



Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	11
2.1.2 Rozpoznanie	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.4.1 Chorobowość i zapadalność na świecie i w Europie	17
2.1.4.2 Chorobowość i zapadalność w Polsce	19
2.1.4.3 Obciążenie chorobą.....	21
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	23
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
2.2 Wybór populacji docelowej.....	37
3 Interwencja - tralokinumab (Adtralza®)	38
3.1 Charakterystyka interwencji.....	38
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	38
3.1.2 Działania niepożądane	39
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	39
3.1.4 Kompetencje personelu.....	40
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	40
3.2.1 Warunki refundacji tralokinumabu.....	40
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tralokinumabu	41
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	41
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	47
4 Komparator	49
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	49
4.2 Charakterystyka komparatora - dupilumabu	51
4.2.1 Działania niepożądane	52
4.2.2 Monitorowanie stosowanej technologii	53
5 Efekty zdrowotne	54
6 Rodzaj i jakość dowodów	55
7 Podsumowanie	57

Spis tabel	58
Piśmiennictwo	59

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	<i>Association of Scientific Medical Societies</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	Azatiopryna
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CsA	Cyklosporyna A
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
DLQI	Skala poprawy jakości życia
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EASI	Skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EFA	<i>European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ESDaP	<i>European Society for Dermatology and Psychiatry</i>
ESPD	<i>European Society of Pediatric Dermatology</i>
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GA2LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IgE	Immoglobuliny typu E
ISAD	<i>International Society of Atopic Dermatitis</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
JAK	Inhibitory kinaz białkowych Janusa
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MMF	Mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	Numeryczna skala oceny
OPENED	<i>Oriented patient-Education Network in Dermatology</i>

PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PTMR	Polskie Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SCORAD	Skala punktacji atopowego zapalenia skóry
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UEMS	<i>European Union of Medical Specialists</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tralokinumabu (Adtralza®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, charakteryzująca się występowaniem typowych zmian - zaczerwień, grudek, pęcherzyków, czasem sączących się ranek, które z czasem mogą zmienić się w suchą, pogrubiałą skórę. Zmianom towarzyszy nasilony świąd. Choroba ma złożoną i nie do końca znaną etiologię. Do rozwoju AZS dochodzi na skutek współdziałania czynników genetycznych, środowiskowych, uszkodzenia bariery skórnej i zaburzeń układu immunologicznego. Choroba zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie.

Lekarze coraz częściej spotykają się z coraz bardziej zróżnicowanymi obrazami klinicznymi atopowego zapalenia skóry. W ponad 60% przypadków zachorowań występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Badania i obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych, która została nazwana marszem alergicznym. U pacjentów z AZS często występuje skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry. W przebiegu AZS mogą pojawić się choroby infekcyjne, takie jak liszajec i wyprysk opryszczkowy oraz immunologiczne, takie jak łusieniec plackowaty i bielactwo. U pacjentów z AZS często pojawia się łupież biały i rogowacenie mieszkowe. W ciężkim przebiegu choroby może rozwinąć się także chłoniak skóry. Znane są również powiązania AZS z otyłością, zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i osteoporozą.

Atopowe zapalenie skóry stanowi jedną z trzech najczęściej występujących chorób skóry, obok grzybiczych infekcji skóry i trądziku. Częstość występowania AZS wśród dorosłych w Europie waha się od 2 % do 18%. Wyniki najnowszego badania zbiorczego wykonanego w ramach projektu Economedica AD wskazały na rozpowszechnienie AZS w populacji dorosłych Polaków na poziomie 2,24%. AZS o łagodnym stopniu nasilenia odnotowane zostało u 10% badanej próby, z kolei umiarkowane i ciężkie nasilenie AZS u odpowiednio 64% i 26% próby. Wyniki te wskazały na stosunkowo niski odsetek pacjentów z łagodnymi objawami AZS. Z kolei w badaniu przekrojowym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych wykazano, że spośród analizowanej grupy chorych z AZS 60,1% miało zdiagnozowany łagodny, 28,9% umiarkowany, a 11,0% ciężki stopień nasilenia choroby.

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd znacznie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, a także mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Mimo, iż AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jego kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych i może być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych.

Z racji tego, że atopowe zapalenie skóry jest chorobą nawrotową i przewlekłą, głównym celem leczenia jest kontrola objawów chorobowych, zapobieganie jej zaostrzeniom oraz poprawa jakości życia chorego.

Podstawowe leczenie AZS obejmuje połączenie pielęgnacji skóry poprzez stosowanie terapii emolientowej z leczeniem przeciwzapalnym przy jednoczesnym unikaniu czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) mogących wywołać lub nasilić zmiany chorobowe. W zaostrzeniach choroby należy rozważyć współwystępowania infekcji bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej oraz zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia miejscowego, kolejne etapy leczenia obejmują dołączenie fototerapii oraz leków o działaniu ogólnoustrojowym. Leczenie ogólnoustrojowe pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów doustnych, cyklosporyny A, leków immunosupresyjnych takich jak: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofenyli oraz leków biologicznych takich jak dupilumab. Pacjenci ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji.

Z racji tego, że tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA 17.06.2021 roku, preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *European Dermatology Forum* w 2022 roku. Według wytycznych EDF tralokinumab rekomendowany jest u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, podobnie jak dupilumab czy inhibitory JAK1 i JAK2 tj. baricytynib i upadacytynib. W najnowszej publikacji polskich wytycznych PTD/PTA/PTP/PTMR z 2020 roku oraz w wytycznych europejskich ISAD/OPENED z 2021 roku i ETFAD/EADV z 2020 roku wśród leków biologicznych stosowanych w AZS wymienia się obok dupilumabu również tralokinumab, na tamten moment niezarejestrowany jednak przez EMA.

Pozytywną rekomendację refundacyjną preparatu Adtralza® ze strony agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia uzyskano w Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Francji (HAS) i Niemczech (G-BA) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. W przypadku agencji NICE, SMC i HAS tralokinumab rekomendowany jest tylko pod warunkiem niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe lekiem immunosupresyjnym takim jak cyklosporyna lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie (nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania).

Zgodnie z Obwieszczeniem 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., obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w Polsce są: dupilumab w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”, kortykosteroidy do stosowania na skórę i do stosowania ogólnego (betametazom, deksametazon, hydrokortyzon, klobetazol, metyloprednizol, mometazon, prednizolon, prednizon, triamcynolon), leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, lewocytryzyna, loratadyna) oraz cyklosporyna. Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.

Wnioskuje się o refundację terapii tralokinumabem (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.

Jako technologie opcjonalne dla tralokinumabu przyjęto dupilumab oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*). Tralokinumab i dupilumab należą do tej samej grupy leków tj. leki biologiczne

jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć najlepsze leczenie podtrzymujące, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym stosowanie emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub leków przeciwhistaminowych, czy inhibitorów kalcyneuryny tj. takrolimusu i pimekrolimusu (obecnie nie refundowane we wskazaniu AZS, jednak zalecane przez wytyczne kliniczne).

Porównanie preparatu Adtralza® z dupilumabem oraz najlepszym leczeniem podtrzymującym zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Adtralza® w porównaniu do BSC przedstawiona zostanie w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (ECZTRA-3, ECZTRA-7), w których porównano tralokinumab w skojarzeniu ze stosowanymi miejscowo kortykosteroidami (mGKS) z grupą

kontrolną otrzymującą placebo i mGKS. Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem zostanie ocenione na podstawie wyników analizy MAIC tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji) przez wspólny komparator (placebo + mGKS), w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne tj. jedno badanie tralokinumabu - ECZTRA-7 i jedno badanie dupilumabu - CAFE.

