergenów do organizmu człowieka. Stwierdzono, że w przypadku przekroczenia ustalonych norm zawartości poszczególnych związków chemicznych w środowisku może dochodzić do zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego [26].

### Alergeny pokarmowe

Wiele wyników badań wyraźnie wskazuje, że alergia pokarmowa odgrywa ważną rolę w patomechanizmie AZS, szczególnie u małych dzieci. Mechanizm działania pokarmów opiera się zarówno na natychmiastowej reakcji, jak i na późnej fazie odpowiedzi IgE-zależnej. Najczęściej stwierdza się alergię na mleko i jego produkty, jaja kurcze, rybę, soję, pszenicę i orzeszki ziemne [26].

### Alergeny powietrzno pochodne

Częstość stwierdzanej nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne jest różna i mieści się w granicach 50-90%. Mechanizm nadwrażliwości jest IgE-zależny, a zmiany skórne mogą wystąpić natychmiast lub z opóźnieniem, poprzez bezpośredni kontakt alergenu z powierzchnią skóry. Do głównych alergenów zaliczamy: – roztocza kurzu domowego: odgrywają dużą rolę w patomechanizmie chorób alergicznych, a szczególnie *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. Pod względem zdolności do indukowania nadwrażliwości w organizmie człowieka działają one podobnie, ich główne antygeny mają zbliżoną budowę nawet w 90% sekwencji aminokwasów, co jest przyczyną wybitnej aktywności krzyżowej. Organizmy te żywią się suchym, złuszczone naskórkiem, a więc naskórek osób chorych na AZS, który w porównaniu z naskórkiem osób zdrowych ma większą wartość odżywczą, stanowi bardzo dobre warunki dla ich rozwoju, – alergeny pyłku roślin: alergeny pyłku traw i zbóż wykazują podobieństwo antygenowe, są częstą przyczyną wystąpienia zaostrzenia objawów skórnych u chorych na AZS. Najniebezpieczniejsze z punktu widzenia alergologii są rośliny wiatropylne,

które w niewielkim okresie czasu wytwarzają olbrzymią ilość pyłku. Spośród alergenów pyłku chwastów na szczególną uwagę zasługują: bylica, babka i komosa. Z alergenów pyłków krzewów i drzew występujących w Polsce należy wymienić: leszczynę, olchę, brzozę, buk, grab, jesion, dąb, topolę, wierzbę, i drzewa iglaste, – alergeny pochodzenia zwierzęcego: w przypadku chorych na AZS szczególną uwagę poświęca się alergenom kotów i psów. Obecność substancji o właściwościach alergenów stwierdza się w sierści, naskórku, wydzielinach i wydalinach, – alergeny pochodzenia bakteryjnego lub grzybiczego: w związku z zaburzeniami immunologicznymi zachodzącymi w ustroju chorych skóra łatwo ulega zakażeniom bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym [26].

#### **Czynniki psychosomatyczne**

Zaobserwowano, że sytuacje stresowe w dużym stopniu wpływają na pogorszenie objawów chorobowych. W ich trakcie dochodzi do dysregulacji środowiska cytokinowego, które może sprzyjać pobudzeniu układu limfocytów Th2, ale również zmniejszeniu odporności na ewentualne infekcje skórne. Niezwykle ważny jest klimat emocjonalny, wyznaczony przez stabilność rodziny, stosunki pomiędzy rodzicami, rodzicem a dzieckiem, relacje pomiędzy rodzeństwem oraz stosunki w szkole [26].

## **2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny**

Podstawą rozpoznania AZS jest obraz kliniczny. Stąd niezwykle istotna jest umiejętność przeprowadzenia rozpoznania różnicowego z uwzględnieniem m.in. takich chorób jak: łuszczyca, alergiczny kontakt wypryskowy, łojotokowe zapalenie skóry, świerzb, rybia łuska, chłoniaki skóry i zmiany skórne w przebiegu niedoborów odporności [27].

W celu rozpoznania AZS najczęściej wykorzystuje się kryteria **Hanifina i Rajki**. Obejmują one 4 kryteria większe i 23 kryteria mniejsze. Aby potwierdzić rozpoznanie atopowego zapalenia skóry konieczne jest spełnienie 3 z 4 kryteriów większych oraz, choć nie jest to obligatoryjne, 3 z mniejszych kryteriów. W niektórych krajach celem uproszczenia diagnostyki stosuje się kryteria **UK Working Party's Criteria**, gdzie rozpoznanie AZS opiera się na stwierdzeniu kryterium obligatoryjnego (świąd skóry) i 3 z 5 kryteriów dużych [27].

**Tabela 1. Kryteria rozpoznawania zaproponowane przez Hanifina i Rajke [27]**

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Świąd skóry</li><li>▪ Przewlekły i nawrotowy przebieg choroby</li><li>▪ Typowe umiejscowienie zmian skórnych</li><li>▪ Atopia u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Suchość skóry (xerosis)</li><li>▪ Rybia łuska/rogowacenie przymieszkowe/nadmierne pobruzdowanie dłoni</li><li>▪ Dodatnie wyniki punktowych testów skórnych/nadwrażliwość natychmiastowa</li><li>▪ Podwyższone stężenie IgE</li><li>▪ Wczesny początek choroby</li><li>▪ Nawracające zakażenia skóry</li><li>▪ Nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp</li><li>▪ Wyprysk sutków</li><li>▪ Zapalenie czerwieni wargowej (cheilitis)</li><li>▪ Nawrotowe zapalenie spojówek</li><li>▪ Stożek rogówki (keratokonus)</li><li>▪ Zaćma podtorebkowa</li><li>▪ Zacienienie skóry wokół oczu</li><li>▪ Objaw Denniego i Morgana (fałd oczny)</li><li>▪ Biały dermografizm</li><li>▪ Przedni fałd szyjny</li><li>▪ Świąd skóry po spoceniu</li><li>▪ Nietolerancja pokarmów</li><li>▪ Nietolerancja wełny</li><li>▪ Zaostrzenie zmian skórnych po stresie</li></ul>

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Rumień twarzy</li><li>▪ Łupież biały</li><li>▪ Akcentuacja mieszków włosowych</li></ul>

Tabela 2. Kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry u dzieci wg UK Working party's diagnostic Criteria [27]

Kryterium obligatoryjne	Kryteria dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Świąd skóry</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zajęcie dołów łokciowych lub podkolanowych, bądź szyji, czy skóry w okolicy stawów skokowych, do 10 r.ż. zmiany wypryskowe na policzkach</li><li>▪ Osobniczy wywiad atopowy (astma, alergiczny nieżyt nosa), a u dzieci do 4 r.ż. rodzinny wywiad atopowy u krewnych pierwszego stopnia</li><li>▪ Suchość skóry w okresie ostatniego roku</li><li>▪ Zmiany wypryskowe po stronie zgięciowej, a u dzieci do 4 r.ż. zmiany na policzkach i na wyprostnych powierzchniach kończyn</li><li>▪ Początek do 2 r.ż. (kryterium nie dotyczy dzieci poniżej 4 r.ż.)</li></ul>

U wszystkich chorych obserwuje się świąd i przewlekły przebieg choroby. Dodatni wywiad rodzinny stwierdza się w przypadku około 60% pacjentów. W ocenie typowego umiejscowienia zmian skórnych należy uwzględnić odrębności wynikające z fazy choroby. Obraz atopowego zapalenia skóry zmienia się w zależności od wieku. U najmłodszych dzieci zmiany chorobowe pod postacią ognisk rumieniowych, niekiedy z wysiękiem i strupami lokalizują się na twarzy i głowie oraz wyprostnych powierzchniach kończyn i na tułowie. Wolna od zmian chorobowych jest okolica anogenitalna (pieluszkowa). U starszych dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych zmiany mogą dotyczyć obszaru całego ciała, jednakże najbardziej typowa jest ich obecność w dołach łokciowych i podkolanowych. W okresie zaostrzeń klinicznych występują zmiany ostrozapalne, natomiast w okresie remisji klinicznej obserwuje się suchość skóry, lichenifikację, zmiany grudkowe i guzkowe z towarzyszącym silnym świądem. Często u chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdza się kolonizację gronkowcem złocistym (*S. aureus*). Zaobserwowano korelację pomiędzy stopniem kolonizacji a nasileniem zmian chorobowych w atopowym zapaleniu skóry, eozynofilią i stężeniem całkowitych i swoistych IgE, ale także stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej, ocenianej stopniem przesnaskórkowej utraty wody (TEWL). [26].

Rysunek 2. Obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry [20]



Diagnostyka laboratoryjna skupia się przede wszystkim na wykrywaniu nieprawidłowości w zjawiskach immunologicznych. Najprostszym i najpowszechniej dostępnym testem jest oznaczenie całkowitego stężenia IgE (cIgE) w surowicy. cIgE jest zwiększone u 80% pacjentów. Zauważono, że u pacjentów, u których cIgE jest wielokrotnie zwiększone, zauważono istotną korelację pomiędzy wartościami tego parametru a stanem klinicznym skóry.

Uznaje się, że cIgE w surowicy zależy m.in. od liczby uczulających alergenów, nasilenia i czasu ekspozycji, zasięgu objawów narządowych alergii. Nadal zagadką pozostaje grupa pacjentów, u których klinicznie stwierdza się pełnoobjawowy AZS, natomiast wyniki wszystkich testów diagnostycznych, w tym cIgE, mieszczą się w granicach normy. Wyodrębniono tę grupę pacjentów, tworząc termin „wewnątrzpochodnego AZS”. Być może u tych pacjentów zjawiska prowadzące do objawów klinicznych są uruchamiane przede wszystkim drogą nieimmunologiczną (podkreśla się rolę neuropeptydów lub defektu ektodermalnego i nieswoiste reakcji zapalnej) [26].

### Skale nasilenia choroby

Stopień nasilenia zmian chorobowych, w celu oceny zaawansowania choroby oraz doboru odpowiedniej metody leczenia, analizuje się na podstawie skali. Obecnie opisano ponad dwadzieścia skal uwzględniających różne aspekty choroby, spośród których najczęściej w praktyce klinicznej używane są skale najbardziej popularne tj. SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis Index*) i EASI (*Eczema Area And Severity Index*) oraz IGA (*Investigators Global Assessment*).

Skala **SCORAD** została stworzona w 1993 roku przez europejską grupę ekspertów ETFAD. Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenie snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Ocena nasilenia zmian skórnych polega na ocenie 6 objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczasy, lichenizacja, suchość skóry (w skali 4-stopniowej). Stopień nasilenia świądu i zaburzenia snu pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10) jako średnia wartość z ostatnich 3 dni i 3 nocy. Maksymalny wynik to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się jako:

- łagodne (< 25 pkt),
- umiarkowane (25-50 pkt),
- ciężkie (> 50 pkt). [26]

W drugiej stosowanej skali – **EASI** (*Eczema Area and Severity Index*) – ocenia się wyłącznie rozległość i nasilenie zmian skórnych. Maksymalny wskaźnik wynosi 72 punkty. [27].

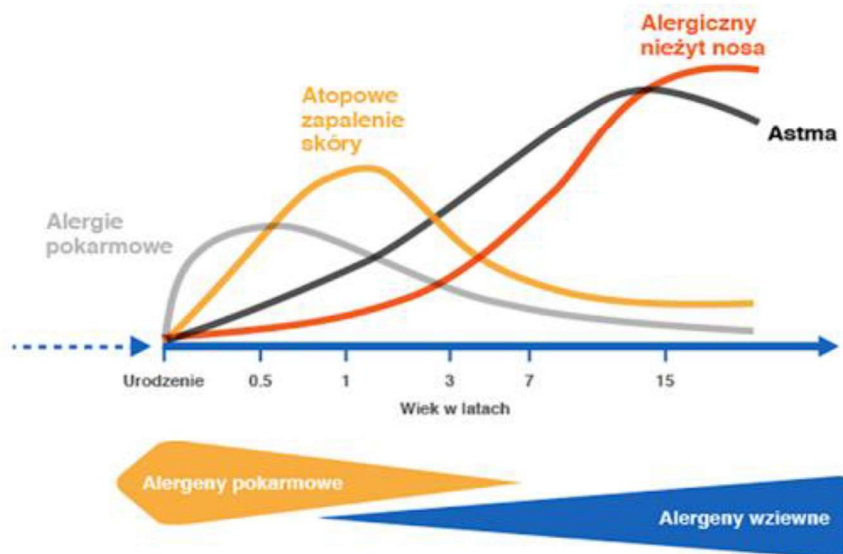
Podsumowanie najważniejszych skal znajduje się w załączniku 9.1.

## 2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą przewlekłą, w której występują okresy remisji i zaostrzeń. Zazwyczaj u większości chorych wraz z wiekiem zmiany chorobowe zmniejszają się, a nawet ustępują. Zostaje jednak genetyczny defekt suchej i nadwrażliwej skóry, z tendencją do późniejszych zmian chorobowych o charakterze wyprysku i/lub alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. U części pacjentów zmiany typu AZS są przewlekłe, występują też w okresie życia dorosłego. Niewielka grupa chorych rozwija zmiany chorobowe powyżej 18 r.ż. [27]

U chorych na atopowe zapalenie skóry dość często obserwuje się współistnienie innych chorób atopowych, takich jak alergiczny nieżyt nosa, astma czy, alergia pokarmowa czy atopowe zapalenie spojówek. Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa, występuje u 34% chorych na AZS, astma u 20-35% chorych, podczas gdy alergia pokarmowa u 15% chorych. Współistnienie tych chorób nazywa się **marszem atopowym**. Współistnienie innych chorób atopowych częściej występuje u pacjentów, u których AZS rozwinął się w pierwszych latach życia, oraz u pacjentów z przewlekłym, trudnym do leczenia przebiegiem AZS [27].

Rysunek 3. Marsz alergiczny; od alergii pokarmowej przez AZS do astmy



Ponadto, najnowsze wyniki badań wskazują, iż wśród pacjentów z AZS coraz częściej obserwuje się także: zespół metaboliczny, zespół jelita drażliwego, choroby sercowo-naczyniowe, problemy psychiczne, neurologiczne, zwiększone ryzyko osteoporozy oraz szereg schorzeń autoimmunologicznych takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Hashimoto, tęsknienie plackowate czy reumatoidalne zapalenie stawów [40].

## 2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Atopowe zapalenie skóry należy do jednych z najczęstszych postaci alergicznych chorób skóry. Szacuje się że występuje u 15-20% dzieci oraz 1-3% dorosłych. Z danych z badań wynika iż 57% przypadków AZS rozwija się przed 1 rokiem życia, podczas gdy 86% do 6 roku życia. W okresie dojrzewania do remisji objawów dochodzi u od 60% do 90% chorych. U części chorych AZS ma charakter przewlekły, szacuje się, iż u około 10% chorych AZS utrzymuje się do wieku dorosłego [15]. W pierwszych latach życia częstość występowania AZS u obu płci jest podobna. Dopiero po ukończeniu 6. roku życia stwierdza się przewagę płci żeńskiej nad męską (3:2) [29].

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą charakterystyczną dla wieku dziecięcego, większość informacji dotyczących epidemiologii AZS dotyczy populacji pediatrycznej. W danych literaturowych istotnie mniej jest danych dotyczących epidemiologii u osób dorosłych, ponadto nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących rocznej zapadalności na AZS populacji objętej wnioskowanym programem lekowym.