Tralokinumab, w połączeniu ze stosowanymi miejscowo emolientami i kortykosteroidami, jako kolejny lek biologiczny, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby alternatywę dla pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Atopowe zapalenie skóry (AZS), inaczej wyprysk atopowy, to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, charakteryzująca się występowaniem typowych zmian - zaczerwień, grudek, pęcherzyków, czasem sączących się ranek, które z czasem mogą zmienić się w suchą, pogrubiałą skórę. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Zmiany najczęściej pojawiają się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, mogą także obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). Zmianom towarzyszy nasilony świąd. Choroba zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie (Nowicki 2019a, Świerczyńska-Krępa 2022).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 atopowe zapalenie skóry (L20) obejmuje:

- L20.0 świerzbiczka skazowa Besniera,
- L20.8 Inne postacie atopowego zapalenie skóry,
- L20.9 Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone (Leksykon ICD-10).

Określenie stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry opiera się na objawach klinicznych - wizualnej ocenie wykwitów chorobowych przez lekarza bądź na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta. Ocena stopnia nasilenia AZS jest istotnym elementem badania, z racji tego, że pozwala na wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej, a także umożliwia określenie skuteczności leczenia. Obecnie opisanych zostało ponad 20 skal uwzględniających różne aspekty choroby, spośród których najczęściej stosowane to: SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) i EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*). SCORAD jako najczęściej stosowana metoda pomiarowa w AZS pozwala na wyróżnienie trzech stopni nasilenia AZS:

- postać lekka (<25 punktów),
- postać umiarkowana (25-50 punktów),
- postać ciężka (>50 punktów) (Bożek 2016).

Skala SCORAD umożliwia ocenę rozległości zmian skórnych, suchości skóry poza zmianami wypryskowymi, intensywności występujących zmian wypryskowych oraz intensywności objawów związanych z AZS tj. świądu i zaburzeń snu. Maksymalny wynik w tej skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne (Bożek 2016).

Problem AZS nie dotyczy jedynie pacjenta i jego najbliższego otoczenia, lecz ma znacznie szerszy, społeczny zasięg. Pomimo, iż AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jego kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych, w znaczący sposób determinując ich jakość życia. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patomechanizm atopowego zapalenia skóry nie są dotąd dokładnie poznane. Podejrzewa się, że przyczyna choroby jest złożona, a w jej rozwoju istotną rolę odgrywa współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych, uszkodzenie bariery naskórkowej oraz zaburzenia odpowiedzi immunologicznej (Kim 2019, Świerczyńska-Krępa 2022).

Czynniki genetyczne odgrywają prawdopodobnie dużą rolę w patogenezie AZS, a dziedziczenie jest wielogenowe. Odnotowuje się silny związek między atopią u rodziców (zwłaszcza z AZS) a wystąpieniem i ciężkością wczesnego AZS u dzieci. Choroba atopowa u obojga rodziców wiąże się z 80%-owym ryzykiem wystąpienia AZS u dziecka, a kiedy choruje jedno z rodziców ryzyko wynosi około 40% (Świerczyńska-Krępa 2022). Poza dziedziczeniem atopii głównym czynnikiem ryzyka związanym z rozwojem AZS to mutacje w genie filagryny (FLG). Gen FLG pozwala na tworzenie profilagryny, która dalej jest rozkładana na monomery filagryny. Brak tych monomerów narusza barierę naskórkową, umożliwiając alergenom i bakteriom wywołanie odpowiedzi hiperimmunologicznej. Zwiększona ekspresja interleukiny-4 i interleukiny-13 dalej napędza odpowiedź immunologiczną T-helper 2, prowadząc do upośledzenia bariery skórnej (Fraizer 2020).

U większości chorych z AZS występuje nadwrażliwość na różne alergeny pokarmowe i wziewne, jednak często trudno jest ustalić jednoznaczny związek między narażeniem na domniemane alergeny i przebiegiem AZS. Ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej jest wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej. Usunięcie szkodliwego pokarmu z diety pacjenta wraz z odpowiednio dobranym leczeniem skutecznie pomaga w uzyskaniu poprawy klinicznej, przyspieszając tym samym proces leczenia. Do najczęstszych alergenów pokarmowych należą: białko mleka krowiego, białko jaja kurzego, soja, pszenica, orzechy laskowe, orzeszki ziemne. Ekspozycja na roztocze, sierść zwierząt lub pyłki roślin również może wywołać zaostrzenie AZS (Świerczyńska-Krępa 2022).

Występujące w przebiegu AZS zaburzenia funkcjonowania bariery skórnej polegają na uszkodzeniu cennych właściwości ochronnych skóry (m.in. zaburzeniu działania białka zwanego filagryną, dzięki któremu prawidłowo zbudowane są komórki skóry). Z racji zaburzeń nawodnienia skóry i rozluźnienia połączeń między budującymi ją komórkami skóra nie stanowi już bariery dla drobnoustrojów, alergenów i innych czynników (Świerczyńska-Krępa 2022). Cytokiny typu 2 oraz interleukina 17 i interleukina 22 przyczyniają się do dysfunkcji bariery skórnej i rozwoju AZS. Nowe spojrzenie na patofizjologię AZS skupia się właśnie na profilach lipidów naskórka, interakcjach neuroimmunologicznych i dysbiozie drobnoustrojów (Kim 2019).

Rolę w powstawaniu AZS odgrywają również komórki Langerhansa, czyli komórki skóry, które odpowiadają za działanie mechanizmów odporności w skórze. Alergeny kontaktują się z komórkami Langerhansa i pobudzają limfocyty, co skutkuje rozwojem uczulenia. Same komórki skóry także biorą udział w rozwoju zapalenia produkując różne substancje (Świerczyńska-Krępa 2022).

Do czynników nasilających AZS należą:

- czynniki drażniące tj. wysuszenie skóry, drapanie się, mydła i detergenty, inne środki chemiczne, ubrania obciste i z twardych materiałów;
- czynniki środowiskowe tj. ekstremalne temperatury, zbyt wilgotne lub zbyt suche powietrze, narażenie na dym tytoniowy, ostre zapachy, kontakt ze zwierzętami;

- alergeny;
- stres emocjonalny;
- dieta - dietę eliminacyjną powinno się stosować tylko w przypadku potwierdzonej alergii pokarmowej (Świerczyńska-Krępa 2022).

2.1.2 Rozpoznanie

Nie poznano jak dotąd żadnej metody laboratoryjnej umożliwiającej diagnostykę atopowego zapalenia skóry. AZS charakteryzują się heterogennością kliniczną, która warunkuje odmienne fenotypy choroby. Można jednak wyodrębnić pewne cechy charakterystyczne dla choroby, o których stanowią kryteria rozpoznania AZS. Kryteria Hanifina i Rajki stanowią najczęściej stosowane i cytowane kryteria rozpoznania AZS, sformułowane w 1980 roku (Hanifin i Rajka 1980) i modyfikowane w latach późniejszych. Do innych kryteriów stosowanych w praktyce klinicznej należą kryteria *United Kingdom Working Party*, kryteria Ringa czy kryteria *Millenium* (Czarnecka-Operacz).

Rozpoznanie AZS obejmuje obraz kliniczny skóry chorego (morfologia wykwitów, ich umiejscowienie, ewentualna ewolucja) uzupełniony o dane z wywiadu (świad, współwystępujące choroby alergiczne u pacjenta i jego rodziny). Warunkiem rozpoznania AZS, według najczęściej stosowanych kryteriów rozpoznania AZS tj. wyżej wspomnianych kryteriów Hanifina i Rajki (Tab. 1), jest spełnienie u pacjenta co najmniej 3 z 4 kryteriów podstawowych (kryteriów większych): świad, przewlekłego i nawrotowego przebiegu choroby, dodatniego wywiadu atopowego u chorego i/lub jego członków rodziny oraz typowej lokalizacji zmian skórnych oraz co najmniej 3 kryteriów mniejszych (nie są konieczne do rozpoznania) (Czarnecka-Operacz, Jaworek 2018).

Tab. 1. Kryteria Hanfina i Rajki rozpoznania AZS (Hryniewicz-Gwóźdź 2018, Medycyna Praktyczna).

Kryteria Hanfina i Rajki
Kryteria większe
<ol style="list-style-type: none"> 1) świad skóry; 2) atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym; 3) typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych - lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych, twarz i szyi; 4) przewlekły lub nawrotowy przebieg
Kryteria mniejsze
<ol style="list-style-type: none"> 1) błądź albo rumień twarzy; 2) wyprysk rąk i stóp; 3) wyprysk sutków; 4) nawracające zakażenia skóry; 5) dodatnie testy punktowe; 6) suchość skóry (<i>xerosis</i>); 7) zwiększone stężenie IgE w surowicy; 8) nietolerancja pokarmów; 9) początek zmian w dzieciństwie lub młodości; 10) przebarwienie skóry wokół oczu; 11) fałd oczny (objaw Denniego i Morgana); 12) stożek rogówki (<i>keratoconus</i>); 13) nawrotowe zapalenie spojówek;

- | |
|--|
| <p>14) zaćma podtorebkowa przednia;
 15) biały dermografizm;
 16) łupież biały (<i>pityriasis alba</i>), odbarwione okrągłe plamy;
 17) uwydatnienie mieszków włosowych;
 18) zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>);
 19) przedni fałd szyjny;
 20) poronna rybia łuska (<i>ichthyosis vulgaris</i>) i skłonność do rogowacenia mieszkowego (<i>keratosis pilaris</i>) na tylno-bocznej powierzchni ramion i ud;
 21) zaostrzenie po stresie emocjonalnym;
 22) pogłębienie linii papilarnych dłoni;
 23) nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wetna, pot).</p> |
|--|

Wyróżnia się dwie fazy kliniczne AZS:

- typ wypryskowy - występuje u niemowląt i małych dzieci, zmiany najczęściej zlokalizowane są w obrębie twarzy i odsiebnych części kończyn, w ciężkich przypadkach zajęta jest skóra całego ciała;
- typ liszajowaty - dotyczy dzieci, młodzieży i dorosłych; zmiany zajmują najczęściej dół łokciowe i podkolanowe, zajęcie większej powierzchni ciała (ponad 50% powierzchni skóry pacjenta) określa się terminem erytrodermii (Czarnecka-Operacz).

Do pierwszych objawów klinicznych AZS u dzieci należą suchość i szorstkość skóry. Skórne objawy zapalne, o typowym rumieniowo-złuszczających charakterze pojawiają się z kolei na skórze twarzy, stopniowo obejmując szyję i tułów. Zmianom zapalnym towarzyszy intensywny świąd. U dzieci od 1. do 2. roku życia ogniska zapalnych zmian skórnych lokalizują się w okolicach zgięć stawowych, szyi oraz w okolicach zausznych. U dzieci starszych i nastolatków typowe są wypryskowe zmiany skórne o różnym stopniu nasilenia stanu zapalnego w obrębie zgięć stawowych, jak również w obrębie skóry rąk i stóp. W przypadku osób dorosłych przeważa obraz przewlekłego wyprysku z lichenizacją, świadcząca o przewlekłości procesu zapalnego. Zmiany na skórze w dalszym ciągu mogą obejmować zgięcia stawowe, skórę rąk i stóp oraz szyi i karku (Czarnecka-Operacz).

Wyróżnia się cztery morfologiczne warianty choroby:

- wariant mieszkowy - zazwyczaj dotyczy populacji japońskiej i charakteryzuje się występowaniem blaszkowatych ognisk lichenoidalnych z zaznaczonym złuszczeniem oraz grudek mieszkowych o zabarwieniu skóry, zlokalizowanych na bocznych częściach tułowia;
- wariant grudkowy lub liszajowaty - zmiany skórne o charakterze ognisk liszajowacenia w typowych dla AZS obszarach skóry z obecnością mieszkowych grudek (skóra wyprostnych powierzchni ramion, ud, czasem policzków);
- typ purigo - dotyczy zazwyczaj dorosłych pacjentów i jest relatywnie rzadko rozpoznawanym wariantem AZS;
- wariant pieniążkowy - zmiany skórne charakteryzujące się dobrze odgraniczonymi od skóry otoczeniami ognisk wyprysku, przy których zwykle obserwowane jest wtórne zakażenie, odmiana ta jest szczególnie trudna w leczeniu (Czarnecka-Operacz).

Do innych wariantów AZS należą:

- *Juvenile papular dermatosis* - charakteryzuje się obecnością zmian skórnych w obrębie kolan i łokci, któremu towarzyszą zazwyczaj objawy kliniczne pyłkowicy, sezonowość zaostrzeń procesu chorobowego w okresie wiosennym jest typowa dla omawianego wariantu;
- odmiana grudkowo-guzkowa - występuje zazwyczaj u pacjentów o ciemnym kolorze skóry, charakterystyczne są przebarwienia prozapalne skóry (Czarnecka-Operacz).

Z racji tego, że w wielu jednostkach chorobowych występują zmiany przypominające obraz AZS, obserwuje się zjawisko nadrozpoznowalności choroby, szczególnie w przypadku populacji małych dzieci. Najczęstszą jednostką chorobową, nieprawidłowo rozpoznawaną jako AZS, jest łojotokowe zapalenie skóry. AZS charakteryzuje się silniejszym świądem, wypryskowym charakterem zmian oraz typową lokalizacją, która nie obejmuje typowych okolic łojotokowych (głowa owłosiona, trójkąt pomiędzy skrzydełkami nosa i kącikiem ust, łuki brwiowe, okolice zauszne oraz okolica pielnuszkowa). W odróżnieniu od łojotokowego zapalenia skóry, które cofa się samoistnie z upływem czasu, dla AZS objawem typowym jest przewlekły i nawrotowy przebieg oraz niejednokrotnie podwyższony poziom IgE w surowicy krwi. Obie jednostki chorobowe mogą współistnieć - wówczas prawidłowe rozpoznanie kliniczne może być utrudnione. Do innych chorób, poza łojotokowym zapaleniem skóry, mylonych z AZS należą: opryszczkowe zapalenie skóry, pielnuszkowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczyca, erythrodermia, *Acrodermatitis enteropathica*, świerz, rybia łuska, zespół Comèla-Nethertona, zespół Joba, choroba Letterera-Siwego (Czarnecka-Operacz).

Lekarz może skierować pacjenta na badania dodatkowe tj. badanie krwi, w wynikach którego podczas zaostrzenia zmian można odnotować eozynofilię, czyli zwiększony odsetek eozynofiliów (granulocytów kwasochłonnych), a także zwiększone stężenie immunoglobuliny E (IgE), które występuje u większości chorych (Świerczyńska-Krępa 2022).

W przypadku podejrzenia, że zmiany skórne wywołuje kontakt z jakimś alergenem, można przeprowadzić testy skórne z alergenami wziewnymi czy pokarmowymi. Jeśli lekarz ma wątpliwości co do rozpoznania, może wykonać biopsję skóry tj. wyciąć kilkumilimetrowy jej wycinek i zbadać pod mikroskopem. Biopsja skóry pomocna jest szczególnie u dorosłych pacjentów w celu wykluczenia innych chorób (Świerczyńska-Krępa 2022).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Do głównych objawów AZS należą: silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o morfologii wyprysku, a w fazie przewlekłej choroby pogrubienie (zliszajowacenie lub lichenifikacja) i złuszczenie naskórka. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. U pacjentów z AZS często występuje skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry. Zmiany najczęściej pojawiają się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, mogą też obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). Wygląd i umiejscowienie wykwitów zależą od wieku i aktywności choroby (Nowicki 2019a, Świerczyńska-Krępa 2022).