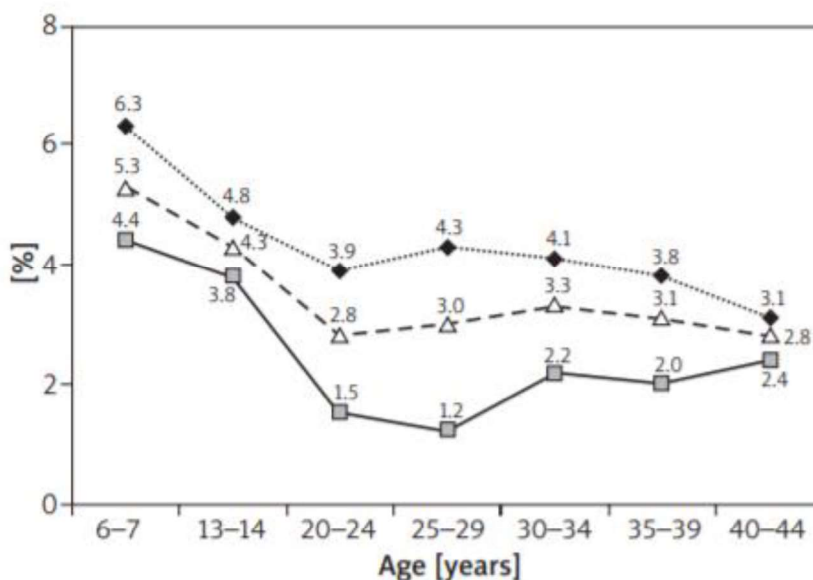
W Polsce nie prowadzi się rejestrów dotyczących liczby osób z atopowym zapaleniem skóry. Dotychczas w Polsce przeprowadzono niewiele badań epidemiologicznych odnoszących się do częstości występowania atopowego zapalenia skóry.

Największe polskie badanie epidemiologiczne **ECAP (Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce)** przeprowadzono celem określenia epidemiologii chorób alergicznych (astmy, alergii). Projekt badania ECAP zakłada włączenie dorosłych pacjentów w wieku od 20-44 lat (standard EECRHS) oraz dzieci w wieku od 6-7 lat i 13-14 lat zamieszkujących osiem największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar wiejski. W ramach badania planowano przeprowadzenie 22,5 tysiąca ankiet. Założono, iż dodatkowo 30% respondentów poddanych zostanie badaniu medycznemu prowadzonemu wg obecnych standardów rozpoznawania alergii i astmy.

Diagnozę AZS wyłącznie na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego stwierdzono u 3,91% badanych, podczas gdy na podstawie punktowych testów skórnych – AZS stwierdzono u 6,5% badanych. Wykazano, że atopowe zapalenie skóry częściej występowało u kobiet mieszkających w miastach, u których w historii stwierdzono alergię u rodziców, z wyższym wykształceniem i statusem ekonomicznym [18, 42].

Częstości występowania AZS w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na poniższym rysunku *Sybilski 2015*.

Wykres 1. Epidemiologia AZS w podziale na grupy wiekowe (diagnoza na podstawie badania kwestionariuszowego) – *Sybilski 2015* [kwadraty – mężczyźni, romby – kobiety; trójkąty – populacja ogółem]



Pierwsze polskie badania epidemiologiczne przeprowadzono w latach 90 ubiegłego stulecia wśród losowo wybranych mieszkańców województwa łódzkiego. Badanie przeprowadzono na populacji ogólnej na próbie 1340 dzieci i dorosłych. Rozpoznanie AZS stawiane było przez koordynatora badania na podstawie odpowiedzi z kwestionariusza ankiety, wyników testów oraz doświadczenia i wiedzy medycznej zgodnie z kryteriami *Hanifina i Rajki*, a także obowiązującymi wytycznymi rozpoznawania AZS. W przypadkach wątpliwych rozpoznanie ustalano dopiero po przeprowadzeniu badania dermatologicznego. Częstość występowania AZS w populacji dzieci i dorosłych oszacowano odpowiednio na 9,2% oraz 0,9%. W badaniu wykazano również, iż choroba znacznie częściej dotyka kobiety [18].

Kolejne badanie **PMSEAD** (ang. *Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Disease*) zostało przeprowadzone w latach 1998-1999. Wzięło w nim udział 16 238 osób, w tym 12 970 dorosłych oraz 3 268 dzieci. Diagnozę AZS postawiono na podstawie wywiadu i wyników wypełnionego kwestionariusza. Częstość występowania AZS w populacji dzieci i dorosłych oszacowano odpowiednio, 4,7% oraz 1,6%. Kobiety istotnie statystycznie częściej chorowały na AZS niż mężczyźni [24].

Projekt **Economedica** jest pierwszym i obecnie jedynym badaniem, w którym uzyskane wyniki zostały ekstrapolowane na całkowitą populację dorosłych w Polsce. Źródłem danych nt. występowania AZS był kwestionariusz online zawierający pytania dotyczące występowania objawów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wyniki badania pokazują, że na AZS choruje ok. 700 tys. dorosłych Polaków, co stanowi 2,24% populacji dorosłych. W wyniku analizy szacowana liczba pacjentów z łagodnym atopowym zapaleniem skóry wynosiła 18 560 (10% badanej populacji), z umiarkowanym AZS - 113 264 (64% tej populacji), natomiast 46 410 (26%) chorowało na ciężką postać AZS [19].

Poniżej przedstawiono epidemiologię występowania AZS na podstawie wybranych badań.

Tabela 3. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania AZS w Polsce

Badanie	Miasto/region	Czas trwania badania	Wielkość próby (N)	Grupa wiekowa (lata)	Częstość występowania AZS, %	Metoda oceny AZS
Kupryś-Lipińska 2009 [23]	Województwo łódzkie	1998–1999	283	Dzieci	9,2%	Kwestionariusz ankiety + punktowe testy skórne* + na doświadczenie i wiedza medyczna zgodna z kryteriami Hanifina i Rajki + wytyczne rozpoznawania AZS
			1057	Dorośli	0,9%	
Sybilski 2015 (ECAP) [42]	9 regionów z Polski	2005-2008	18 617	Ogółem	3,91% (ankieta)	Kwestionariusz ankiety; punktowe testy skórne**
			4783		6,5% (diag.klin.)	
			1329	6-7 lat	8,7%	
			1321	13-14 lat	9%	
			2133	20-44 lata	3,6%	
Liebhart 2014 (PMSEAD) [24]	11 ośrodków w Polsce	1998-1999	16 238	Ogółem	-	Kwestionariusz ankiety
			3 268	Dzieci (3–16 lat)	4,7%	
			12 970	Dorośli (17-80 lat)	1,6%	
Jahnz-Różyk 2020 [19] (Projekt Economedica)	Reprezentatywna próbka populacji Polski	grudzień 2017 - marzec 2018	2088	Dorośli	2,24%	Kwestionariusz online

\* wykonane zestawem 10 powszechnie występujących alergenów: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, pyłki traw mix, bylicy, żyta, leszczyny, brzozy, sierść kota, zarodniki Alternaria i Cladosporium (Allergopharma)

\*\* wykonane zestawem 15 aeroalergenów

### 2.6.1. Wielkość populacji docelowej

Szczegółowe oszacowania wielkości populacji docelowej, w której technologia może zostać zastosowana przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [34].

### 2.7. Jakość życia chorych z AZS

Choroby skóry rzadko stanowią bezpośrednie zagrożenie życia, przez co często są bagatelizowane. Jednak w związku z przewlekłością schorzenia, widocznością oraz dokuczliwością objawów zalicza się je do chorób, które w znaczący sposób obniżają jakość życia [21]. Pacjenci z AZS zmagają się na co dzień z uporczywym świądem, utrzymującym się całą dobę, a także widocznymi na skórze zmianami zapalnymi i nieestetycznymi sączącymi się ranami. Zmieniona chorobowo skóra może być odbierana jako choroba zakaźna, wynikająca z braku higieny czy zaniedbania. Wiele zmagających się z chorobą zauważa negatywne reakcje ze strony otoczenia [25]. To przyczynia się do ich stygmatyzacji i wykluczenia społecznego. Choroba odciska piętno na życiu pacjenta i jego rodziny, obniża jego jakość, ma wpływ na stan psychiczny chorego, aktywność zawodową jak również relacje społeczne [26]. W konsekwencji wielu z nich cierpi na różnego rodzaju problemy psychiczne.



Celem badania *Kasznia-Kocot 2014* [21] była ocena wpływu AZS na wybrane aspekty jakości życia. Analizie poddano 71 osób, powyżej 16 roku życia. Badanie przeprowadzono w poradniach alergologicznych na terenie Śląska. Do oceny użyto kwestionariusza, zawierającego 30 pytań zamkniętych. W pierwszej części badania skupiano się na ocenie dolegliwości skórnych zgłaszanych przez uczestników badania. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne dolegliwości zgłaszane przez pacjentów z AZS.

**Tabela 4. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane przez uczestników badania ankietowego - *Kasznia-Kocot 2014***

Dolegliwości odczuwane przez chorych	Ogółem		Bardzo mocno i mocno	
	N	%	N	%
Swędzenie skóry	71	100%	49	69%
Bolesność skóry	49	69%	11	16%
Pieczenie skóry	61	86%	19	27%
Mrowienie skóry	52	73%	8	11%

W publikacji *Simpson 2016* oceniano częstotliwość występowania poszczególnych symptomów choroby u pacjentów z AZS. Autorzy badania wskazują, iż większość z obserwowanych dolegliwości skórnych występowała co najmniej kilka dni w tygodniu. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 5. Objawy występujące w ciągu tygodnia u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią AZS - *Simpson 2016***

Częstotliwość występowania dolegliwości (w %) w ciągu 1 tygodnia	Brak	1-4 dni w tygodniu	5-7 dni w tygodniu
Sączące się rany	26%	39%	34%
Krwawienie	13%	35%	51%
Pęknięcie skóry	10%	23%	67%
Łuszczenie się skóry	6%	16%	78%
Suchość skóry	1%	7%	91%

W drugiej części badania (kwestionariusza) przeprowadzonego przez autorów pracy *Kasznia-Kocot 2014* oceniano wpływ raportowanych dolegliwości skórnych na codzienne funkcjonowanie pacjentów z AZS. Wyniki pracy wskazują, że 90% respondentów odczuwało wpływ dolegliwości skórnych na ich codzienne funkcjonowanie, a 41% ankietowanych w związku z chorobą odczuwało trudności w wykonywaniu pracy lub nauki. Wśród badanych 35% respondentów doświadczyło negatywnych reakcji ze strony otoczenia związanych z wyglądem skóry. W grupie wiekowej 21-30 lat – 42% deklaroowało, że AZS trochę utrudnia im współżycie seksualne. 65% respondentów wyznała, że dolegliwości skórne wpływały na ich jakość snu. Problemy z zasypianiem spowodowane dolegliwościami miało 59% badanych, a 41% wielokrotnie budziło się w nocy. Wyniki tego badania wskazują na wyraźne obniżenie jakości życia w każdym ich aspekcie [21].

**Tabela 6. Ocena i częstość występowania dolegliwości związanych z atopowym zapaleniem skóry – *Kasznia-Kocot 2014***

Rodzaj odczuwanych dolegliwości	Odsetek chorych doświadczających poszczególnych dolegliwości
Wpływ dolegliwości skórnych na codzienne funkcjonowanie	90%
Trudność w wykonywaniu obowiązków w pracy/trudności w nauce	41%
Negatywne reakcje ze strony otoczenia	35%

Celem kolejnego badania *Mikołajczyk 2017* [25] było określenie wpływu obrazu własnego ciała na ocenę jakości życia u pacjentów z AZS. W badaniu wzięło udział 59 pacjentów, między 18 a 46 rokiem życia z atopowym zapaleniem skóry. Średni czas trwania choroby wynosił 15 lat. Do oceny użyto Wielowymiarowego Kwestionariusza do oceny własnego ciała (MBSRQ). Ponadto zastosowano również wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI). Wyniki tego badania wskazują, że u pacjentów z AZS ogólna ocena obrazu własnego ciała nie miała związku z poczuciem jakości życia. Natomiast istotną statystycznie korelację wykazano między poczuciem jakości życia i czterema wymiarami obrazu własnego ciała: zdrowia i satysfakcji z obszarów ciała, wyglądu, zorientowania na wygląd oraz na zdrowie. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie oceny jakości życia. Dodatkowo stwierdzono, że kobiety różnią się istotnie statystycznie od mężczyzn w zakresie takich wymiarów obrazu swego ciała, jak zorientowanie na zdrowie i zaabsorbowanie nadwagą. Ponadto wykazano wpływ czasu trwania choroby na ocenę jakości życia oraz na dwa wymiary obrazu własnego ciała: zorientowanie na wygląd i ocenę zdrowia [25].

Ponadto, wyniki ostatniej metaanalizy *Rønnstad 2018* [38] oceniającej związek pomiędzy AZS a depresją, lękiem oraz myślami samobójczymi, do której włączono dane z 24 badań dla populacji dorosłych cierpiących na AZS wskazują, iż AZS zwiększa szansę wystąpienia depresji (OR: 2,19; 95%CI: 1,87-2,57) i lęku (OR: 2,19; 95%CI: 1,75-2,73), w porównaniu do osób bez AZS. Co bardziej niepokojące, wykazano również, iż występowanie dolegliwości skórnych u dorosłych i młodzieży zwiększa ponad czterokrotnie ryzyko myśli samobójczych (OR: 4,32; 95%CI: 1,93-9,66).

W raporcie *Gałązka-Sobotka 2020* [15] oceniano sytuację osób dorosłych chorujących na AZS w Polsce. Internetowy, anonimowy kwestionariusz został przeprowadzony między 8 sierpnia a 30 września 2019 roku. W badaniu wzięło udział 400 dorosłych respondentów z AZS. Kobiety obejmowały znaczną część badanych (90%). Największą grupę stanowiły osoby między 18 a 26 rokiem życia oraz osoby, u których diagnoza została postawiona ponad 10 lat temu. Wyniki badania wskazują, iż u 93,5% badanych choroba pogorszyła ich jakość życia, w tym prawie połowa wskazała, iż pogorszenie to było znaczące [15]. Pacjenci ci często byli stygmatyzowani przez społeczeństwo. Większość badanych (ponad 90%) bardzo często odczuwała zakłopotanie z powodu wyglądu swojej skóry, zapewne dlatego ponad 67% z nich odczuwała strach przed nawiązaniem nowych relacji. AZS miało również wpływ na przebieg kariery zawodowej. Jeden z uczestników badania wypowiada się nt. wpływu choroby na życie zawodowe: „Z powodu atopowego zapalenia skóry straciłem pięć etatów, które miałem. Gdy wracam wspomnieniami do tych momentów, gdy rozmawiałem z różnymi pracodawcami o swojej chorobie, to wydaje mi się, że każdy z nich udawał, że wie, o co chodzi, a tak naprawdę zupełnie nie miał pojęcia. Z jednej strony wykazywali jakąś troskę związaną z moją chorobą, natomiast z drugiej nie wykazywali żadnego zrozumienia co do niektórych jej aspektów”.

## 2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Obciążenie finansowe atopowym zapaleniem skóry jest znaczące. Bezpośrednie koszty medyczne, w tym specjalistyczne leki, wizyty u lekarza, terapie alternatywne oraz preparaty bez recepty stanowią jedynie część kosztów związanych z chorobą. Co więcej brak szybkiego dostępu do lekarza specjalisty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) zmusza niejednokrotnie pacjentów aby pokrywali koszty leczenia z własnej kieszeni [14, 47]. W 2020 roku Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych oszacowało, że przeciętnie pacjent z AZS wydaje ok. 10 tys. zł na swoją chorobę, natomiast jeżeli schorzenie ma ciężki przebieg kwota ta rośnie do 13 tys. zł rocznie [14]. Koszty hospitalizacji i opieki specjalistycznej obciążąły budżet państwa na ponad 26 mln zł [5, 14].

Jednak, większość kosztów AZS jest spowodowana kosztami pośrednimi i niemedyicznymi, w tym transportem na wizyty lekarskie oraz absencją w pracy. W 2018 roku łączne koszty poniesione z tytułu absencji chorobowej i świadczeń rentowych w związku z atopowym zapaleniem skóry wyniosły aż 31,3 mln zł [14,5]. Według danych ZUS w 2020 roku łączna liczba dni spędzonych na zwolnieniu lekarskim wynosiła 66064, a lekarze wydali 7986 zaświadczeń lekarskich [2]. Dodatkowe wydatki są związane ze zmianą stylu życia, poprzez noszenie specjalnej odzieży, modyfikowanie diety, używanie specjalnej pościeli czy zakup specjalistycznych kosmetyków i środków pielęgnacyjnych [15, 21, 47].

Wyniki badania *Kaszniak-Kocot 2014* [21] wskazały, iż 97% osób odczuwa wpływ wydatków finansowych na budżet domowy związanych z zakupem środków służących do pielęgnacji oraz terapii skóry. Natomiast dla 20% badanych wydatki te były bardzo mocno odczuwalne.

Wyniki raportu *Gatżka-Sobotka 2020* [15] wskazują, iż około 45% pacjentów korzysta z 1-5 dniowych zwolnień lekarskich, w związku z chorobą. Co więcej, chorzy cierpią na przewlekłe zaburzenia snu, co przekłada się na mniejszą wydajność w pracy tzw. prezenteizm [15].

## 2.9. Niezaspokojona potrzeba medyczna pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce brakuje usystematyzowanej opieki nad pacjentami z atopowym zapaleniem skóry. Eksperci podkreślają, że potrzebne jest wprowadzenie do finansowania innowacyjnych leków, które dadzą pacjentom szansę na normalne funkcjonowanie [14]. U wielu pacjentów z ciężkim AZS obecnie stosowane leki nie sprawdzają się lub po ich odstawieniu choroba wraca ze zdwojoną siłą [24].

Podstawą leczenia AZS jest stosowanie emolientów. Pacjent, niezależnie od tego, w jakim choroba jest stadium musi codziennie, kilkukrotnie aplikować na skórę dużą ilość produktu – polskie wytyczne zalecają 500 g emolientu tygodniowo. W fazie zaostrzenia pomagają one złagodzić objawy, natomiast w fazie wyciszenia pełnią rolę prewencyjną, przedłużając okres remisji. W Polsce, pomimo, że emolienty są podstawą terapii, nie są refundowane. Pacjentów, których sytuacja finansowa nie pozwala na zastosowanie specjalistycznych, drogich produktów będą szukać rozwiązań, na które mogą sobie pozwolić finansowo. Taki stan rzeczy może wiązać się z obniżoną skutecznością działania emolientów [47]. W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby aktualnie w Polsce refundowany jest tylko jeden lek – cyklosporyna, który nie zaspokaja wszystkich potrzeb terapeutycznych pacjentów. Zgodnie z rekomendacjami jego okres stosowania jest stosunkowo krótki i wynosi maksymalnie dwa lata. Stosowanie cyklosporyny wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, które u części pacjentów uniemożliwiają skuteczną kontrolę choroby. Ponadto cyklosporyna jest przeciwwskazana u kobiet starających się o ciążę/w ciąży, gdyż badania na zwierzętach wykazały jej właściwości teratogenne [9]. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania azatiopryny, metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu. Wszystkie wymienione leki stosowane są *off label*, cechują się one niewielką skutecznością przy istotnym ryzyku występowania działań niepożądanych [35], stąd w praktyce klinicznej stosowane są w szczególnych sytuacjach, u bardzo wąskiej grupy chorych. Od niedawna (1.11.2021) dostępny jest w Polsce program lekowy B.124 dla chorych z ciężką postacią AZS, w ramach którego finansowany jest produkt leczniczy Dupixent® (dupilumab) pierwszy lek biologiczny zarejestrowany w leczeniu AZS. Populacja kwalifikująca się do leczenia obejmuje bardzo wąską grupę chorych z AZS, tj. dorosłych pacjentów z ciężką postacią AZS (IGA równe 4), u których doszło do niepowodzenia leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy, u których występują przeciwwskazania do leczenia cyklosporyną, lub chorych u których wystąpił brak tolerancji na leczenie cyklosporyną. Ponadto kryteria kwalifikacji do programu B.124 obejmują niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej; atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikami EASI  $\geq 20$  i BSA  $\geq 10\%$  powierzchni skóry zmienionej chorobowo [31].

Z raportu *Gałązka-Sobotka 2020* [15] wynika, iż 33,8% respondentów wskazywało na nieskuteczność zastosowanej terapii, jedyne 8,5% respondentów twierdziło, iż leczenie było skuteczne. Na niską ocenę efektywności leczenia może mieć również wpływ brak koordynacji procesu leczenia na różnych jego etapach. Pacjenci wyraźnie zauważają, że lekarze różnych specjalności nie współpracują ze sobą dla zapewnienia możliwie najlepszej opieki. Prawie 45% respondentów nigdy nie spotkało się z koordynacją leczenia, a 32% jedynie czasami doświadcza współpracy personelu medycznego. W przypadku leczenia AZS istotną rolę odgrywa odpowiednia psychoterapia. Wyniki raportu wskazują, że u około 60% leczonych pacjentów nie była proponowana konsultacja psychologiczna czy psychiatryczna w ramach prowadzonej terapii. Ważne jest również wsparcie ze strony rodziny oraz najbliższego otoczenia. Jednak wyniki badania pokazały, że 61% osób z otoczenia chorego nie ma świadomości czym jest atopowe zapalenie skóry. Badani pacjenci negatywnie oceniali możliwość współdecydowania o procesie leczenia. Aż 66% pacjentów nie została poinformowana przed rozpoczęciem leczenia o różnych metodach prowadzenia terapii. **Obecnie pacjenci z AZS nie są właściwie zaopiekowani przez system, zarówno jeśli chodzi o skoordynowaną opiekę, jak również dostęp do nowoczesnych opcji leczenia. Długi czas oczekiwania do lekarza specjalisty (3,9 miesiąca do alergologa i miesiąc do dermatologa) opóźnia wdrożenie leczenia co skutkuje nasileniem objawów i ogranicza szanse na skuteczne leczenie dolegliwości skórnych [15].**

## 2.10. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Głównym celem leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry ze względu na jego nawrotowość i przewlekły charakter jest poprawa jakości życia. U zdecydowanej większości chorych poprawę w wyniku zastosowanego leczenia można uzyskać już w kilku pierwszych tygodniach leczenia. Niepowodzenie jest zwykle wynikiem złe dobranej terapii, utrzymującego się stanu zapalnego organizmu oraz niewłaściwej terapii świądu.

Podstawą leczenia jest odpowiednia pielęgnacja skóry poprzez stosowanie emolientów oraz nawilżania skóry. Jednocześnie należy wdrożyć schemat rozpoznawania i unikania swoistych i nieswoistych czynników (pokarmowych, wziewnych) wywołujących lub nasilających objawy choroby. Następne etapy leczenia w zależności od nasilenia obejmować mogą stosowanie leków o działaniu miejscowym oraz ogólnoustrojowym. Chorzy ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię ciała mogą wymagać leczenia szpitalnego.

### Leczenie miejscowe

#### W leczeniu miejscowym stosuje się:

- Pielęgnację skóry – poprzez zastosowanie kosmetyków hipoalergicznym, emolientów w postaci kremów i zawieszin, które działają nawilżająco i zmiękczejaco;
- Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) – produkty lecznicze zawierające kortykosteroidy podawane w miejscu zmian chorobowych. GSK mają działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne oraz przeciwświądowe. Leki z tej grupy stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat;
- Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) – takrolimus i pimekrolimus stosowane są w postaci kremów. Leki te działają hamująco na aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimekrolimus zalecany jest jako leczenie I rzutu w łagodnym AZS. Takrolimus zalecany jest w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS.

### Leczenie ogólne

U chorych, u których miejscowa terapia przeciwzapalna nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie terapii systemowej. Leczenie ogólne chorych z AZS obejmuje:

- Leczenie przeciwdrobnoustrojowe – stosowane w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry;

- Leczenie antyhistaminowe – stosowane są w celu ograniczenia świądu, który u pacjentów z AZS stanowi główną przyczynę zaburzeń snu i trudności w zasypianiu. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów, aby do leczenia świądu AZS stosować leki przeciwhistaminowe I / II klasy.
- Fototerapia – u większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry raportuje się sezonowe zmniejszenie dolegliwości skórnych w okresie letnim. Fototerapia stanowi leczenie drugiego wyboru u dorosłych chorych z AZS. Stosuje się następujące rodzaje fototerapii: UVB, wielkopasmowe UVB, UVA i UVA1, PUVA oraz Balneo-PUVA. U dzieci fototerapię stosuje się wyjątkowo [36].
- Glikokortykosteroidy doustne – stosowane w okresie krótkoterminowym w celu uzyskania szybkiej poprawy w momencie zaostrzenia choroby. Dopuszczone do stosowania w ściśle określonej grupie chorych przez okres nie dłuższy niż 7 dni. [29]
- Cyklosporyna A (CsA) – **jest lekiem rekomendowanym do leczenia I rzutu w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych**. Ma działanie wybiórcze we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, skutkując zahamowaniem ekspresji genów dla niektórych cytokin. [29]
- Dupilumab – stosowany do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne systemowe leczenie nie jest wskazane [45]. Polscy eksperci zalecają dupilumab jako leczenie II rzutu w ciężkiej postaci AZS, po niepowodzeniu terapii ogólnej. [29]
- Inne: Metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA) oraz mykofenolan mofetylu (MMF), stosowane są *off-label*, zalecane są do leczenia ciężkiej postaci AZS, opornych na zastosowanie innych terapii. Ich podanie może skutkować wystąpieniem poważnych działań niepożądanych i cechują się działaniem teratogennym. [29]
- Interferon gamma, antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciweleukotrienowe, ale działanie powyższych terapii nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [5].

### 2.10.1. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry

Przeszukano i przeanalizowano następujące strony towarzystw zajmujących się leczeniem chorób skórnych o podłożu alergicznym, w tym:

- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego ([www.ptderm.pl](http://www.ptderm.pl));
- European Dermatology Forum ([www.edf.one](http://www.edf.one));
- National Institute for Health and Care Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk));
- British Association of Dermatologists ([www.bad.org.uk](http://www.bad.org.uk));
- American Academy of Dermatology ([www.aad.org](http://www.aad.org)).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych określających standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oparciu o zasady *Evidence Based Medicine* zidentyfikowano łącznie pięć publikacji opisujących zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu AZS:

- polskie wytyczne PTD/PTA/PTP/PTMR z 2019 roku;
- europejskie wytyczne EDF/EADV/EAACI z 2018 roku,
- brytyjskie wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 roku;
- brytyjskie wytyczne *British Association of Dermatologists* (BAD) z 2013 roku;
- amerykańskie wytyczne *American Academy of Dermatology* (AAD) z 2014 roku.

Zrezygnowano z przytoczenia zaleceń zaprezentowanych w dwóch ostatnich wytycznych tj. wytycznych BAD oraz wytycznych AAD, ze względu na fakt, iż zalecenia te pochodzą z lat 2013/2014 i nie odzwierciedlają aktualnej wiedzy i sposobów leczenia dostępnych obecnie terapii.

W wszystkich zidentyfikowanych zaleceniach klinicznych jako terapię podstawową wymienia się stosowanie emolientów, edukację oraz unikanie czynników ryzyka. Miejscowe kortykosteroidy zalecane są dla pacjentów z AZS, u których pomimo prawidłowej pielęgnacji skóry i stosowania emolientów nie doszło do uzyskania wystarczających efektów klinicznych. W przypadku wystąpienia zaostrzeń choroby wytyczne zalecają stosowanie mGKS o średniej sile działania. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grupy silnie działających, związane jest z wyższym ryzykiem występowania działań niepożądanych. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) są zalecane do miejscowego leczenia jako środki zmniejszające ilość stosowanych glikokortykosteroidów. W celu złagodzenia świądu można zastosować fototerapię, jednakże dostęp do tego leczenia jest utrudniony ze względu na znikomą liczbę ośrodków oferujących taką terapię w Polsce, a obserwowana korzyść kliniczna jest dość zróżnicowana [29, 45].

W przypadku ciężkiej postaci AZS i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie miejscowe zaleca się włączenie leczenia systemowego.

Leczeniem z wyboru w przypadku konieczności wdrożenia leczenia ogólnego jest cyklosporyna. Jest to jedyna z opcji stosowana przez dłuższy czas posiadająca zarejestrowane wskazanie w leczeniu AZS.

Doustne glikokortykosteroidy nie są zalecaną formą terapii ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych, mogą być stosowane w wyjątkowych przypadkach (zaostrzenia choroby) przez okres maksymalnie 7 dni [29, 45].

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania metotreksatu, azatiopryny oraz MMF, w przypadku gdy leczenie cyklosporyną jest nieefektywne, źle tolerowane lub przeciwwskazane. Wszystkie wspomniane terapie obecnie nie posiadają wskazania rejestracyjnego w leczeniu AZS. Wszystkie zidentyfikowane wytyczne wskazują jednak na liczne działania niepożądane towarzyszące tym terapiom [29, 45].

Zgodnie z zaleceniami NICE stosowanie baricycynibu oraz dupilumabu jest rekomendowane u pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, u których choroba nie zareagowała na co najmniej jedną terapię systemową (cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna) lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane [28].

Na stronie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zidentyfikowano dokument opisujący rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotyczące leków biologicznych w terapii atopowego zapalenia skóry (data publikacji 15.10.2021 r.). [30] Nowoczesne leczenie AZS obejmuje dwie grupy produktów leczniczych: przeciwciała monoklonalne (dupilumab) działające precyzyjnie, hamujące konkretne cytokiny lub ich receptory, oraz agonistów lub antagonistów małych cząsteczek, których działanie jest szersze:

- Stosowanie dupilumabu zaleca się pacjentom od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI  $\geq$  16, SCORAD  $\geq$  25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Czas terapii zależy od ustępowania choroby i decyzji lekarza leczącego. Dupilumab może być samodzielnie aplikowany podskórnym przez pacjenta lub jego opiekunów w warunkach domowych. W przypadku braku poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika EASI) należy przerwać leczenie tym lekiem.
- Aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak: lebrikizumab (anty-IL-13), tralokinumab, nemolizumab (anty-IL-31R $\alpha$ ), fezakinumab (anty-IL22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP).

- Agoniści i antagoniści małych cząsteczek: Inhibitory JAK-STAT to grupa leków intensywnie badanych w AZS w ostatnich latach. Działają one mniej wybiórczo niż przeciwciała monoklonalne. Blokują aktywację kinaz janusowych, przemieszczanie sygnału do jądra komórkowego, a także transkrypcję wielu cytokin prozapalnych. Wyniki dotychczasowych badań są obiecujące. Leki te stosuje się głównie doustnie lub miejscowo. Należą do nich: abrocycytnib, baricycynib, upadacycynib, tofacycynib, ruksolitynib (RUX), delgocycynib, cerdulatynib i gusacycynib.