AZS najczęściej rozpoznawane jest we wczesnym dzieciństwie. U około 45% dzieci objawy pojawiają się do 6. miesiąca życia, a u 50% do 1. roku życia. Szacuje się, że u 40-80% dzieci choroba ma tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia, a u 20% utrzymuje się do wieku

dorostego. Z kolei u 25% dorosłych pacjentów z AZS choroba rozwija się *de novo* (Nowicki 2019a).

Ze względu na to, że wygląd i umiejscowienie zmian skórnych zależą od wieku i aktywności choroby wyróżnia się trzy postacie choroby:

- niemowlęcą (do 2. roku życia) - zmiany skórne zwykle pojawiają się w około 3. miesiąca życia i mają charakter ostrego stanu zapalnego w postaci sączących się grudek na zaczerwienionym podłożu (rumieniowym), zmiany najczęściej zlokalizowane są na twarzy - zwłaszcza na policzkach i czole, płatkach usznych, wewnętrznych częściach kończyn oraz owłosionej skórze głowy, w ciężkich postaciach zmiany skórne mogą zajmować powierzchnię całego ciała, prowadząc do erythrodermii (zajęcie przez chorobę ponad 90% powierzchni skóry z zaczerwienieniem i złuszczeniem), występuje świąd skóry, a wyniku drapania powstają kolejne zmiany tzw. przeczosity (ślady drapania), nadżerki i strupy;
- dziecięcą (2.-12. rok życia) - zmiany skórne są zwykle kontynuacją zmian występujących w okresie niemowlęcym, typowe dla wieku są grudki i zaczerwienienia, często na skórze widoczne są ślady drapania, pogrubienie i ściemnienie naskórka ze wzmożonymi bruzdami, zmiany skórne najczęściej zlokalizowane są symetrycznie w dołach podkolanowych i łokciowych oraz w okolicy nadgarstków, na grzbietach rąk i stóp, a także na skórze szyi i twarzy, dominującymi objawami w tym okresie są: wyraźna suchość skóry i świąd;
- młodzieży i dorosłych (od 12. roku życia) - zmiany skórne są symetryczne i zajmują najczęściej twarz (powieki, czoło, okolica ust), szyję, górną część klatki piersiowej, doły łokciowe i podkolanowe oraz grzbietowe powierzchnie rąk i stóp, w obrazie klinicznym dominują zmiany wypryskowe z silną tendencją do tworzenia pogrubiałej i wysuszonej skóry, typowe dla tego okresu są: suchość skóry oraz silny świąd, którego konsekwencją są ślady po drapaniu, nadżerki i strupy (Świerczyńska-Krępa 2022).

Atopowe zapalenie skóry u wielu chorych nie przebiega klasycznie. Lekarze coraz częściej spotykają się z coraz bardziej zróżnicowanymi obrazami klinicznymi tej jednostki chorobowej. Ponadto, u ponad 60% przypadków zachorowań występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Badania i obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych, która została nazwana marszem alergicznym. W przebiegu AZS mogą się rozwinąć: alergiczny nieżyt nosa (34%), astma oskrzelowa (20-35%) i alergia pokarmowa (15%) (Nowicki 2019a, Nowicki 2020).

Choroby skóry związane z AZS obejmują: rybią łuskę, choroby infekcyjne, takie jak liszajec i wyprysk opryszczkowy oraz immunologiczne, takie jak łysienie plackowate i bielactwo. U pacjentów z AZS często pojawia się łupież biały i rogowacenie mieszkowe. W ciężkim przebiegu AZS może rozwinąć się także chłoniak skóry. Znane są również powiązania AZS z otyłością, zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i osteoporozą (Nowicki 2020).

Określenie stopnia nasilenia AZS opiera się na objawach klinicznych tj. wizualnej ocenie wykwitów chorobowych. Ocena stopnia nasilenia AZS jest istotnym elementem badania - pozwala na wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej, a także umożliwia określenie skuteczności leczenia. Obecnie opisanych zostało ponad 20 skal uwzględniających różne aspekty choroby, spośród których najczęściej stosowane to: SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*) i EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) (Bożek 2016).

Skala SCORAD jest najczęściej stosowaną metodą pomiarową w AZS. Według SCORAD oceniane są objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz objawy subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenia snu). Powierzchnię skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych opiera się na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczossy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej tj. od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Suchość skóry ocenia się w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu u pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (zakres od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. Maksymalny wynik skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne. Uzyskany wynik pozwala na klasyfikację AZS na sposób:

- łagodne (<25 punktów),
- umiarkowane (25-50 punktów),
- ciężkie (>50 punktów) (Bożek 2016).

EASI stanowi drugą co do częstości stosowania skalą oceniającą nasilenie AZS. Skala EASI uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, z kolei pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Skala określa jeden spośród czterech objawów: rumień, naciek, przeczossy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne oraz powierzchnię zajęta chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali to 72 punkty. Liczbę punktów w skali EASI można zinterpretować następująco:

- brak zmian: 0 punktów,
- prawie bez zmian: 0,1-1,0 punktów,
- łagodne nasilenie: 1,1-7,0 punktów,
- umiarkowane nasilenie: 7,1-21,0 punktów,
- duże nasilenie: 21,1-50,0 punktów,
- bardzo duże nasilenie: 50,1-72,0 punktów (Bożek 2016).

Nierzadko również skala IGA (ang. *Investigators' Global Assessment*) uznawana jest za złoty standard, z którym porównywane są nowo opracowane narzędzia. Skala IGA pozwala na ogólną ocenę nasilenia AZS. Najczęściej stosowana jest 6-stopniowa skala (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów (Brożek 2016).

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd znacznie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, a także mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Mimo, iż AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jego kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych i może być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość i zapadalność na świecie i w Europie

Z wyników badania populacyjnego przeprowadzonego w 27 krajach Europy w populacji osób dorosłych w okresie od listopada 2020 do sierpnia 2021 roku wynika, iż atopowe zapalenie skóry stanowi jedną z trzech najczęściej występujących chorób skóry (5,5%), obok grzybiczych infekcji skóry (8,9%) i trądziku (5,4%). AZS częściej odnotowywane jest u kobiet niż u mężczyzn (6,6% vs. 4,4%) (Richard 2022).

W publikacji Abhadi 2021 dokonano przeglądu literatury dotyczącej rozpowszechnienia i zapadalności na AZS na świecie w różnych grupach wiekowych, opierając się głównie na danych opublikowanych w latach 2009-2019. W wyniku przeglądu zidentyfikowano po 6 krajów z regionów Afryki, Azji i Europy, które opublikowały badania epidemiologiczne AZS. W Australii i Nowej Zelandii zidentyfikowano 2 badania dotyczące AZS oraz w przypadku Ameryki Północnej i Południowej odpowiednio opublikowano dane z 3 i 2 krajów. Spośród wszystkich włączonych do przeglądu badań najwyższą częstość występowania AZS odnotowano wśród dzieci w populacji Szwecji i wyniosła ona 34%, podczas gdy najniższą wśród dzieci z Tunezji - 0,65%. Badania przedstawiające dane dotyczące zapadalności na AZS były znacznie mniej liczne. Obserwowanym trendem w zakresie rozpowszechnienia AZS była większa częstość występowania choroby wśród dzieci w porównaniu z młodzieżą i dorosłymi. Chorobowość i stopień nasilenia AZS różniły się w zależności od wieku, płci, cech społeczno-ekonomicznych, położenia geograficznego i pochodzenia etnicznego (Abhadi 2021).