Przedstawione w rekomendacjach wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje jeszcze długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów. Ze względu na złożoną etiopatogenezę AZS, różnice endotypowe i fenotypowe budująca jest perspektywa posiadania w nieodległej przyszłości w terapeutycznym portfolio nowoczesnych leków do stosowania miejscowego, doustnego i parenteralnego zarówno dla grupy pediatrycznej, jak i osób dorosłych. Obecnie u pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS, którzy nie reagują na leczenie miejscowe, zaleca się stosowanie dupilumabu. Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu AZS. [30]

Podsumowanie terapii rekomendowanych w ramach zidentyfikowanych wytycznych przedstawia tabela poniżej. W przedstawionych wytycznych nie uwzględniono rekomendacji dla **abrocycytnibu**, gdyż w momencie opracowywania wytycznych produkt ten nie posiadał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS)

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
<p><i>Interdyscyplinarne wytyczne PTD/PTA/PTP/PTMR, 2019 [29]</i></p> <p><i>Wytyczne PTD/PTA/PTP/PTMR, 2021 [30]</i></p>	<p>Leczenie AZS jest zróżnicowane w zależności od stopnia nasilenia choroby. Podstawą leczenia bez względu na postać choroby jest <b>terapia emolientowa, unikanie istotnych klinicznie alergenów oraz edukacja</b>.</p> <p><b>Emolienty:</b> zaleca się stosowanie emolientów 2–3 razy dziennie, w ilości minimum 500 g tygodniowo u osób dorosłych. Należy dobierać je indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej aktywności oraz ewentualnej alergii kontaktowej. Aktualnie zalecane są emolienty plus – wzbogacone w dodatkowe aktywne substancje, takie jak flawonoidy, saponiny i lizaty bakteryjne. Emolienty należy przechowywać w lodówce.</p> <p><b>Edukacja:</b> Zrozumienie przez pacjenta konieczności stałego i przewlekłego, często wielospecjalistycznego leczenia znacznie poprawia skuteczność terapii.</p> <p><b>Miejscowe kortykosteroidy (mGKS):</b> stosowane w łagodnej postaci AZS (SCORAD&lt;25), w okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie mGKS o średniej sile działania najlepiej wieczorem, gdyż poza efektem przeciwzapalnym wykorzystuje się ich właściwości przeciwświądowe. Często nadużywane ze względu na niską cenę oraz dużą skuteczność. Długotrwałe ich stosowanie wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi.</p> <p>W leczeniu <b>umiarkowanej postaci AZS (SCORAD 25-50)</b> stosuje się następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mokre opatrunki</b> – stosowane u dzieci, metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków (mokrą i suchą). Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych. Aktualnie prowadzone są badania nad proaktywnym zastosowaniem tej terapii, jednak do rekomendacji potrzebne są dalsze badania kliniczne;</li> <li>▪ <b>Klimatoterapia;</b></li> <li>▪ <b>Interwencja psychologiczne lub psychiatryczne;</b></li> <li>▪ <b>Fototerapia:</b> PUVB 311, UVA, PUVA (dorośli);</li> <li>▪ <b>Terapia proaktywna</b> – długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji;</li> </ul>

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Balneoterapia</b> - opcja terapeutyczna do rozważenia (z zastosowaniem wody termalnej).</li> </ul> <p>W leczeniu <b>ciężkiej postaci AZS (SCORAD &gt;50)</b> stosuje się następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cyklosporyna (CsA)</b> – leczenie I wyboru;</li> <li>▪ <b>Dupilumab</b> – 2 linia leczenia po I niepowodzeniu terapii ogólnej;</li> <li>▪ <b>Metotreksat (MTX)</b> <b>mykofenolan mofetylu (MMF)</b>, <b>azatiopryna (AZA)</b> wskazanie pozarejestrycyjne (<i>off-label</i>) w przypadku braku efektywności lub przeciwwskazań do stosowania CsA;</li> <li>▪ <b>Doustne GKS</b> (maksymalnie przez okres 7 dni);</li> <li>▪ Nie ma jednoznacznych dowodów, aby do leczenia świądu AZS stosować leki przeciwhistaminowe I / II klasy;</li> <li>▪ Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrznotopowe zależne od immunoglobuliny E (IgE);</li> <li>▪ W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu oraz homeopatii i ziół chińskich.</li> </ul>
<p><i>Europejskie interdyscyplinarne wytyczne EDF/EADV/EAACI, 2018 [45]</i></p>	<p><b>Terapia podstawowa</b></p> <p>Terapia emolientowa powinna być stosowana często, w minimalnej ilości wynoszącej 250 mg na tydzień dla dorosłych (3b, C). Konieczne jest również stosowanie olejów do kąpieli i substytutów mydła.</p> <p><b>Leczenie miejscowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Miejscowe kortykosteroidy (GKS)</b> są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS szczególnie w <b>ostrej fazie choroby (-, D)</b>. Rozcieńczone miejscowe GKS można stosować pod wilgotnymi okładkami przez krótki okres w okresie zaostrzenia choroby, celem zwiększenia ich skuteczności (1b, A), jak również terapii proaktywnej w celu zmniejszenia nawrotów (1b, A).</li> <li>▪ <b>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk)</b> są również ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS szczególnie w <b>ostrej fazie choroby (-, D)</b>. Należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na mlk. (-, D). mlk są szczególnie wskazane na wrażliwych obszarach skóry (1b, A).</li> <li>▪ <b>Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB</b> są zalecane w ramach fototerapii w leczeniu AZS u dorosłych pacjentów (1b, 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)</li> <li>▪ <b>W leczeniu przeciwświądowym zaleca się:</b> miejscowe stosowanie kortykosteroidów w początkowej fazie zaostrzenia AZS (1a, A); miejscowe inhibitory kalcyneuryny 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, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwświądowa w AZS (4, C). Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS (1b, A).</li> <li>▪ <b>Stosowanie ogólnoustrojowych antybiotyków</b> w krótkim okresie można rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i>. (2b, B). Długotrwałe stosowanie</li> </ul>



Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<p>miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia odporności i uczuleń. (2, D). Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej (4, C); można je również 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> <p><b>Leczenie systemowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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 (-, D).</li> <li>▪ <b>Cyklosporynę A</b> można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego (1a, A). Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV (-, D).</li> <li>▪ <b>Azatiopryna (AZA)</b> może być stosowana (pozarejestryjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (1b, A). AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV (-, D).</li> <li>▪ <b>Mykofenolan mofetylu (MMF)</b> może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS u dorosłych, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana (4, C).</li> <li>▪ <b>Metotreksat (MTX)</b> może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci (4, C).</li> </ul> <p><b>Leczenie biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dupilumab</b> jest zalecany u 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).</li> <li>▪ Nie można zalecić leczenia AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab) (4, C).</li> <li>▪ Leczenie mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach bez odpowiedzi na standardowe leczenie (-, D).</li> </ul> <p><b>Inne terapie systemowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Alitretynoinę</b> należy rozważyć w przypadku <b>atopowego zapalenia skóry dłoni</b>, u <b>dorosłych</b> chorych w wieku rozrodczym, <b>którzy nie reagują na miejscową terapię steroidami</b> (1b, A).</li> <li>▪ <b>Apremilast</b> może być zastosowany w <b>wybranych przypadkach AZS</b> bez odpowiedzi na standardową terapię (-, D).</li> <li>▪ <b>Immunoadsorpcję</b> można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS bez odpowiedzi na standardową terapię (4, D).</li> </ul>
<p>NICE, 2021 [28]</p>	<p><b>Miejscowe kortykosteroidy</b> – zaleca się stosowanie raz lub dwa razy dziennie.</p> <p><b>W leczeniu wyprysku skórniego po niepowodzeniu leczenia miejscowymi GKS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Baricitinib</b> w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, wyłącznie w przypadku, gdy choroba nie zareagowała na co najmniej jedną terapię immunosupresyjną, taka jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan</li> </ul>

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<p>mofetylu lub są one nieodpowiednie w przypadku gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy produkt zgodnie z umową.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dupilumab</b> w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, wyłącznie w przypadku gdy choroba nie zareagowała na co najmniej jedną inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane.</li> <li>▪ Miejscowo <b>takrolimus</b> zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja leczenia II rzutu w przypadku umiarkowanego do ciężkiego wyprysku atopowego u dorosłych i dzieci od 2 roku życia, który nie był kontrolowany przez miejscowe kortykosteroidy, w przypadku poważnego ryzyka AE związanych z dalszym miejscowym leczeniem kortykosteroidami (szczególnie nieodwracalnym zanikiem skóry).</li> <li>▪ <b>Alitretynoiny</b>, zgodnie ze wskazaniem jako opcja leczenia osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, który nie zareagował na silne miejscowe kortykosteroidy, u chorych z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i oceną DLQI co najmniej 15.</li> </ul>

Poziom dowodów naukowych:

1a - metaanaliza 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

Zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie stopnia wiarygodności dowodów. Stopień rekomendacji:

A – 1a, 1b; B – 2a, 2b, 3a, 3b; C – 4; D – opinia ekspertów.

Tabela 8. Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych.

Kraj	Polska	Europa	Wielka Brytania
<b>Terapie</b>	<i>Interdyscyplinarne wytyczne PTD/PTA/PTP/PTMR, 2019 [29]</i>	<i>Europejskie interdyscyplinarne wytyczne EDF/EADV/EAAACI, 2018 [45]</i>	<i>NICE, 2021 [28]</i>
<b>Emolienty</b>	+	+	+
<b>Miejscowe GKS</b>	+	+	+
<b>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny</b>	+	+	+
<b>Fototerapia</b>	+	+	+
<b>Leki przeciwhistaminowe</b>	+	+	+
<b>Terapie systemowe</b>			
<b>Ogólnoustrojowe GKS</b>	+ (maks. 7 dni)	+ (maks. 7 dni)	+
<b>Cyklosporyna</b>	+ (leczenie I wyboru)	+ (maks. 2-letni schemat ciągły)	+
<b>Azatiopryna</b>	+	+ (pozarejestacyjnie, stosowana jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana)	+
<b>Metotreksat (MTX)</b>	+	+ (pozarejestacyjnie)	+
<b>Mykofenolan mofetylu (MMF)</b>	+	+ (pozarejestacyjnie, stosowana jeśli cyklosporyna jest nie jest skuteczna lub przeciwwskazana)	+
<b>Dupilumab</b>	+ (po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną)	+ (włączony, jeśli leczenie miejscowe nie jest	+ (włączony w przypadku gdy choroba nie

		wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane)	zareagowała na co najmniej jedną inną terapię wymienioną wyżej)
--	--	---	---

### 2.10.2. Leki refundowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Zgodnie z obwieszczeniem MZ [31] spośród zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych aktualnie finansowane są wskazane poniżej substancje czynne/ technologie:

- Kortykosteroidy do stosowania na skórę (zarówno te o słabej i średniej sile działania – grupa limitowa 55.0 oraz kortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania – grupa limitowa 56.0);
- Antybiotyki stosowane w przypadku nadkażeń bakteryjnych ran są finansowane w Polsce;
- Leki przeciwhistaminowe są finansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej oraz 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne we wskazaniach pozarejestacyjnych [31].
- Fototerapia refundowana jest w ramach procedury 99.821: „Leczenie naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [46];
- Kortykosteroidy do stosowania ogólnego (prednison, prednisolon, triamcynolon) są finansowane ze środków publicznych w ramach następujących grup limitowych: 81.2 oraz 82.4- 82.6. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – kortykosteroidy do stosowania doustnego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, w szczególności w postaci ciężkiej (prednisolon) oraz odpornej na inne metody leczenia (triamcynolon);
- Cyklosporyna finansowana jest ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.:
  - Leczeniu ciężkiego AZS, u pacjentów u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (produkt leczniczy Cycloid®);
  - Leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (Equoral® i Sandimmun Neoral®) [31].
- Leczenie biologiczne z zastosowaniem dupilumabu (Dupixent®) dostępne jest dla pacjentów w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którego kryteria kwalifikacji przedstawiają się następująco:

Do programu dla **dupilumabu** kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
  - 2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (IGA równe 4) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i spełniają jedno z poniższych kryteriów:
    - a) niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, albo
    - b) przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo
    - c) wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną;
  - 3) niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej;
  - 4) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikami EASI  $\geq 20$  i BSA  $\geq 10\%$  powierzchni skóry zmieniony chorobowo.
- Substancje czynne metotreksat i azatiopryna finansowane są ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestacyjnym – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w CHPL;

- Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus), mykofenolan mofetylu nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w omawianej populacji.

Tabela 9. Substancje czynne finansowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry [31].

Rodzaj substancji czynnej	Wskazanie refundacyjne	Grupa limitowa	Odpłatność pacjenta
Hydrokortyzon	Atopowe zapalenie skóry	55.0 glikokortykosteroidy do stosowania na skórę o słabej i średniej sile działania	50%
Klobetazol Flutikazon Mometazon	Klobetazol: trudne w leczeniu choroby skóry Flutikazon: atopowe zapalenie skóry u dorosłych i młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 r.ż. Mometazon: atopowe zapalenie skóry	56.0 glikokortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania	50%
Cetyryzyna, Lewocetyryzyna Loratadyna	Cetyryzyna: atopowe zapalenie skóry powyżej 6 miesięcy Lewocetyryzyna: atopowe zapalenie skóry Loratadyna: atopowe zapalenie skóry u pacjentów od 2 roku życia	207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	30%
Deksametazon	Początkowy etap leczenia, rozległych, poważnych ostrych chorób skóry, wrażliwych na działanie GKS (np. wyprysk skóry)	81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykosteroidy do podawania doustnego	Ryczałt
Prednizolon	Atopowe zapalenie skóry, ciężkie choroby skóry	82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykosteroidy do podawania doustnego - prednisolon	Ryczałt
Prednizon	Atopowe zapalenie skóry	82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykosteroidy do podawania doustnego - prednison	Ryczałt
Triamcynolon	Atopowe zapalenie skóry, odporne na inne metody leczenia	82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykosteroidy do podawania doustnego – triamcynolon	30%
Cyklosporyna	Atopowe zapalenie skóry	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	Ryczałt
Metotreksat	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w CHPL	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Ryczałt
Azatiopryna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w CHPL	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Ryczałt

<b>Dupilumab</b>	Ciężka postać AZS w ramach programu lekowego B.124	1230.0, Dupilumab	Bezpłatny
------------------	--	-------------------	-----------

### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

W dniu 14 października Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Cibinqo®, przeznaczonego do leczenia atopowego zapalenia skóry, natomiast w dniu 9 grudnia 2021 r. lek został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [16]

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cibinqo® (abrocetynyb) w postaci tabletek powlekanych (50 mg, 100 mg oraz 200 mg), który jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego [7].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Cibinqo®.

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo® (abrocetynyb)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Cibinqo®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Abrocetynyb
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tabletki powlekane 50 mg</li> <li>▪ tabletki powlekane 100 mg</li> <li>▪ tabletki powlekane 200 mg</li> </ul>
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tabletki 50 mg, 28 tabl.</li> <li>▪ tabletki 100 mg, 28 tabl.</li> <li>▪ tabletki 200 mg, 28 tabl.</li> </ul>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie <sup>3</sup>
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cibinqo®; <sup>2</sup> Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Cibinqo® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Cibinqo® [34]; <sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [44] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Cibinqo® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Cibinqo® (abrocetynyb) [7]

Informacje	Dane		
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Cibinqo® 50 mg, tabletki powlekane	Cibinqo® 100 mg, tabletki powlekane	Cibinqo® 200 mg, tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: D11AH08. Inne produkty dermatologiczne, środki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów;		
Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg abrocetynybu	Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg abrocetynybu	Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg abrocetynybu
Wygląd produktu leczniczego	Różowa, owalna tabletki o długości około 11 mm i szerokości 5 mm z wytłoczonym napisem „PFE”	Różowa, okrągła tabletki o średnicy około 9 mm z wytłoczonym napisem „PFE” po jednej stronie	Różowa, owalna tabletki o długości około 18 mm i szerokości 8 mm z wytłoczonym napisem „PFE”

Informacje	Dane		
	po jednej stronie i „ABR 50” po drugiej stronie	i „ABR 100” po drugiej stronie	po jednej stronie i „ABR 200” po drugiej stronie
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych. Blister z polichlorku winylidenu (PVDC), pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych.	Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych. Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych	Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 14 lub 30 tabletek powlekanych. Blister z PVDC, pokryty folią aluminiową, zawierający 7 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 91 tabletek powlekanych
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/21/1593/001 EU/1/21/1593/002 EU/1/21/1593/003 EU/1/21/1593/004 EU/1/21/1593/005	EU/1/21/1593/006 EU/1/21/1593/007 EU/1/21/1593/008 EU/1/21/1593/009 EU/1/21/1593/010	EU/1/21/1593/011 EU/1/21/1593/012 EU/1/21/1593/013 EU/1/21/1593/014 EU/1/21/1593/015
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia		
<b>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	9 grudnia 2021 r.		
<b>Data pierwszej publikacji ChPL na stronie EMA</b>	17 grudnia 2021 r.		
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE		
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	Brak finansowania leku		

### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Abrocotyrib jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami uczestniczącymi w przekazywaniu sygnałów wynikających z interakcji cytokin lub receptorów czynników wzrostu na błonie komórkowej, co wpływa na komórkowe procesy hematopoezy i funkcjonowania komórek odpornościowych. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. *signal transducers and activators of transcription*), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT. [7]

W testach biochemicznych abrocotyrib wykazuje selektywność wobec JAK1 względem 3 pozostałych izoform JAK, a mianowicie JAK2 (28-krotnie), JAK3 (> 340-krotnie) i kinazy tyrozynowej 2 (TYK2, 43-krotnie). W procesach komórkowych abrocotyrib preferencyjnie hamuje indukowaną cytokinami fosforylację STAT przez pary sygnałowe z udziałem JAK1, a oszczędza przekazywanie sygnałów przez pary JAK2/JAK2 lub JAK2/TYK2. Znaczenie selektywnego hamowania enzymatycznego określonych enzymów JAK, które miałyby wpływ na efekt kliniczny, nie jest obecnie znane. [7]

### 3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Cibinqo® jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. [7].