Dane z przeglądu Abhadi 2021, dotyczące rozpowszechnienia AZS na świecie, obejmowały 6 krajów Europy: Wielką Brytanię, Danię, Szwecję, Polskę, Niemcy i Węgry. Dane dotyczące populacji dorosłych przedstawione zostały wyłącznie dla Polski i Wielkiej Brytanii. Rejestrowana w latach 1995-2013 częstość występowania AZS u obywateli Wielkiej Brytanii wyniosła 5,1% w populacji w wieku 18-74 lata oraz 8,7% u osób powyżej 75. roku życia. W Polsce chorobowość odnotowano na poziomie 3,63% dorosłych (Abhadi 2021).

Zidentyfikowano publikację Kowalskiej-Olędzkiej, w której zebrano dane dla poszczególnych krajów uzyskane z rejestrów krajowych, badań na poziomie kraju lub badań międzynarodowych. Z przedstawionych danych wynika, że częstość występowania AZS wśród dorosłych w Europie waha się od 2,2% do 17,6%, odpowiednio w Szwajcarii i Estonii (Kowalska-Olędzka 2019). W Tab. 2 zamieszczono dane dotyczące częstości występowania AZS u dorosłych pacjentów w poszczególnych krajach europejskich.

Tab. 2. Częstość występowania AZS u dorosłych w Europie (Kowalska-Olędzka 2019).

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Belgia	5,9%
Bulgaria	15,0%
Dania	10,0%
Estonia	17,6%
Francja	8,0%
Niemcy	5,1%
Węgry	5,0%
Islandia	8,1%
Włochy	6,6%

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Norwegia	8,6%
Polska	3,0%
Serbia	4,0%
Hiszpania	4,2%
Szwecja	9,0%
Szwajcaria	2,2%
Ukraina	5,0%
Wielka Brytania	8,1%

W ramach przeglądu systematycznego Bylund 2020 wykonano przeszukiwanie publikacji dotyczących danych epidemiologicznych AZS na przełomie lat 1958-2018. W wyniku przeglądu zidentyfikowano 200 badań dotyczących częstości występowania AZS w populacji europejskiej, 122 w Azji, 20 w Ameryce Północnej, 20 w Ameryce Południowej, 23 w Afryce i 14 w Australii. Ogólna częstość występowania AZS wahała się od 1,2% do 9,7%. Częstość występowania 1-roczonej objawowej AZS u dorosłych wynosiła od 1,3% do 22,7%, odpowiednio w Niemczech i Kuwejcie, z kolei częstość występowania 1-roczonej chorobowości na podstawie diagnozy lekarza wahała się od 1,2% do 17,1%. Biorąc pod uwagę dane ograniczone do XXI wieku, częstość występowania AZS wahała się od 0,64-0,9% w Izraelu do 9,7% w Niemczech. Częstość występowania AZS zdiagnozowanej przez lekarza po roku wahała się od 1,2% w Azji do 17,1% w Europie w populacji dorosłych. Według autorów badania obserwowana jest ogólna tendencja wzrostowa w zakresie częstości występowania AZS na przestrzeni lat, z wyjątkiem Europy i Ameryki Północnej dla których dane epidemiologiczne AZS wydają się być niezmiennie (Bylund 2020). W Tab. 3 zestawiono 1-roczone częstości występowania AZS wśród dorosłych w Europie i poszczególnych krajach.

Tab. 3. Częstość występowania AZS zdiagnozowanego przez lekarzy w latach 2000 lub później (Bylund 2020).

Badanie	Wiek pacjentów (lata)	Region	Liczba pacjentów (n)	Ogólna częstość rocznego występowania objawów AZS (%)
Abuabara 2018	18-74	Europa	848 435	5,1
Barbarot 2018	18-64	Francja	9 964	od 2,2 dla Niemiec do 8,1 dla Włoch
		Niemcy	9 971	
		Włochy	9 897	
		Hiszpania	9 924	
		UK	10 001	

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, Fuxench i współpracownicy wykazali, że spośród wszystkich chorych na AZS biorących udział w badaniu, 60,1% miało zdiagnozowany łagodny, 28,9% umiarkowany, a 11,0% ciężki stopień nasilenia choroby (Fuxench 2019).

W 2016 roku przeprowadzono międzynarodową, przekrojową ankietę internetową na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Japonii. Częstość występowania AZS u dorosłych w populacji ogólnej/leczonej wyniosła 4,9%/3,9% w USA, 3,5%/2,6% w Kanadzie, 4,4%/3,5% w krajach Unii Europejskiej i 2,1%/1,5% w Japonii. Częstość występowania AZS była niższa u mężczyzn w porównaniu do kobiet

i zmniejszała się wraz z wiekiem. Różnice w rozkładzie nasilenia AZS zaobserwowano w zakresie poszczególnych skal i krajów. Mimo, iż ocena stopnia nasilenia AZS w skali PGA skutkowała najniższym odsetkiem ciężkich postaci AZS (2-8%) w porównaniu ze skalą POSCORAD (10-21%) i POEM (8-17%) odsetek ciężkiego stopnia nasilenia był stabilny w określonej skali we wszystkich krajach. W Stanach Zjednoczonych wykazano najwyższy odsetek chorych z ciężką postacią AZS, niezależnie od stosowanej skali. We Francji, Włoszech i Hiszpani odnotowano wyższy odsetek AZS o łagodnym nasileniu w porównaniu z Wielką Brytanią i Niemcami. W Niemczech konsekwentnie odnotowywano najniższy odsetek łagodnego AZS w każdej skali. Ocena nasilenia AZS w populacji mieszkańców Japonii wykazała znacząco zmienność w zależności od skali (Barbarot 2018).

2.1.4.2 Chorobowość i zapadalność w Polsce

Pierwsze badania ankietowe w Polsce mające na celu oszacowanie częstości występowania zaburzeń alergicznych miały miejsce w latach 90. i potwierdziły one, iż alergia stanowi poważny problem epidemiologiczny (Sybilski 2015).

Pierwszym badaniem dotyczącym epidemiologii chorób alergicznych w Polsce, przeprowadzonym z inicjatywy Ministra Zdrowia, zakrojonym na dużą skalę było badanie ECAP. Projekt Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) opierał się na wykorzystaniu międzynarodowych ankiet: ECRHS II *European Community Respiratory Health Survey II* (Europejskie Badania dot. Chorób Układu Oddechowego) oraz ISAAC *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (Międzynarodowe Badania nad Astmą i Alergią u Dzieci), adaptowane do warunków Europy Środkowej i Wschodniej. Badanie ECAP obejmowało respondentów z ośmiu miast i jednego obszaru wiejskiego powyżej 150 tys. mieszkańców. Spośród 18 617 badanych atopowe zapalenie skóry stwierdzono u 3,91% populacji (chorzy zdiagnozowani w ramach badania ankietowego), częściej u kobiet, mieszkających w miastach, z matką i/lub ojcem z atopią, wyższym wykształceniem i wyższym statusem ekonomicznym. Biorąc pod uwagę populację dorosłych respondentów (N= 9386) odsetek z AZS wyniósł 3,2%. Z kolei średni odsetek chorych z klinicznie zdiagnozowanym AZS w badanej populacji dorosłych (N=4 783) wyniósł 3,6% (Sybilski 2015).