### 3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Cibinqo® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry [7].

#### 3.1.3.1. Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 200 mg raz na dobę [7].

- U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę.
- Podczas leczenia dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć w zależności od tolerancji i skuteczności. Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. Maksymalna dawka dobową to 200 mg.

Produkt leczniczy Cibinqo® można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii.

U pacjentów niewykazujących korzyści z leczenia po 24 tygodniach należy rozważyć jego przerwanie.

**Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych:** W tabeli poniżej przedstawiono sposób monitorowania wyników badań laboratoryjnych.

Tabela 12. Badania laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania

Badania laboratoryjne	Wytyczne dotyczące monitorowania	Postępowanie
Pełna morfologia krwi, w tym liczba płytek krwi, bezwzględna liczba limfocytów (ALC, ang. <i>absolute lymphocyte count</i> ), bezwzględna liczba neutrofilii (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i> ) i hemoglobina (Hb)	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania medycznego.	<p>Płytki krwi: Jeśli liczba płytek krwi będzie wynosiła <math>&lt; 50 \times 10^3/\text{mm}^3</math>, leczenie należy przerwać.</p> <p>ALC: Jeśli ALC będzie wynosiła <math>&lt; 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3</math>, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ALC będzie ponownie większa od tej wartości. Po potwierdzeniu leczenie należy zakończyć.</p> <p>ANC: Jeśli ANC będzie wynosiła <math>&lt; 1 \times 10^3/\text{mm}^3</math>, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ANC będzie ponownie większa od tej wartości.</p> <p>Hb: Jeśli stężenie Hb będzie wynosiło <math>&lt; 8 \text{ g/dl}</math>, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy stężenie Hb będzie ponownie większe od tej wartości.</p>
Parametry lipidowe	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta i zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii	Pacjentów należy monitorować zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego dotyczącymi hiperlipidemii.

**Rozpoczęcie leczenia:** Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosi  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  lub wartość stężenia hemoglobiny wynosi  $< 10 \text{ g/dl}$ .

**Przerwanie dawkowania:** Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, posocznica lub zakażenie oportunistyczne, należy rozważyć wstrzymanie dawkowania do czasu ustąpienia zakażenia. Przerwanie dawkowania może być również konieczne u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, jak opisano w Tabeli 12.



**Pominięcie dawki:** W razie pominięcia dawki pacjentom należy zalecić przyjęcie tej dawki tak szybko, jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin. W takim przypadku pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następnie leczenie należy wznowić, przyjmując kolejną dawkę o planowej porze.

**Interakcje:** U pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP2C19 i umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP2C19 w monoterapii (np. fluwoksaminą, flukonazolem, fluoksetyną i tyklopidyną) zalecaną dawkę należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi induktorami enzymów CYP2C19 i CYP2C9 (np. ryfampicyną, apalutamidem, efawirenzem, enzalutamidem, fenytoiną).

### 3.1.3.2. Szczególne populacje pacjentów

**Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, czyli u których szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosi od 60 do < 90 ml/min. U pacjentów z umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawkę abrocytynibu należy zmniejszyć o połowę, do 100 mg lub 50 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa to 50 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 100 mg. Nie badano stosowania abrocytynibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych terapii nerkozastępczej.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie abrocytynibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

**Pacjenci w podeszłym wieku:** Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych to 100 mg raz na dobę.

**Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cibinqo® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Produkt Cibinqo® badano u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat. Jednak ze względu na zmiany w kościach u młodych szczurów (porównywalne do człowieka w wieku 3 miesięcy), potrzebne są dodatkowe dane długoterminowe dotyczące dorastającej młodzieży, aby stwierdzić, że korzyści przewyższają ryzyko.

### 3.1.3.3. Sposób podawania

Produkt leczniczy Cibinqo® należy przyjmować doustnie raz na dobę, wraz z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

U pacjentów, u których występują nudności, przyjmowanie tabletek wraz z posiłkiem może złagodzić nudności.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ tych sposobów podawania nie badano w badaniach klinicznych. [7]

### 3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Cibinqo® są [7]:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), wapnia wodorofosforan bezwodny (E341ii), glikolan sodowy skrobi, magnezu

stearynian (E470b), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol (E1521), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172);

- Aktywne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe, w tym gruźlica;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Cięża i karmienie piersią.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania dla ocenianego produktu leczniczego [7]:

- **Ciężkie zakażenia:** U pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami w badaniach klinicznych były opryszczka zwykła, półpasiec i zapalenie płuc. U pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem ogólnoustrojowym nie wolno rozpoczynać leczenia; Przed rozpoczęciem leczenia abrocycynibem stosunek korzyści do ryzyka należy rozważyć u pacjentów:
  - z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem,
  - narażonych na gruźlicę,
  - z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie,
  - mieszkających lub podróżujących po obszarach endemicznego występowania gruźlicy, lub grzybic,
  - z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażenia.
- **Szczepienia:** Brak danych dotyczących odpowiedzi na szczepienia u pacjentów leczonych abrocycynibem. W trakcie leczenia lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem należy unikać szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy. Przed rozpoczęciem terapii tym produktem leczniczym zaleca się wykonanie wszystkich szczepień, w tym szczepień profilaktycznych przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi w sprawie szczepień.
- **Zdarzenia zakrzepowe, w tym zatorowość płucna:** U pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Abrocycynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ZŻG lub ZP. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka ZŻG lub ZP, to podeszły wiek, otyłość, ZŻG lub ZP w wywiadzie, zaburzenia prozakrzepowe, stosowanie złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, duże zabiegi chirurgiczne lub długotrwałe unieruchomienie. Jeśli wystąpią objawy kliniczne ZŻG lub ZP, leczenie należy przerwać i pacjenta niezwłocznie poddać badaniom a następnie wdrożyć odpowiednie leczenie.
- **Nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory skóry):** W badaniach klinicznych abrocycynibu obserwowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nieczerniakowych nowotworów skóry. Dane kliniczne wymagane do oceny ewentualnego związku ekspozycji na abrocycynib z rozwojem nowotworów są niewystarczające. Nadal prowadzone są długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki macicy in situ albo przy rozważaniu dalszego leczenia abrocycynibem pacjentów, u których powstał nowotwór złośliwy, należy wziąć pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści z leczenia. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem raka skóry zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry.
- **Nieprawidłowości hematologiczne:** Potwierdzoną  $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$  i liczbę płytek krwi  $< 50 \times 10/mm^3$  obserwowano u mniej niż 0,5% pacjentów w badaniach klinicznych. U pacjentów z liczbą płytek krwi  $< 150 \times 10^3/mm^3$ ,  $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ ,  $ANC < 1,2 \times 10^3/mm^3$  lub wartością stężenia hemoglobiny  $< 10 g/dl$  nie należy rozpoczynać leczenia abrocycynibem. Pełną morfologię krwi należy monitorować po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia a następnie zgodnie z rutynową praktyką medyczną.

- **Lipidy:** W grupie pacjentów leczonych abrocycynibem zgłaszano zależne od dawki zwiększenie wartości parametrów lipidowych we krwi w porównaniu z wartościami w grupie otrzymującej placebo. Parametry lipidowe należy oceniać po około 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie indywidualnie u każdego pacjenta, zależnie od ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Nie określono wpływu zwiększenia wartości parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjentów z nieprawidłowymi parametrami lipidowymi należy dalej monitorować i poddawać leczeniu zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, ze względu na znane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane z hiperlipidemią. U pacjentów w znacznym stopniu obciążonych czynnikami ryzyka takich powikłań należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania abrocycynibu w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia atopowego zapalenia skóry. Jeśli wybrano abrocycynib, należy wdrożyć interwencje w celu kontrolowania stężenia lipidów, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego.
- **Pacjenci w podeszłym wieku:** Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku był podobny do tego w populacji dorosłych, przy czym zaobserwowano następujące odstępstwa: w porównaniu z młodszymi pacjentami u większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaistniała konieczność przerwania udziału w badaniach klinicznych i częściej występowały ciężkie działania niepożądane; u pacjentów w wieku 65 lat i starszych istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia niskich wartości liczby płytek krwi i ALC; częstość półpaśca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była wyższa niż u młodszych pacjentów. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat są ograniczone.
- **Choroby autoimmunologiczne lub immunosupresyjne produkty lecznicze:** Pacjenci z zaburzeniami odporności lub pacjenci, których krewni pierwszego stopnia mają dziedziczny niedobór odporności, zostali wykluczeni z badań klinicznych i brak informacji na ich temat. Nie badano połączenia z immunomodulatorami biologicznymi, silnymi lekami immunosupresyjnymi, jak cyklosporyna, ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków z abrocycynibem, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka nadmiernej immunosupresji.

### 3.2.Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cibinqo®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – abrocycynib (Cibinqo®) Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.03.2022 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

W serwisach internetowych agencji HTA tj.

- **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Polska),
- **HAS** (Haute Autorité de Santé, Francja),
- **IQWiG** (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Niemcy),
- **GB-A** (Gemeinsamer Bundesausschuss, Niemcy),
- **SBU** (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja),
- **PTAC** (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia),

wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono informacji na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej interwencji.

Na stronach *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A)* oraz *The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH)*, znaleziono jedynie informacje, iż, aktualnie postępowanie w sprawie oceny zasadności finansowania abrocycynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry jest w trakcie opracowywania. Na stronach GB-A oraz NICE przewidziano datę publikacji na odpowiednio na lipiec oraz październik 2022 r.

**Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cibinqo® w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry**

Organizacja	Kraj	Status rekomendacji	Komentarz
NICE, 2021 [1]	Wielka Brytania	W trakcie przygotowania	W całym wskazaniu rejestracyjnym
GB-A, 2022 [7]	Niemcy	W trakcie przygotowywania	W całym wskazaniu rejestracyjnym
CADTH, 2021 [6]	Kanada	W trakcie przygotowania	W całym wskazaniu rejestracyjnym

## 4. KOMPARATORY

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [4] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [4].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [39, 44].

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Cibinqo® jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.2) i obejmuje dorosłych pacjentów z:

- 1) umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry:
  - którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego
- 2) którzy wymagają leczenia ogólnego;
- 3) atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikiem EASI  $\geq 16$

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z kryteriami proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.2) oraz zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Cibinqo® [7].

Obecnie terapia abrocycytnibem nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

Jako podstawową terapię w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) odnalezione wytyczne na etapie analizy problemu decyzyjnego wskazują odpowiednią pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów. Wspomagająco można również stosować miejscowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwświądowe z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyki w przypadku zakażeń skóry. W ciężkim AZS stosuje się cyklosporynę (jako lek I wyboru), dupilumab (jako lek II wyboru), oraz leki pozarejestracyjne: metotreksat (MTX), azatiopryna, mykofenolan mofetylu w przypadku braku efektywności lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny. We wszystkich wytycznych zalecane jest również stosowanie glikokortykosteroidów, jednak z wyraźnym zaznaczeniem ostrożności i czasu ich stosowania.

Wg opinii eksperta (prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii) przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Dupixent® aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, nie reagujących na wymienione powyżej terapie (cyklosporyna, MTX, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) [3].

Tytułem wstępu należy zaznaczyć, że sposób postępowania jak i dostępne terapie różnią się w zależności od stopnia nasilenia AZS, stąd wywód dotyczący uzasadnienia wyboru komparatora zostanie poprowadzony oddzielnie dla populacji chorych z umiarkowaną i populacji chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry.

#### Populacja pacjentów z umiarkowaną postacią choroby

Aktualne wytyczne leczenia AZS wskazują, iż w przypadku dorosłych pacjentów z **umiarkowaną** postacią AZS leczeniem z wyboru jest zastosowanie terapii miejscowej – na którą składają się terapia emolientowa wraz z miejscowym leczeniem kortykosteroidami i/lub inhibitorami kalcyneuryny [29, 45].

Możliwe jest również zastosowanie leków przeciwhistaminowych [29, 45].

W wyjątkowych przypadkach można również rozważyć zastosowanie fototerapii, jednakże leczenie to związane jest z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych [29, 45].

W przypadku braku tolerancji, występowania przeciwwskazań oraz nieskuteczności lub utraty skuteczności na leczenie miejscowe brak jest aktualnie innych skutecznych opcji terapeutycznych, stąd chorzy z umiarkowaną postacią AZS zmuszeni są do kontynuowania suboptymalnego sposobu leczenia miejscowego. Chorzy ci zatem stanowią populację, w której mamy do czynienia z występowaniem dużej niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Podsumowując, biorąc pod uwagę zapisy proponowanego Programu Lekowego dla Produktu Leczniczego Cibinqo® do PL kwalifikują się dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, ze wskaźnikiem EASI  $\geq 16$  [37], to właśnie kontynuacja suboptymalnego leczenia – zwana dalej standardową terapią (SoC) stanowi jedyny właściwy komparator dla abrocytynibu w tej szczególnej, dotychczas niezaopiekowanej terapeutycznie podgrupie chorych.

#### Populacja pacjentów z ciężką postacią choroby

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w przypadku dorosłych chorych z ciężką postacią choroby leczeniem z wyboru jest podanie finansowanej ze środków publicznych **cyklosporyny**.

Rozpatrując cyklosporynę jako potencjalny komparator należy wziąć pod uwagę kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla leku Cibinqo® tj dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, ze wskaźnikiem EASI  $\geq 16$  [37] należy wskazać, iż cyklosporyna stosowana jako leczenie z wyboru (leczenie I linii) nie stanowi dla abrocytynibu odpowiedniego komparatora.

Inne terapie systemowe, które można zastosować w przypadku pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry tj. metotreksat, azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu, stanowią obecnie ostatnią linię leczenia z uwagi na brak wskazań rejestracyjnych do ich stosowania, ograniczoną skuteczność i wysokie ryzyko działań niepożądanych towarzyszących terapii [29, 45]. Ponadto, biorąc pod uwagę niejednoznacznie brzmiące wskazanie refundacyjne dla azatiopryny i metotreksatu - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [31] trudno w praktyce określić, czy dane technologie są rzeczywiście finansowane w tym wskazaniu. Biorąc pod uwagę powyższe nie powinny one być rozważane jako terapie konkurencyjne dla innych skutecznych terapii rekomendowanych przez wytyczne.

Wytyczne wskazują również możliwość zastosowania doustnych GKS jednakże, przy wyraźnym podkreśleniu, iż znajdują one zastosowanie **jedynie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń choroby (do 7 dni)**, stąd nie stanowią one powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla abrocytynibu [29, 45].

W ramach leczenia II rzutu wszystkie zidentyfikowane wytyczne rekomendują stosowanie **dupilumabu** [29, 45]. Aktualnie dupilumab finansowany jest w Polsce w ramach programu lekowego B.124 [31]. Kryteria włączenia do programu obejmują dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby (EASI  $\geq 20$  i BSA  $\geq 10\%$  powierzchni skóry zmieniony chorobowo), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy nietolerancja, albo przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną [31].



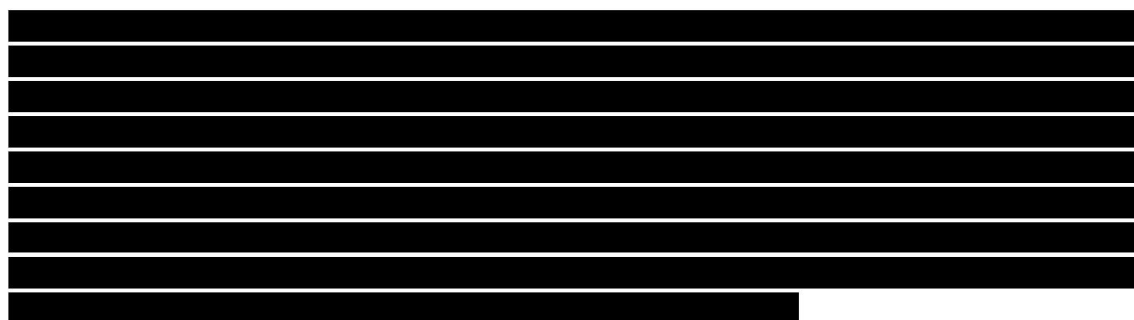
W tabeli poniżej przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatora/ów dla abrocycynibu. Rozpatrywanymi technologiami alternatywnymi dla abrocycynibu były refundowane w Polsce terapie stosowane w leczeniu AZS tj. kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym, leki przeciwhistaminowe, cyklosporyna A, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, dupilumab, fototerapia oraz standardowa terapia obejmująca zastosowanie leczenia miejscowego, którego podstawę stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny.