Innym ogólnopolskim badaniem epidemiologicznym dotyczącym częstości występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD (ang. *Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Disease*). W badaniu udział wzięło 16 238 osób, w tym 12 970 dorosłych, w latach 1998-1999. Wyniki badania wskazały, iż rozpowszechnienie AZS w Polsce wśród dorosłych wynosi 1,6% (Liebhart 2014).

Na podstawie danych rejestru NFZ w roku 2017 roczny współczynnik zachorowalności na AZS w populacji Polski wyniósł 32,5 na 10 tys. mieszkańców (34,7/10 tys. oraz 30,1/10 tys., odpowiednio dla kobiet i mężczyzn). Najwyższą chorobowość odnotowano w najmłodszych grupach wiekowych (300/10 tys. oraz 141/10 tys., odpowiednio u dzieci do 4 lat oraz w wieku 5-9 lat). Częstość występowania AZS spadała wraz z wiekiem i była najmniej rozpowszechniona w populacji powyżej 85. roku życia (4/10 tys.). Szacowane na podstawie danych NFZ wskaźniki chorobowości w Polsce są istotnie niższe od tych opublikowanych we wcześniejszych badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce. Może to wskazywać na niedoszacowanie częstości występowania AZS w polskiej populacji lub brak odpowiedniej kontroli choroby u pacjentów z postawioną diagnozą (Raciborski 2019).

W publikacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej podano, iż rozpowszechnienie AZS wśród dorosłych waha się od 0,9% do 1,4%. W dużych miastach w Polsce obserwuje się wzrost liczby chorych na AZS. (Nowicki 2019a).

W najnowszym badaniu zbiorczym wykonanym w ramach projektu Economedica AD 2020 (Jahnz-Różyk 2020) wykonano oszacowania częstości występowania AZS u dorosłych osób w Polsce. Projekt Economedica AD obejmował dwa badania przeprowadzane jednocześnie. Główną część stanowiło badanie przeprowadzane wśród dermatowenerologów i dotyczyło ich pacjentów z AZS. Dodatkowo, reprezentatywna (pod względem wieku, płci i miejsca zamieszkania) grupa dorosłych Polaków wzięła udział w badaniu populacyjnym, w którym respondenci zostali wyselekcjonowani zgodnie z metodologią omnibusową. Badanie typu omnibus to cyklicznie przeprowadzane ankiety, mające na celu wygenerowanie reprezentatywnej populacji. Dane zbierano od grudnia 2017 do marca 2018 roku.

Wyniki badania wykonywanego w ramach projektu Economedica AD wskazały na rozpowszechnienie AZS w populacji dorosłych Polaków na poziomie 2,24% (705 718 dorosłych pacjentów z AZS na podstawie badania omnibusowego i badania przeprowadzonego wśród lekarzy). AZS o łagodnym stopniu nasilenia odnotowane zostało u 10% badanej próby, z kolei umiarkowane i ciężkie nasilenie AZS u odpowiednio 64% i 26% próby.

Według projektu Economedica AD, pod opieką dermatologów w Polsce znajduje się 178 234 pacjentów (0,06% dorosłych Polaków), u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy zarejestrowano zaostrzenie objawów choroby. W Tab. 4 przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące analizowanej populacji w podgrupach pacjentów projektu Economedica AD.

Tab. 4. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu Economedica AD, w odniesieniu do populacji Polski z 2016 roku (Jahnz-Różyk 2020).

Podgrupa pacjentów		Udział w badanej populacji	Udział w ogólnopolskiej populacji dorosłych*	Populacja: projekcja na poziom ogólnopolski (n)	Populacja nieważona ustalona w badaniu (n)
Dorośli pacjenci z ciężkimi lub umiarkowanymi objawami AZS w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pozostający pod specjalistyczną opieką lekarzy dermatowenerologów		100%	0,6%	178 234	700
Postać choroby według lekarzy i dorosłych pacjentów pozostających pod specjalistyczną opieką dermatologów	ciężka	26%	0,15%	46 410	264
	umiarkowana	64%	0,36%	113 264	366
	łagodna	10%	0,06%	18 560	70

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

Jednym z analizowanym elementom przyjętego leczenia systemowego w ramach projektu Economedica AD u pacjentów z ciężką postacią AZS było stosowanie doustnej cyklosporyny A. Pacjenci, którzy stosowali CsA w ciągu ostatnich 12 miesięcy, stanowili 20% populacji z ciężkim AZS. W przypadku 38% populacji przerwano terapię, u 47% z nich nie odnotowano skuteczności klinicznej. Podczas dłuższego okresu obserwacji, obejmującego 24 miesiące odsetek osób, u których zastosowano doustną CsA wyniósł 26%. Blisko 60% pacjentów odstawiło lek, w tym u 34% nie odnotowano żadnych efektów terapeutycznych.

Wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem AZS, którzy nie stosowali CsA w ciągu ostatnich 12 czy 24 miesięcy, u 46% z nich lekarz nie stwierdził wskazań do rozpoczęcia ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej. W Tab. 5 zestawiono szczegółowe informacje dotyczące powodów niestosowania CsA u pacjentów z ciężką postacią AZS.

Tab. 5. Pacjenci z ciężką postacią AZS z badania Economedica AD, u których nie zastosowano cyklosporyny (Jahnz-Różyk 2020).

Całkowita liczba pacjentów z ciężkim nasileniem AZS (N= 46 410)	Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	Brak CsA w leczeniu w ciągu ostatnich 24 miesięcy, n (%)
Pacjenci nie przyjmujący CsA:		
Liczba pacjentów ogółem	37 097 (80%)	34 570 (74%)
z powodu braku wskazań do stosowania CsA	17 019 (46%)	15 994 (46%)
inny powód	20 078 (54%)	18 576 (54%)
Powód braku stosowania CsA mimo odpowiednich wskazań		
Odmowa pacjenta	13 309 (66%)	12 516 (67%)
Planowana ciąża	1 039 (5%)	1 039 (6%)
Choroby współistniejące/powiązane leczenie	3 731 (19%)	3 731 (20%)
Ogólny stan zdrowia pacjenta	2061 (10%)	2 061 (11%)
Inne (przeciwwskazania/ogólny stan zdrowia)	399 (2%)	194 (1%)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania CsA*	4 747 (24%) (u 13% nie podano CsA)	4 543 (24%) (u 13% nie podano CsA)

* – co najmniej jedno z przeciwwskazań z 3, 4, 5

CsA – cyklosporyna A

2.1.4.3 Obciążenie chorobą

Atopowe zapalenie skóry jest powszechną zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się silnym świądem. AZS poza obciążeniem zdrowia fizycznego i psychicznego chorych wiąże się również z obciążeniem kosztowym zarówno dla chorych jak i dla systemu ochrony zdrowia i finansów publicznych

Ponad 93% pacjentów twierdzi, że AZS obniżyło ich jakość życia, uniemożliwiając prawidłowe funkcjonowanie zarówno społeczne jak i zawodowe, a blisko 34% uważa aktualnie stosowane leczenie jako nieskuteczne. Jak pokazują wyniki raportów pacjenci z AZS są nadal stygmatyzowani i niewłaściwie zaopiekowani przez system, zarówno w zakresie multidyscyplinarnej opieki, jak i dostępu do nowych form leczenia (Daniliszyn 2020).

Obciążenie ekonomiczne AZS jest znaczące. Istnieją zarówno bezpośrednie jak i pośrednie koszty związane z AZS. Do bezpośrednich kosztów medycznych należą leki, wizyty u lekarza, terapie alternatywne i produkty bez recepty. Koszty AZS obejmują także koszty pośrednie i niemedyce, w tym transport na wizyty lekarskie, utrata dni pracy, dodatkowa opieka nad dziećmi oraz wydatki związane ze zmianą stylu życia, jak modyfikowanie diety, specjalna odzież i pościel czy specjalne artykuły gospodarstwa domowego (np. nawilżacz, odkurzacz do roztoczy) (Daniliszyn 2020, Gałązka-Sobotka 2020).

Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways (EFA)* z 2018 r. średni koszt ponoszony przez pacjentów w wyniku AZS wynosi 927 EUR/rok (ok. 4150 zł/rok). W Polsce koszty te są znacznie wyższe. Wyniki badania przeprowadzonego w 2020 roku przez Polskie

Towarzystwo Chorób Atopowych wskazały, że polski pacjent z AZS miesięcznie wydaje 810 złotych, co w skali roku oznacza wydatki rzędu ok. 10 tysięcy zł. Ze względu na brak możliwości szybkiego dostępu do lekarza specjalisty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pacjenci zmuszeni są do ponoszenia kosztów leczenia w prywatnych poradniach. Około 35% badanych, wg raportu EFA, korzysta wyłącznie z leczenia prywatnego, 7% z abonentów lub dodatkowych ubezpieczeń, a leczenie mieszane (częściowo w ramach NFZ, a częściowo prywatnie) dotyczy 40% badanych. Z lecznictwa publicznego korzysta 20% ankietowanych (Daniliszyn 2020, Mroczek 2020).

Głównym kosztem pośrednim związanym z AZS jest absencja w pracy. Ponadto, chorzy mogą wykazywać obniżoną koncentrację i wydajność pracy, która wynika z utraty snu lub odczuwanego świądu i związanego z tym niepokoju (prezenteizm) (Jahnz-Różyk 2021). W tabeli poniżej przedstawiono dane na rok 2019 i 2020 (I-III kwartał) w zakresie absencji chorobowej z powodu AZS w Polsce opublikowane przez ZUS.

Tab. 6. Absencja chorobowa z powodu AZS w 2021 roku i pierwszej połowie 2022 roku według danych ZUS.

Okres	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2021	50 425	6 972
2022 (I-II kw)	24 830	3 717
Poszczególne kwartały w 2022 r.		
I kw	12 661	1 788
II kw	12 169	1 929

AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, jednak przez powszechność i przewlekłość ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Jednym z najczęściej przytaczanych kosztów pośrednich AZS jest pogorszenie jakości snu. Do najczęściej zgłaszanych problemów związanych z jakością snu w AZS należą: trudności w zaśnięciu, brak satysfakcji ze snu i zakłócenia codziennego funkcjonowania. W dłuższej perspektywie zaburzenia snu w przebiegu AZS mogą powodować komplikacje zdrowotne takie jak: stres, podwyższone ciśnienie, choroby serca, choroby psychiczne (Gałązka-Sobotka 2020, Jahnz-Różyk 2021).

Do kosztów pośrednich AZS należy również wpływ na zdrowie psychiczne. Zdaniem badaczy ryzyko pojawienia się depresji zależy od wieku oraz płci pacjentów z AZS. Zaostrzenie stanu zapalnego w AZS może zwiększać ryzyko depresji, jak i depresja może być czynnikiem zaostrzającym stan chorobowy. Z badań wynika, że pacjenci z AZS mają także o 44% większe ryzyko myśli samobójczych i o 36% większe ryzyko prób samobójczych w porównaniu z pacjentami bez AZS. Dane pokazują, iż poza adekwatnym i skutecznym leczeniem, istotne jest wsparcie psychologiczne i psychiatryczne. Lekarze dermatolodzy powinni wykazywać świadomość ryzyka i kierować pacjentów do specjalistów zajmujących się zdrowiem psychicznym (Daniliszyn 2020, Gałązka-Sobotka 2020).

Atopowe zapalenie skóry u dorosłych wiąże się także z współwystępowaniem innych, poważnych chorób przewlekłych, w tym cukrzycy, otyłości, chorób autoimmunologicznych, nadciśnienia, chorób serca. Ryzyko wystąpienia tych chorób wzrasta wraz z nasileniem AZS (Gałązka-Sobotka 2020).

Podsumowując, AZS generuje koszty, które wykraczają poza bezpośrednie koszty leczenia. W perspektywie społecznej AZS wiąże się z ubytkiem dochodu wywołanym absenteizmem oraz prezenteizmem. W kategorii kosztów niemierzalnych AZS generuje spadek jakości życia

wynikający z uporczywego swędzenia, pogorszenia snu, niepokoju, depresji i skłonności samobójczych (Jahnz-Różyk 2021).

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Z racji tego, że atopowe zapalenie skóry jest chorobą nawrotową i przewlekłą, głównym celem leczenia jest kontrola objawów chorobowych, zapobieganie jej zaostrzeniom oraz poprawa jakości życia chorego. U większości osób zadowolającą poprawę zmian skórnych uzyskać można w ciągu 3 tygodni. Leczenie wymaga dużej dyscypliny i systematyczności ze strony pacjenta (Świerczyńska-Krępa 2022).

Podstawowe leczenie AZS obejmuje połączenie pielęgnacji skóry poprzez stosowanie terapii emolientowej z leczeniem przeciwzapalnym przy jednoczesnym unikaniu czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) mogących wywołać lub nasilić zmiany chorobowe. W zaostrzeniach choroby należy rozważyć współwystępowania infekcji bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej oraz zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia miejscowego, kolejne etapy leczenia obejmują dołączenie fototerapii oraz leków o działaniu ogólnoustrojowym. Pacjenci ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji (Nowicki 2019a, Świerczyńska-Krępa 2022).

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe (na skórę) obejmuje stosowanie:

- emolientów tj. środków nawilżających skórę, które zawierają substancje okluzyjne (wazelina, parafina, oleje mineralne) zmniejszające przeznaskórkową utratę wody, nawilżające - wiążące wodę humektanty (np. mocznik, sorbitol, glicerol, kwas mlekowy) oraz lipidy uszczelniające barierę naskórkową (ceramidy, cholesterol, wielonienasycone kwasy tłuszczowe); emolienty należy stosować nieprzerwanie, nawet jeśli na skórze nie ma zmian zapalnych;
- glikokortykosteroidów (mGKS) - stanowiących podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat, które w skojarzeniu z emolientami zapewniają wysoki efekt terapeutyczny; ze względu na suchość skóry preferowane jest stosowanie mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które można stosować lżejsze postacie (lotion, aerozol, krem); leczenie zwykle prowadzi się metodą ciągłą - zaczynając od silniejszego leku i zmieniając go na łagodniejszy w miarę ustępowania objawów lub metodą przerywaną - stosuje się silny lek np. co drugi dzień, stopniowo wydłużając odstępy;
- inhibitorów kalcyneuryny (mIK) - takrolimusu i pimekrolimusu, które hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych; leki te stanowią bezpieczną alternatywę dla glikokortykosteroidów w przypadku zmian skórnych występujących w miejscach „wrażliwych” tj. w obrębie skóry twarzy, szyi, okolic zgięciowych czy płciowych; pimekrolimus zalecany jest jako leczenie pierwszego wyboru w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może on być rozważany jako leczenie z wyboru w AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; takrolimus z kolei zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym; podczas stosowania mIK zaleca się skuteczną ochronę przed promieniami UV;
- wilgotnych opatrunków okluzyjnych, szczególnie w przypadku ciężkich i nawracających zaostrzeń AZS, z towarzyszącym silnym świądem, bez odpowiedzi na stosowane leczenie; po nałożeniu na skórę emolientu i/lub glikokortykosteroidu nakrywa się ją

wilgotną gazą lub bandażem, na który nakłada się suchą opaskę lub specjalistyczną odzież; terapię zwykle stosuje się przez 3-14 dni (Nowicki 2019a, Świerczyńska-Krępa 2022).