**Tabela 14. Uzasadnienie wyboru komparator/ów dla abrocycynibu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS**

Potencjalny komparator	Uzasadnienie	Adekwatny komparator
SoC* – terapia standardowa	Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego niezależnie od stopnia nasilenia objawów stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W przypadku nieskuteczności lub utraty skuteczności na leczenie miejscowe brak jest aktualnie innych skutecznych opcji terapeutycznych, stąd chorzy z umiarkowaną postacią AZS zmuszeni są do kontynuowania suboptymalnego sposobu leczenia miejscowego.	Tak w umiarkowanej postaci AZS
Kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym	Kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym - stosowane są jedynie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń, nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator w analizowanym wskazaniu, mogą być rozpatrywane jako element terapii standardowej.	Nie
Leki przeciwhistaminowe	Nie ma jednoznacznych dowodów, aby do leczenia świądu AZS stosować leki przeciwhistaminowe I / II klasy (wytyczne polskie [29]). Nie można zatem uznać tych leków jako rutynowej terapii, która mogłaby być zastąpiona przez abrocycynib w praktyce klinicznej.	Nie
Cyklosporyna A	Cyklosporyna A jest stosowana jako I linia leczenia systemowego, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie abrocycynib nie zastąpi cyklosporyny, będzie stosowany jako kolejna linia leczenia po cyklosporynie.	Nie
Azatiopryna	Żaden z wymienionych preparatów nie został zarejestrowany do leczenia AZS (stosowanie pozarejestrowane), a dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone i cechują się niską jakością. Wymienione technologie lekowe wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń	Nie

Potencjalny komparator	Uzasadnienie	Adekwatny komparator
Metotreksat	niepożądanych oraz teratogennością. Z uwagi na szerokie wskazanie refundacyjne azatiopryny i metotreksatu (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), w ramach którego potencjalnie można zakwalifikować leczenie AZS, nie jest możliwe określenie czy leki te rzeczywiście są refundowane w tym wskazaniu. Jednakże, ze względu na omówioną specyfikę tych substancji, uważa się, że leki te charakteryzują się niskim zużyciem w praktyce klinicznej i można przewidywać, że nie będą one zastępowane przez nowe leki dedykowane pacjentom z atopowym zapaleniem skóry, tj. wnioskowanym abrocytynibem.	
Mykofenolan mofetylu		
Dupilumab	Jedyny lek biologiczny, który jest dostępny dla pacjentów z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego. Rekomendowany wg wytycznych jako II linia leczenia systemowego u chorych z ciężkim AZS [29, 30].	Tak w ciężkiej postaci AZS
Fototerapia	Nie będzie zastępowana przez abrocytynib w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu.	Nie

\*Terapia standardowa obejmuje zastosowanie leczenia miejscowego, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny



## 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu AZS przedstawiono w rozdziale 9.3, na podstawie aktualnego z dnia 22 sierpnia 2022 roku [31].

### 4.2.1. Charakterystyka komparatora (Dupixent®) dla ciężkiej postaci AZS

Charakterystykę wybranego komparatora dla populacji chorych z ciężką postacią AZS przedstawiono w poniższej tabeli na przykładzie ChPL Dupixent® [11] dostępnej na stronie EMA.

Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) [11]

Cecha	Opis
Nazwa Produktu Leczniczego	Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bledożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9.
Skład jakościowy i ilościowy	Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.



Cecha	Opis		
	<p>Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).</p> <p>Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</p> <p>Każdy wstrzykiwacz do jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).</p> <p>Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi alfa interleukiny 4 (IL-4), hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.</p>		
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.</p>		
<b>Wskazania do stosowania*</b>	<p><u>Dorośli i młodzież</u></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent 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.</p>		
<b>Grupa terapeutyczna</b>	Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów		
<b>Kod ATC</b>	D11AH05		
<b>Dawkowanie*</b>	<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>Leczenie towarzyszące</u></p> <p>Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowie i okolice narządów płciowych.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach 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>		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą stanowiącą składnik leku.		
<b>Działania niepożądane</b>	<u>Dorośli</u>		
	<b>Klasyfikacja układów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówek Opryszczka jamy ustnej
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
	Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko  Nieznana	Choroba posurowicza/reakcje podobne do choroby posurowicznej Reakcja anafilaktyczna Obrzęk naczynioworuchowy
	Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Alergiczne zapalenie spojówek Świąd oka Zapalenie powiek	

Cecha	Opis			
		Niezbyt często	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	
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Sanofi Aventis Groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Francja			
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/17/1229/009 EU/1/17/1229/013	EU/1/17/1229/010 EU/1/17/1229/014	EU/1/17/1229/011 EU/1/17/1229/015	EU/1/17/1229/012 EU/1/17/1229/016
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	26 września 2017 r.			
<b>Status refundacji</b>	B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego - załącznik B.124			

\* przedstawiono jedynie informacje dotyczące wnioskowanego wskazania tj. atopowego zapalenia skóry w populacji chorych dorosłych

#### 4.2.2. Standardowa terapia (SoC)

Standardowa terapia (SoC) została zdefiniowana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego na które składają się terapia emolientowa oraz miejscowe glikokortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. Stąd w ramach charakterystyki komparatora przedstawiono przykładowe charakterystyki leków które mogą zostać zastosowane w ramach terapii standardowej. Ponadto, w przypadku leczenia zaostrzeń choroby przedstawiono również charakterystykę refundowanego kortykosteroidu o działaniu miejscowym i dużej sile działania.

Jako reprezentanta grupy limitowej 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej lub średniej sile działania wybrano produkt leczniczy Hydrocortisonum AFP krem 10 mg/g [12]. W grupie limitowej leków 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania wybrano jako reprezentanta pierwszy lek z tej grupy - produkt leczniczy Dermovate® [10]. Ponadto jako reprezentanta grupy miejscowych inhibitorów kalcyneuryny wybrano – produkt leczniczy Protopic® (takrolimus) [13]. Szczegółowe charakterystyki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Hydrocortisonum AFP® (hydrokortyzon octanu) [12]

Cecha	Opis
<b>Nazwa Produktu Leczniczego</b>	Hydrocortisonum AFP, 10 mg /g, krem
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Biały krem
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	1 g kremu zawiera 10 mg hydrokortyzonu octanu (Hydrocortisoni acetate). <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</u> alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, glikol propylenowy, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan. <u>Wykaz substancji pomocniczych:</u> alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, glikol propylenowy, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, makrogołu eter cetostearylowy, parafina ciekła, sorbitanu stearynian, wazelina biała, woda oczyszczona

Cecha	Opis										
<b>Mechanizm działania</b>	Octan hydrokortyzonu jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne.										
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Hydrocortisonum AFP stosuje się miejscowo w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- atopowe zapalenie skóry;</li> <li>- liszaj rumieniowaty;</li> <li>- rumień wielopostaciowy;</li> <li>- liszaj płaski o nasilonym świądzie;</li> <li>- łojotokowe zapalenie skóry;</li> <li>- różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciały;</li> <li>- łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona;</li> <li>- świerzbiczka;</li> <li>- kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami.</li> </ul>										
<b>Grupa terapeutyczna</b>	Kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne, jednoskładnikowe, o słabym działaniu.										
<b>Kod ATC</b>	D07AA02										
<b>Dawkowanie</b>	Podanie miejscowe na skórę. Nakładać niewielką ilość kremu na miejsce zmienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę. Na skórę twarzy nie stosować dłużej niż przez 3 dni.										
<b>Przeciwwskazania</b>	Nie należy stosować produktu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w nadwrażliwości na hydrokortyzonu octan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych;</li> <li>- w trądziku zwykłym;</li> <li>- w trądziku różowatym;</li> <li>- w atrofii (zaniku) skóry;</li> <li>- w nowotworach i stanach przednowotworowych skóry;</li> <li>- w dermatitis perioralis;</li> <li>- na zmiany gruźlicze skóry;</li> <li>- na otwarte rany i uszkodzoną skórę;</li> <li>- we współistniejącej grzybicy układowej.</li> </ul>										
<b>Działania niepożądane</b>	W razie długotrwałego stosowania produktu (przez okres dłuższy niż 14 dni), mogą wystąpić działania niepożądane.										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>Zanikowe zapalenie skóry zapalenie mieszków włosowych alergia kontaktowa zapalenie okołoooczne (dermatitis periorbicularis) nadmierne owłosienie opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń wybroczyny rozstępy plamica posterooidowa (przebarwienia i odbarwienia skóry) trądzik posterooidowy dermatitis perioralis pieczenie zaczerwienienie nadmierna suchość</td> </tr> <tr> <td>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Nadkażenia bakteryjne grzybicze i wirusowe wtórne zakażenia</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>Powierzchnowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Jaskra Zaćma</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Działanie niepożądane	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zanikowe zapalenie skóry zapalenie mieszków włosowych alergia kontaktowa zapalenie okołoooczne (dermatitis periorbicularis) nadmierne owłosienie opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń wybroczyny rozstępy plamica posterooidowa (przebarwienia i odbarwienia skóry) trądzik posterooidowy dermatitis perioralis pieczenie zaczerwienienie nadmierna suchość	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenia bakteryjne grzybicze i wirusowe wtórne zakażenia	Zaburzenia naczyniowe	Powierzchnowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny	Zaburzenia oka	Jaskra Zaćma
	Klasyfikacja układów MedDRA	Działanie niepożądane									
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zanikowe zapalenie skóry zapalenie mieszków włosowych alergia kontaktowa zapalenie okołoooczne (dermatitis periorbicularis) nadmierne owłosienie opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń wybroczyny rozstępy plamica posterooidowa (przebarwienia i odbarwienia skóry) trądzik posterooidowy dermatitis perioralis pieczenie zaczerwienienie nadmierna suchość									
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenia bakteryjne grzybicze i wirusowe wtórne zakażenia									
Zaburzenia naczyniowe	Powierzchnowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny										
Zaburzenia oka	Jaskra Zaćma										

Cecha	Opis
	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.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Aflfarm Farmacja Polska Sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151 95-200 Pabianice tel. (42) 22-53-100
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	Pozwolenie nr 9503
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	14 sierpnia 2002 r.
<b>Status refundacji</b>	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – grupa limitowa 55.0

Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Protopic® (takrolimus) [13]

Cecha	Opis
<b>Nazwa Produktu Leczniczego</b>	Protopic 0,03% maść
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Maść o barwie białej do lekko żółtawej.
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	1 g produktu leczniczego Protopic 0,03% maść zawiera 0,3 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,03%). <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</u> Butylohydroksytoluen (E321) 15 mikrogramów/g maści <u>Wykaz substancji pomocniczych:</u> wazelina biała, parafina ciekła, propylenu węglan, воск biały, parafina stała, Butylohydroksytoluen (E321), All-rac- $\alpha$ -tokoferol
<b>Mechanizm działania</b>	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. 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- $\alpha$ i IFN- $\gamma$ . 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, bazoofilii i eozynofili. 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. 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.

Cecha	Opis										
Wskazania do stosowania*	<p><u>Dorośli i młodzież (16 lat i powyżej)</u></p> <p><u>Leczenie fazy ostrej</u> 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><u>Leczenie podtrzymujące</u> 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>										
Grupa terapeutyczna	Produkty stosowane w leczeniu dermatoz, z wyłączeniem kortykosteroidów.										
Kod ATC	D11AH01										
Dawkowanie*	<p>Leczenie produktem Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Protopic dostępny jest w dwóch mocach, Protopic 0,03% maść i Protopic 0,1% maść.</p> <p><u>Leczenie fazy ostrej</u> Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwanie. Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic 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. W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.</p> <p><u>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</u> Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 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 - Protopic 0,03% maść. 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><u>Leczenie podtrzymujące</u> 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><u>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</u> Pacjenci dorośli powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, 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. 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>										
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą stanowiącą składnik leku.										
Działania niepożądane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Bardzo często ≥1/10</th> <th>Często ≥1/100, &lt;1/10</th> <th>Niezbyt często ≥1/1 000, &lt;1/100</th> <th>Nieznana (częstość nie może być określona na</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na					
Klasyfikacja układów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na							

Cecha	Opis			
				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	
	Badania diagnostyczne			zwiększone stężenie leku*
* działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu				
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	LEO Pharma A/S Industriparken 55 2750 Ballerup Dania			
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/02/201/001 EU/1/02/201/002 EU/1/02/201/005			
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	28 lutego 2002			
<b>Status refundacji</b>	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.			

\* przedstawiono jedynie informacje dotyczące wnioskowanego wskazania tj. atopowego zapalenia skóry w populacji chorych dorosłych

Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Dermovate (klobetazol propionianu) [10]

Cecha	Opis
Nazwa Produktu Leczniczego	Dermovate 0,5 mg/g, maść
Postać farmaceutyczna	Maść
Skład jakościowy i ilościowy	1 g maści zawiera 0,5 mg klobetazolu propionianu (Clobetasoli propionas). <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</u> glikol propylenowy. <u>Wykaz substancji pomocniczych:</u> glikol propylenowy, sorbitanu seskwioleinian, wazelina biała
Mechanizm działania	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. Miejscowo stosowane kortykosteroidy wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe oraz zwężające naczynia krwionośne.
Wskazania do stosowania	Klobetazolu propionian jest kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu, przeznaczonym do stosowania miejscowego. Dermovate 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: - łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych), - liszaj płaski, - toczень rumieniowaty krążkowy, - nawracający wyprysk, - trudne w leczeniu choroby skóry, których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne.
Grupa terapeutyczna	Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu.
Kod ATC	D07AD01
Dawkowanie*	Dermovate należy stosować raz lub dwa razy na dobę. Należy nakładać ciekłą 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. Dermovate można stosować ponownie, przez krótki czas, w zaostrzeniach choroby. W chorobach opornych na leczenie, zwłaszcza przebiegających z hiperkeratozą, skuteczność produktu leczniczego Dermovate 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. Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 4 tygodnie. Jeśli wymagane jest dłuższe leczenie, należy zastosować produkt o słabszym działaniu. Nie należy stosować dawki większej niż 50 gramów maści na tydzień. <u>Atopowe zapalenie skóry</u> Podczas leczenia atopowego zapalenia skóry, po uzyskaniu poprawy należy stopniowo zaprzestać stosowania produktu Dermovate i zastosować emolient jako leczenie podtrzymujące. Gwałtowne przerwanie stosowania klobetazolu propionianu może doprowadzić do nawrotu choroby. <u>Pacjenci, u których występują częste nawroty</u> 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. Produkt leczniczy należy stosować na wszystkie miejsca uprzednio zmienione chorobowo lub na miejsca, w których spodziewany jest nawrót zmian.

Cecha	Opis																					
	Jednocześnie należy codziennie stosować emolienty. Regularnie należy oceniać stan pacjenta oraz korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia.																					
<b>Przeciwwskazania</b>	Nie stosować produktu leczniczego Dermovate maść w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieleczone infekcje skórne,</li> <li>- trądzik różowaty,</li> <li>- trądzik pospolity,</li> <li>- zapalenie skóry w okolicy ust,</li> <li>- świąd bez stanu zapalnego,</li> <li>- świąd okolicy odbytu i narządów płciowych,</li> <li>- u dzieci w wieku poniżej 12 lat.</li> </ul>																					
<b>Działania niepożądane</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Zakażenia oportunistyczne</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Miejscowa nadwrażliwość</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia endokrynologiczne</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Nieznana</td> <td>Nieostre widzenie</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>Często Niezbýt często Bardzo rzadko</td> <td>Świąd, miejscowe pieczenie/ból skóry Miejscowe zmiany zanikowe skóry, rozstępy, teleangiektazje, Ścieńczenie skóry, zmarszczki na skórze, przesuszenie skóry, przebarwienia, nadmierne owłosienie, zaostrenie objawów choroby pierwotnej, kontaktowe alergiczne zapalenie skóry/zapalenie skóry, łuszczyca krostkowa, rumień, wysypka, pokrzywka, trądzik.</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Podrażnienie skóry lub ból w miejscu podania.</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	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 Niezbýt często Bardzo rzadko	Świąd, miejscowe pieczenie/ból skóry Miejscowe zmiany zanikowe skóry, rozstępy, teleangiektazje, Ścieńczenie skóry, zmarszczki na skórze, przesuszenie skóry, przebarwienia, nadmierne owłosienie, zaostrenie 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.
Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																				
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 Niezbýt często Bardzo rzadko	Świąd, miejscowe pieczenie/ból skóry Miejscowe zmiany zanikowe skóry, rozstępy, teleangiektazje, Ścieńczenie skóry, zmarszczki na skórze, przesuszenie skóry, przebarwienia, nadmierne owłosienie, zaostrenie 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.																				
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS Wielka Brytania																					
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	R/0048																					
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	14 września 1992																					



Cecha	Opis
Status refundacji	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – grupa limitowa 56.0

\* przedstawiono jedynie informacje dotyczące wnioskowanego wskazania tj. atopowego zapalenia skóry w populacji chorych dorosłych

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [4], 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Ponieważ stan zdrowia jest najważniejszym czynnikiem warunkującym jakość życia, jej ocena powinna być częścią pełnej oceny klinicznej.

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność kliniczna:
  - a. Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby wg kwestionariusza/w skali: EASI, SCORAD, IGA, NRS.
- 2) Jakość życia wg kwestionariusza DLQI, POEM, HAS etc
- 3) Bezpieczeństwo:
  - a. Zgony;
  - b. Utrata z badania/przerwanie leczenia;
  - c. Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [4], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Cibinqo® (abrocycytnib);
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

## 7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cibinqo® (abrocetynyb) z leczeniem standardowym oraz dupilumabem, u dorosłych pacjentów, odpowiednio w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, którzy wymagają leczenia ogólnego; ze wskaźnikiem EASI  $\geq 16$ , zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)” [37].

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

### 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii abrocetynybem:

- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 50 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 100 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 200 mg, 28 tabl.

w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Cibinqo® względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora – leczenia standardowego w umiarkowanym AZS oraz dupilumabu w ciężkim AZS, wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

### 7.3. Analiza ekonomiczna

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cibinqo® (abrocycynib) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Cibinqo® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [4], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Cibinqo® w populacji osób dorosłych z umiarkowanym i ciężkim AZS. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Cibinqo® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abrocycynibu w przedstawionym wskazaniu.

## 8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Pacjenci dorośli, z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego,</li> <li>▪ którzy wymagają leczenia ogólnego;</li> <li>▪ ze wskaźnikiem EASI <math>\geq 16^*</math>.</li> </ul> <p>Wszystkie warunki muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [Załącznik 9.2].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. dzieci)
Interwencja	<p>Abrocycytnib (produkt leczniczy Cibinqo®) podawany doustnie w postaci tabletek. Schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodnie z ChPL [7] oraz proponowanym programem lekowym [Załącznik 9.2].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	<p>Dla populacji pacjentów z <b>ciężką postacią AZS</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dupilumab – dawkowanie zgodne z zapisami Programu Lekowego</li> </ul> <p>Dla populacji pacjentów z <b>umiarkowaną postacią AZS</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie standardowe (SoC) – stanowiące kontynuacje najlepszego leczenia miejscowego (terapia emolientowa, miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny (nierefundowane))</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><b><u>Punkty końcowe analizy klinicznej:</u></b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź EASI 50, 75, 90, 100</li> <li>▪ Odpowiedź IGA (0,1)</li> <li>▪ Odpowiedź PP-NRS-4 (odpowiedź w zakresie świądu);</li> <li>▪ Liczba punktów w skali SCORAD</li> <li>▪ Liczba punktów w skali POEM</li> </ul> <p><b>Jakość życia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakość życia wg kwestionariusza DLQI</li> <li>▪ PRO- punkty końcowe zorientowane na pacjenta (w tym: niepokój, depresja)</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Wycofanie leczenia ogółem;</li> <li>▪ Wycofanie leczenia z powodu AE;</li> <li>▪ AE prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>▪ Ciężkie AE;</li> <li>▪ Poważne AE;</li> <li>▪ AE ogółem;</li> <li>▪ Poszczególne AE.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);</li> <li>▪ Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR).</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</u></b></p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;</li> <li>▪ Koszt inkrementalny.</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).</p> <p>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane dodatkowe badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Status publikacji</b>	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

\*przyjęto *a priori* iż kryteria wyszukiwania będą szersze i obejmować będą populacje chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, uznając iż odnalezienie badań w tak wąsko zdefiniowanej na potrzeby Programu Lekowego populacji będzie mało prawdopodobne,

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Charakterystyka skal/kwestionariuszy stosowanych w celu oceny efektów/ stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry/ chorób skórnych

Tabela 20. Podsumowanie najczęściej stosowanych skal oceny nasilenia AZS

Skala	Domeny	Opis
SCORAD [18]	Ocena objawów obiektywnych – rozległości zmian (A)	Tzw. reguła dziewiątek: % zajętej powierzchni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• głowa – 9%</li> <li>• kończyny górne – 2 razy 9%</li> <li>• klatka piersiowa – 9%</li> <li>• brzuch – 9%</li> <li>• tylna część tułowia – 18%</li> <li>• kończyny dolne – 2 razy 18%</li> <li>• krocze – 1%</li> </ul> Otrzymany wynik dzieli się przez 5.
	Objawy obiektywne – nasilenie (B)	Stopień nasilenia zmian skórnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rumień</li> <li>• obrzęk/grudki</li> <li>• strupy/sączenie</li> <li>• nadżerki</li> <li>• lichenizacja</li> <li>• suchość skóry</li> </ul> Punktacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – brak zmian</li> <li>• 1 – niewielkie zmiany</li> <li>• 2 – umiarkowane nasilenie</li> <li>• 3 – zmiany bardzo nasilone</li> </ul>
	Objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta w ciągu ostatnich 72 h (C)	Subiektywne odczucie pacjenta (w ciągu ostatnich 3 dni): <ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd</li> <li>• zaburzenia snu</li> </ul> Punktacja: 0-10
		Max: 103 pkt (maksymalne objawy), min: 0 pkt (brak objawów). Nasilenie zmian wyliczamy ze wzoru SCORAD: $A/5 + 7B/2 + C$ . Na podstawie skali SCORAD wyróżnia się 3 stopnie nasilenia AZS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• postać lekką (&lt;25 pkt)</li> <li>• postać umiarkowaną (25–50 pkt)</li> <li>• postać ciężką (&gt;50 pkt)</li> </ul>
EASI [18]	Rozległość i nasilenie zmian skórnych	Ocenia każdy z czterech objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rumień;</li> <li>• naciek;</li> <li>• przeczosy;</li> <li>• lichenizacja.</li> </ul> Skala: od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w 4 lokalizacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• głowa;</li> <li>• tułów;</li> <li>• kończyny górne;</li> <li>• kończyny dolne.</li> </ul> Ocena powierzchni zajętej chorobowo w tych obszarach: 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Max: 72 pkt



Skala	Domeny	Opis
		<p>W 2015 roku zaproponowano następującą interpretację wyniku EASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 -bez zmian;</li> <li>• 0,1–1,0 -prawie bez zmian;</li> <li>• 1,1–7,0 -łagodne nasilenie;</li> <li>• 7,1–21,0 -umiarkowane nasilenie;</li> <li>• 21,1–50,0 -duże nasilenie;</li> <li>• 50,1–72,0 -bardzo duże nasilenie.</li> </ul>
IGA [18]	Ogólna ocena nasilenia AZS	<p>Ocena nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rumienia;</li> <li>• nacieku;</li> <li>• sączenia;</li> <li>• • obecności grudek i strupów.</li> </ul> <p>Skala 6-stopniowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – bez zmian;</li> <li>• 1 – prawie bez zmian;</li> <li>• 2 – łagodne nasilenie;</li> <li>• 3 – umiarkowane nasilenie;</li> <li>• 4 – duże nasilenie;</li> <li>• 5 – bardzo duże nasilenie</li> </ul> <p>W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowe.</p>
DLQI [32]	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych. Celem jest zbadanie w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na życie pacjenta <u>w ostatnim tygodniu.</u>	<p>Punktacja DLQI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 pkt. - normalna jakość życia (no effect on patient QoL)</li> <li>• 2-5 pkt. - nieznacznie obniżona jakość życia (small effect)</li> <li>• 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżona jakość życia (moderate effect)</li> <li>• 11-20 pkt. - mocno obniżona jakość życia (very large effect)</li> <li>• 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżona jakość życia (extremely large effect)</li> </ul> <p>Skala 4 stopniowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bardzo mocno – 3 pkt.</li> <li>• Bardzo – 2 pkt.</li> <li>• Trochę – 1 pkt.</li> <li>• Wcale – 0 pkt.</li> </ul>

## 9.2.Opis proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono opis proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)” z zastosowaniem abrocycynybu (produkt leczniczy Cibinqo®) w populacji osób dorosłych z umiarkowanym i ciężkim AZS.

Tabela 21. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>4) Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego</li> </ul> </li> <li>pacjenci, którzy wymagają leczenia ogólnego;</li> <li>atopowe zapalenie skóry ze wskaźnikiem EASI <math>\geq 16</math></li> </ol> <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie abrocycynybem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włącznie do programu.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p>	<p><b>A. Dawkowanie</b></p> <p>Abrocycynyb należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>A. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi;</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>lipidogram;</li> <li>próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>obecność antygeny HBs;</li> <li>przeciwciała anty-HCV;</li> <li>DLQI.</li> </ol> <p><b>B. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Monitorowanie terapii - po 4 tygodniach od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologię krwi;</li> <li>lipidogram;</li> <li>ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>5) Kryteria uniemożliwiające włącznie do programu</b></p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>		

<p>6) <b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>Brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia abrocycynybem rozumiane jako:</p> <p>a) nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI) oraz</p> <p>b) nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji;</p> <p>7) <b>Czas leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami określonymi w punkcie 3.</p> <p>8) <b>Ponowne włączenie do programu</b></p> <p>Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania abrocycynybu i zastosowano go zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p> <p>Do programu mogą zostać włączone, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjenci te w momencie ponownego włączenia z programu mogą zostać włączone do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia. Do programu mogą zostać włączone, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjenci te w momencie ponownego włączenia do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>	<p>5) ocena jakości życia wg DLQI.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne należy powtarzać zgodnie z praktyką lekarską a ocenę skuteczności leczenia co 3 miesiące.</p> <p><b>C. Monitorowanie programu</b></p> <p>1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	---

### 9.3. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

- W leczeniu atopowego zapalenia skóry, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [31] obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:
- dupilumab dostępny w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” od 1 listopada 2021 r.;

- kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym (hydrokortyzon, klobetazol, mometazon, betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) 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 działanie glikokortykosteroidów (część preparatów; poziom odpłatności: 50%, 30% lub ryczałt);
- cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności ryczałt), w tym:
  - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (preparat Cycloid);
  - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (preparaty Equoral i Sandimmun Neoral);
- azatiopryna oraz metotreksat refundowane są m.in. we wskazaniu off-label - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (potencjalnie również w AZS);
- leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, dichlorowodorek lewocetyryzyny i loratadyna) są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestrowanych (poziom odpłatności 30%):
  - cetyryzyna i lewocetyryzyna: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesięcy życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczyńioruchowym Quinckiego - u pacjentów od 6 miesięcy 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 naczyńioruchowym Quinckiego - u pacjentów od 2 roku życia.

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ [31]. Wytyczne PTD/PTA/PTP/PTMR [29] wskazują, że nie ma jednoznacznych dowodów, aby do leczenia świada ą AZS stosować leki przeciwhistaminowe I/II klasy. Z tego względu nie zostały one uwzględnione w poniższych tabelach.

Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [31]: Dupilumabum w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.124

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku; zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Dupilumabum	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	2022-05-01	1230,0, Dupilumab	4 884,93	5 129,18	5 129,18	B.44.	bezpłatny
	Dupilixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	<1> 2021-11-01 <2> 2022-05-01		4 884,93	5 129,18	5 129,18	<1> B.124. <2> B.44.	bezpłatny

W tabeli poniżej zestawiono stan finansowania pozostałych zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu AZS, które są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przynależności do grupy limitowanej.

**Tabela 23. Informacje dotyczące finansowania pozostałych zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych [31] w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przynależności do grupy limitowanej**

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłacalność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	05909990232826		13,61	14,29	18,50	16,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,42
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	05909990232826		13,61	14,29	18,50	16,28	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	2,22
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt.	05909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,02	27,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,09
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt.	05909990232819		22,03	23,13	29,02	27,13	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	1,89
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Imuran, tabl., powł., 50 mg, 100 szt.	05909990277810		43,09	45,24	54,26	54,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,56
	Imuran, tabl., powł., 50 mg, 100 szt.	05909990277810		43,09	45,24	54,26	54,26	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00
	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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	33,44
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - state postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74		ryczałt	3,41
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt.	05909990787289		53,95	56,65	67,12	66,94		ryczałt	3,38
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt.	05909990787357		113,72	119,41	133,87	133,87		ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt.	05909990946624		237,60	249,48	267,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909991460679	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego -	268,38	281,80	301,57	301,57		ryczałt	3,20
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909990946716		277,02	290,87	310,64	310,64		ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłacalność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			plinyne postacie farmaceutyczne							
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt.	05909590946426	137.1, Lekki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,12	66,94		Ryczałt	3,38
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt.	05909590946525		113,72	119,41	133,87	133,87		Ryczałt	3,20
	Ikervis, krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 poj. 0,3 ml	04987084305585	257.0, Cyklosporyna	347,76	365,15	386,78	386,78	Ciężkie zapalenie rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez	30%	116,03
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt.	05909590406111	137.1, Lekki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,13		Ryczałt	26,93
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt.	05909590336814		245,01	257,26	275,73	267,74		Ryczałt	11,19
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909590336913	138.2, Lekki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - plinyne postacie farmaceutyczne	307,30	322,67	342,44	310,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt	35,00
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt.	05909590336616	137.1, Lekki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,19	64,25	74,72	66,94		Ryczałt	10,98
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt.	05909590336715		122,18	128,29	142,76	133,87		Ryczałt	12,09

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłacalność	Wysokość dopłaty świadczeniobory
<b>Dexamethasonum</b>	Demezon, tabl., 1 mg, 40 szt.	05909991385178		23,22	24,38	30,86	28,44		ryczałt	5,62
	Demezon, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991385208		46,44	48,76	58,57	56,88		ryczałt	7,38
	Dexamethasone Krika, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991472535		250,56	263,09	282,22	282,22		ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991297663		252,72	265,36	284,49	284,42		ryczałt	28,51
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991297480		50,54	53,07	62,88	56,88		ryczałt	11,69
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg, 20 szt.	05909991297879	81.2. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	527,27	553,03	553,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg, 20 szt.	05909991297633		101,09	106,14	119,95	113,77		ryczałt	17,56
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.	05904374007854		16,96	17,81	21,96	14,22		ryczałt	10,94
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg, 20 szt.	05900411007351		252,66	265,29	284,42	284,42		ryczałt	28,44
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg, 20 szt.	05900411007276		50,53	53,06	62,87	56,88		ryczałt	11,68
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.	05904374007861		8,48	8,90	11,39	7,11		ryczałt	7,48
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg, 20 szt.	05900411007313		101,07	106,12	119,93	113,77		ryczałt	17,54
<b>Hydrocortizoni acetatas</b>	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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,54
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 20 mg/ml, 1 amp. - strz.a 0,375 ml	05907626701852		16,49	17,31	22,27	22,27		ryczałt	3,20
<b>Methotrexatum</b>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 20 mg/ml, 4 amp. - strz.po 0,375 ml	05907626701869	120.2. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	73,22	76,88	88,31	88,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 20 mg/ml, 4 amp. - strz.po 0,5 ml	05907626701920		97,63	102,51	115,63	115,63		ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 20 mg/ml, 4 amp. - strz.po 0,75 ml	05907626702040		146,45	153,77	169,19	169,19		ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 20 mg/ml, 4 amp. - strz.po 0,75 ml	05909990735242		195,26	205,02	222,14	222,14		ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	strykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.po 1 ml									
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273		244,08	256,28	274,55	274,55		ryczałt	4,27
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303		292,90	307,55	326,97	326,97		ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286		216,85	227,69	245,38	245,38		ryczałt	3,84
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347		289,14	303,60	323,02	323,02		ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741		364,26	379,32	400,48	400,48		ryczałt	6,40
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392		433,71	455,40	478,29	478,29		ryczałt	7,68
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	505,76	531,05	555,67	555,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,96
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791477		578,28	607,19	633,54	633,54		ryczałt	10,24
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990922765		650,27	682,78	710,86	710,86		ryczałt	11,52
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990791521		722,84	758,98	788,79	788,79		ryczałt	12,80
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990922772		794,77	834,51	866,05	866,05		ryczałt	14,08
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990928125		867,41	910,78	944,04	944,04		ryczałt	15,36
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,15 ml	0505565730881		18,60	19,53	24,49	22,27		ryczałt	5,42
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	0505565730911		24,80	26,04	32,00	29,69		ryczałt	5,51



Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,2 ml									
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959		31,00	32,55	39,38	37,12		ryczałt	5,46
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966		37,20	39,06	46,75	44,54		ryczałt	5,41
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000		43,39	45,56	54,11	51,96		ryczałt	5,35
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024		49,59	52,07	61,19	59,39		ryczałt	5,00
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062		55,79	58,58	68,27	66,81		ryczałt	4,66
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty	61,99	65,09	75,36	74,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,33
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	- metotreksat do stosowania podskórnego	74,39	78,11	89,53	89,08		ryczałt	3,65
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898		74,52	78,25	89,67	89,08		ryczałt	3,79
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928		99,36	104,33	117,45	117,45		ryczałt	3,20
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973		149,04	156,49	171,91	171,91		ryczałt	3,20
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031		198,72	208,66	225,78	225,78		ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 4 amp. - strz. po 0,5 ml	05055565731086		248,40	260,82	279,09	279,09		ryczałt	4,27
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 4 amp. - strz. po 0,6 ml	05055565731123		298,08	312,98	332,40	332,40		ryczałt	5,12
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,15 ml	05055565730904		149,04	156,49	171,91	171,91		ryczałt	3,20
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,2 ml	05055565730935		198,72	208,66	225,78	225,78		ryczałt	3,41
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,3 ml	05055565730980		298,08	312,98	332,40	332,40		ryczałt	5,12
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,4 ml	05055565731048		397,44	417,31	439,04	439,04		ryczałt	6,83
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,5 ml	05055565731093		496,80	521,64	545,68	545,68		ryczałt	8,53
	Methofil, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach, 50 mg/ml, 8 amp. - strz. po 0,6 ml	05055565731130		596,16	625,97	652,32	652,32		ryczałt	10,24
	Methofil SD, roztwór do wstrzykiwań w strzykawkach, 15 mg, 8 wstrzykiwaczy	0590991346867		314,88	330,62	350,04	350,04		ryczałt	5,12
	Methofil SD, roztwór do wstrzykiwań w strzykawkach, 20 mg, 8 wstrzykiwaczy	0590991346928		351,82	369,41	391,14	391,14		ryczałt	6,83
	Methofil SD, roztwór do wstrzykiwań w strzykawkach, 25 mg, 8 wstrzykiwaczy	0590991346980		439,78	461,77	485,80	485,80		ryczałt	8,53
	Methofil SD, roztwór do wstrzykiwań w strzykawkach, 30 mg, 8 wstrzykiwaczy	0590991347048		527,73	554,12	580,47	580,47		ryczałt	10,24
	120-2. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego							We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 szt.	05909990453924	120-1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotrexat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,41	38,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach nadbien wydania decyzji	ryczałt	24,31
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 szt.	05909990453924		32,36	33,98	41,41	38,43	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	2,98
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 szt.	05909990453825		16,18	16,99	21,78	19,21	X	ryczałt	13,24
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 szt.	05909990453825		16,18	16,99	21,78	19,21	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	2,57
	Trexan Neo, tabl., 10 mg, 100 szt.	05909991305617	120-1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotrexat do stosowania doustnego	62,64	65,77	76,85	76,85		ryczałt	42,67
	Trexan Neo, tabl., 2,5 mg, 100 szt. (w pojemniku)	05909991305663		15,64	16,42	21,21	19,21		ryczałt	12,67
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg, 4 amp.-strz.	05909991252724	120-2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotrexat do stosowania doustnego	90,18	94,69	107,81	107,81		ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg, 4 amp.-strz.	05909991252762		139,32	146,29	161,71	161,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg, 4 amp.-strz.	05909991252809		189,54	199,02	216,14	216,14		ryczałt	3,41
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strz.	05909991252847		239,76	251,75	270,02	270,02		ryczałt	4,27
Methylprednisolonum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 7,5 mg, 4 amp.-strz.	05909991252700		66,42	69,74	81,16	81,16		ryczałt	3,20
	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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
	Medrol, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123		6,48	6,80	9,23	8,03		ryczałt	4,40
	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg, 1 fioł. + 1 amp.	05909990835539	82-1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	52,49	55,11	65,12	65,12	Zaostrożenie w przebiegu stwardnienia rozlanego	ryczałt	3,20
	Meprelon, tabl., 16 mg, 30 szt.	05909990835539		21,06	22,11	28,47	28,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
	Meprelon, tabl., 4 mg, 30 szt.	05909990834501		5,40	5,67	8,10	8,03		ryczałt	3,27
	Meprelon, tabl., 8 mg, 30 szt.	05909990834464		10,80	11,34	15,41	15,41		ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłacalność	Wysokość dopłaty świadczeniobory
	Metypred, tabl., 16 mg, 30 szt.	05909990316618		24,51	25,74	32,10	32,10		ryczałt	6,83
	Metypred, tabl., 4 mg, 30 szt.	05909990316519		6,46	6,78	9,21	8,03		ryczałt	4,38
<b>Methylprednisolonum</b>	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fioł. z prosz. + 1 fioł. z rozp.	05909990236718	82.1. Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	34,88	36,62	43,25	32,56	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	13,89
	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę, 1 poj., po 60 daw.	05909991106638	200.1. Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	81,00	85,05	96,01	72,12	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,29
<b>Mometasonum</b>	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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,27
	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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,14
<b>Prednisolonum</b>	Predasol, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991356712		27,00	28,35	35,10	35,10		ryczałt	4,27
	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416		7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,20
<b>Prednisolonum</b>	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416		7,45	7,82	8,20	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	7,02
	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312	82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,70
<b>Prednisolonum</b>	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	8,50
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,54

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom opłacalność	Wysokość dopłaty świadczeniobory
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	4,27
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60		ryczałt	5,33
Triamcinolonum	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	0,00
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185		9,72	10,21	12,09	5,92		ryczałt	9,37
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185		9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu	6,17
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
	Polcortolon, tabl., 4 mg, 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446		15,64	16,42	21,20	21,20		30%	6,36

\*Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją (off-label), w tabeli przedstawiono tylko wskazanie odnoszące się do AZS

Informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku. Koszty uwzględnionych w analizie refundowanych produktów leczniczych określono na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [31]. Przed datą zakończenia analiz zostało opublikowane nowe obwieszczenie. W związku z pojawieniem się nowego Obwieszczenia MZ, które będzie obowiązywać od maja 2022 roku dokonano analizy przyszłym zmian w porównaniu do obwieszczenia obowiązującego na dzień złożenia wniosku. Poniżej przedstawiono planowane zmiany:

- W grupie 137.1 uległy zmianie ceny dwóch produktów zawierających cyklosporynę: Cycloaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt. (05909990787463) oraz Cycloaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt. (05909990787357): aktualnie urzędowa cena wynosi odpowiednio: 237,60 PLN oraz 113,72 PLN. Wysokość limitu finansowania nie uległa zmianie.
- W grupie 120.2 uległa zmianie cena jednego produktu zawierającego metotreksat: Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,6 ml (05909990928125): aktualnie urzędowa cena wynosi odpowiednio: 867,41 PLN; wysokość limitu finansowania wynosi 972,22 PLN.

Pozostałe ceny produktów nie uległy zmianie.

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Abrocitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over [ID3768], [GID-TA10764] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10764>
2. Absencja choroby z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS – Absencja chorobowa – Portal Statystyczny ZUS <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT): Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.11.2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020\\_dupixent\\_awa%202020.07.24\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%202020.07.24_bip.pdf)
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. *health technology assesment*) Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
5. AZS to nie tylko choroba skóry, Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych <https://www.termedia.pl/dermatologia/AZS-to-nie-tylko-choroba-skory,41982.html> [data dostępu: 15.03.2022]
6. CADTH, Abrocitinib 2021, <https://www.cadth.ca/abrocitinib>
7. GB-A, Abrocitinib 2022, [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abrocitinib \(Atopische Dermatitis\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/Bundesgesundheitsministerium/Verfahren/Nutzenbewertungsverfahren-zum-Wirkstoff-Abrocitinib-(Atopische-Dermatitis)-Gemeinsamer-Bundesausschuss-(g-ba.de))
8. Charakterystyka produktu leczniczego Cibinqo® (abrocycytnib).
9. Charakterystyka produktu leczniczego Cóclaid (cyklosporyna).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Dermovate (klobetazol propionianu) [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Dermovate\\_masc\\_0\\_5mg\\_g.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Dermovate_masc_0_5mg_g.pdf)
11. Charakterystyka produktu leczniczego Dupixent (dupilumab).
12. Charakterystyka produktu leczniczego Hydrocortisonum AFP (hydrokortyzon octanu) [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Hydrocortisonum\\_AFP\\_krem\\_10mg\\_g.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Hydrocortisonum_AFP_krem_10mg_g.pdf)
13. Charakterystyka produktu leczniczego Protopic (tacrolimus) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_pl.pdf)
14. Eksperti: chorzy na atopowe zapalenie skóry potrzebują terapii biologicznej [Eksperti: chorzy na atopowe zapalenie skóry potrzebują terapii biologicznej | Nauka w Polsce \(pap.pl\)](https://www.pap.pl/artykuly/eksperti-chorzy-na-atopowe-zapalenie-skory-potrzebuj-terapii-biologicznej)
15. Gałązka- Sobotka M., Samselska D., Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa, 2020.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/cibinqo>
17. Jahnz-Różyk K. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD. JHPOR*, 2020.
18. Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W., Atopowe zapalenie skóry w Polsce RAPORT. Marzec 2021.
19. Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnecka-Operacz M. i in. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD; JHPOR*, 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3.
20. Kaaz K., Reich A., Zastosowanie cyklosporyny A w terapii atopowego zapalenia skóry – opis przypadku, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 432–438.
21. Kasznia-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. (2014) Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry. *Medycyna Środowiskowa Environmental Medicine* 17(2):42–51.
22. [REDACTED]
23. Kupryś-Lipińska I., Elgalal A., Kuna P., Epidemiologia atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego., *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2009, tom 77, nr 2, strony 145–151.

24. Liebhart J., Dobek R., Małolepszy J., Wojtyński B., Pisiewicz K., Płusa T., Gładysz U., The Prevalence of Allergic Disease in Poland – the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
25. Mikołajczyk J., Rzepa T., Król J., Żaba R. (2017) Ocena obrazu ciała i jakości życia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry *Dermatol Rev/Przegl Dermatol*, 104, 92–102 <https://doi.org/10.5114/dr.2017.67383>
26. Millan M, Mijas J., Atopowe zapalenie skóry – patomechanizm, diagnostyka, postępowanie lecznicze, profilaktyka, *Nowa Pediatr* 2017; 21(4): 114-122.
27. Narbutt J., Choroby alergiczne skóry w praktyce lekarza rodzinnego. *Atopowe Zapalenie Skóry*, Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2021, ISBN 978-83-66548-55-8.
28. NICE Treating eczema in people over 12, 2021.
29. Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; Część II. Leczenie ogólne i nowe terapie.
30. Nowicki R.J., Trzeciak M., Rudnicka L., Szepietowski J., Kulus M., Kupczyk M., Mastalerz-Migas A., Peregud-Pogorzelski J., Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Czarnecka-Operacz M., Czajkowski R., Grubska-Suchanek E., Krasowska D., Kręcisz B., Kowalewski C., Lesiak A., Olszewska M., Samochocki Z., Śpiewak R., Wilkowska A.: Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 409-423. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.10166>.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.,
32. Ocena zaawansowania AZS – QLQI [http://luszczycowezapaleniastawow.pl/wp-content/uploads/2018/02/ocena\\_zaawansowania\\_uszczycy - dlqi.pdf](http://luszczycowezapaleniastawow.pl/wp-content/uploads/2018/02/ocena_zaawansowania_uszczycy - dlqi.pdf)
33. Pacjenci z AZS chcą dostępu do leczenia biologicznego <https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/aktualnosci/254872,pacjenci-z-azs-chca-dostepu-do-leczenia-biologicznego>
34. [REDACTED]
35. Po dyplomie, Leczenie ogólnoustrojowe atopowego zapalenia skóry u dorosłych 09/2012.
36. Podręcznik Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, 2016.
37. Projekt Programu Lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20)”.
38. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Sep;79(3):448-456.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.017. PMID: 30119868.
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
40. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Res.* 2018 Mar 12;7:303.
41. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Mar;74(3):491-8.
42. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowal k P, Wakiewicz A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015 Feb;42(2):140-7
43. Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce, Raport [www.zrozumiecraz.pl](http://www.zrozumiecraz.pl)

44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
45. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I and II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-682.
46. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
47. Zrozumieć AZS – Kampania edukacyjna poświęcona atopowemu zapaleniu skóry, Polski pacjent z AZS wydaje 4 razy więcej na leczenie niż statystyczny Europejczyk <https://zrozumiecazs.pl/aktualnosci/kosztyazs> [data dostępu: 05.10.2021]



## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania zaproponowane przez Hanifina i Rajke [27].....	11
Tabela 2. Kryteria rozpoznania atopowego zapalenia skóry u dzieci wg UK Working party's diagnostic Criteria [27] .....	12
Tabela 3. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania AZS w Polsce .....	16
Tabela 4. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane przez uczestników badania ankietowego - Kasznia-Kocot 2014 .....	17
Tabela 5. Objawy występujące w ciągu tygodnia u pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią AZS - Simpson 2016 .....	17
Tabela 6. Ocena i częstość występowania dolegliwości związanych z atopowym zapaleniem skóry – Kasznia-Kocot 2014....	17
Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) .....	23
Tabela 8. Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych. ....	26
Tabela 9. Substancje czynne finansowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry [31].....	28
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo® (abrocycytnib).....	30
Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Cibinqo® (abrocycytnib) [7] .....	30
Tabela 12. Badania laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania .....	32
Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cibinqo® w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry.....	36
Tabela 14. Uzasadnienie wyboru komparator/ów dla abrocycytnibu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS .....	39
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) [11] .....	40
Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Hydrocortisonum AFP® (hydrokortyzon octanu) [12] .....	42
Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Protopic® (takrolimus) [13] .....	44
Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Dermovate (klobetazol propionianu) [10].....	47
Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S) .....	54
Tabela 20. Podsumowanie najczęściej stosowanych skal oceny nasilenia AZS .....	56
Tabela 21. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych (ICD-10 L20).....	58
Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [31]: Dupilumabum w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.124 .....	60
Tabela 23. Informacje dotyczące finansowania pozostałych zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych [31] w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym .....	61
<b>Rysunek</b>	
Rysunek 1. Uszkodzenie bariery naskórkowej w AZS [27] .....	10
Rysunek 2. Obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry [20] .....	12
Rysunek 3. Marsz alergiczny; od alergii pokarmowej przez AZS do astmy .....	14