Zaleca się także stosowanie terapii proaktywnej, która polega na długoterminowym, przerywanym leczeniu miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji (Nowicki 2019a).

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe

W przypadku zakażenia skóry (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) należy zastosować odpowiednie leki przeciwdrobnoustrojowe. Do stosowanych miejscowo antyseptyków należą triklosan, chlorheksydyna i fiolet krystaliczny (0,3%). Ponadto zastosowanie antyseptycznych kąpiei z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta. Każde zaostrzenie AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową (gronkowiec złocisty powoduje pojawienie się ropnych krostek z wydzieliną o barwie miodu). W łagodnych bakteryjnych zakażeniach skóry zwykle stosuje się leczenie miejscowe erytromycyną, mupirocyną lub kwasem fusydowym. Nie zaleca się stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykoodporności. Stosowanie antybiotyków doustnych jest uzasadnione tylko w przypadku zaostrzeń AZS z klinicznymi objawami zakażenia bakteryjnego. Zakażenie skóry atopowej wirusem opryszczki zwykłej (HSV) często objawia się jako wyprysk opryszczkowy i wymaga bezzwłocznego ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego acyklowirem (lub walacyklowirem). W przypadku pacjentów z AZS, u których zmiany zlokalizowane są na głowie, twarzy i szyi, często współistnieje zakażenie drożdżakami *Malassezia* sp., które ustępuje po zastosowaniu przeciwgrzybiczego leczenia miejscowego (ketokonazol lub cyklopiroksolamina) (Nowicki 2019a, Świerczyńska-Krępa 2022).

Leczenie przeciwhistaminowe

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie powszechnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu w AZS. Takie leczenie można wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie miejscowymi kortykosteroidami i emolientami nie jest wystarczające. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach OUN, wywierając działania przeciwświądowe i sedatywne, co korzystne jest u pacjentów, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są istotne zwłaszcza u chorych z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa. Wskazuje się, aby nie stosować ogólnoustrojowych leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji jako długotrwałego leczenia świądu w AZS (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2022).

Fototerapia

Fototerapia może być zastosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z emolientami lub glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Wąskozakresowy UVB (NB-UVB, 311 nm) stanowi skuteczną i bezpieczną metodę leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS. Zaleca się również średnie dawki UVA1 (340-400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Wskazuje się także na rozważenie innych metod fototerapii (balneofototerapia, UVAB, BB-UVB, UVA) jako leczenie drugiego wyboru (Nowicki 2019a, Wollenberg 2022).

Leczenie systemowe

W przypadku pacjentów z AZS, u których terapia miejscowa nie przyczyniła się do poprawy, należy rozważyć włączenie terapii ogólnej.

Leczenie ogólne (systemowe) AZS obejmuje stosowanie:

- doustnych glikokortykosteroidów (GKS)- dopuszczonych do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie na czas do 1 tygodnia, w ściśle określonych przypadkach w zaostrzeniu choroby (Nowicki 2019b);
- cyklosporyny A - rekomendowanej jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS; cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu (Nowicki 2019b);
- metotreksatu (MTX), który zalecany jest w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia m.in. jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania; MTX po cyklosporynie A jest drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkiego AZS (Nowicki 2019b);
- azatiopryny (AZA) w leczeniu ciężkich postaci AZS u opornych na inne metody leczenia, tj. w przypadku gdy cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (Nowicki 2019b);
- mykofenolanu mofenyłu (MMF), według polskich wytycznych klinicznych jeżeli cyklosporyna A jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (Nowicki 2019b); w przypadku wytycznych europejskich EDF nie zaleca się stosowania MMF w leczeniu AZS (Wollenberg 2022);
- dupilumuabu - może być stosowany u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe jest niewystarczające i nie jest wskazane inne leczenie systemowe (Wollenberg 2021b, Nowicki 2020); lek może być stosowany z miejscowymi glikokortykosteroidami lub bez nich (Wollenberg 2018b);
- tralokinumabu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (Wollenberg 2022);
- baricytynibu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (Wollenberg 2022);
- upadacytynibu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (Wollenberg 2022).

W ramach innych terapii systemowych wymienia się stosowanie alitretynoiny w leczeniu atopowego wyprysku rąk u dorosłych pacjentów w wieku nierozrodczym, którzy nie odpowiadają na miejscowe leczenie steroidami), apremilast (może być stosowany w wybranych przypadkach niereagujących na standardową terapię w leczeniu AZS) oraz immunoadsorpcję (u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy) (Wollenberg 2018b).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry przeprowadzono w dniu 29.07.2022 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/Polskie Towarzystwo Alergologiczne/Polskie Towarzystwo Pediatriczne/Polskie Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTD/PTA/PTP/PTMR) z 2019 i 2020 roku (publikacja z 2020 roku dotyczy wyłącznie leczenia AZS lekami biologicznymi),
- *European Dermatology Forum* (EDF) z 2022 roku,
- *International Society of Atopic Dermatitis/Oriented Patient-Education Network in Dermatology* (ISAD/OPENED) z 2021 roku,
- *European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venerology* (ETFAD/EADV) z 2020 roku,
- *European Dermatology Forum/ European Academy of Dermatology and Venereology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations/ European Society for Dermatology and Psychiatry/ European Society of Pediatric Dermatology/ Global Allergy and Asthma European Network/ European Union of Medical Specialists* (EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS) z 2018 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 roku,
- niemieckie wytyczne *Association of Scientific Medical Societies* (AWMF) z 2021 roku,
- włoskie wytyczne *Damiani* z 2021 roku, przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu AZS,
- australijskie wytyczne *Smith* z 2019 roku.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Z racji tego, że tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA 17.06.2021 roku preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *European Dermatology Forum* (EDF 2022). Według wytycznych EDF tralokinumab rekomendowany jest u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 10/10). W najnowszej publikacji polskich wytycznych PTD/PTA/PTP/PTMR z 2020 roku oraz w wytycznych europejskich ISAD/OPENED z 2021 roku i ETFAD/EADV z 2020 roku wśród leków biologicznych stosowanych w AZS wymienia się również tralokinumab, na tamten moment niezarejestrowany przez EMA.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, niezależnie od stopnia nasilenia AZS, zalecane jest codzienne stosowanie emolientów. Wspomagająco zastosować można również leczenie przeciwzapalne z wykorzystaniem miejscowym kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. W razie potrzeby należy również zastosować leczenie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze lub leczenie przeciwświądowe. W przypadku gdy terapia miejscowa nie przynosi poprawy zaleca się dołączenia fototerapii lub leczenia systemowego. W ramach leczenia systemowego AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie leczenia w postaci doustnych glikokortykosteroidów i cyklosporyny oraz w przypadku braku skuteczności leczenia cyklosporyną lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, jako leczenie drugiego wyboru rekomendowane jest zastosowanie: azatiopryny, mykofenolanu mofenyli, metotreksatu lub leczenia biologicznego. W ramach leczenia biologicznego we wszystkich odnalezionych wytycznych wymienia się dupilumab, w większości jako lek drugiego wyboru w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego AZS, po niepowodzeniu innego

leczenia systemowego (lub przy przeciwwskazaniu lub nietolerancji do jego stosowania) tj. cyklosporyną, metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofenyłu.

Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu AZS wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020 (Polska)	<p>Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi. W przypadku zaostrzenia choroby należy rozważyć współistnienie infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej i zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jeśli terapia miejscowa nie przynosi poprawy zaleca się dołączenia fototerapii lub leczenia systemowego. Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenicznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS.</p> <p>Terapia AZS w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ciężkie AZS (SCORAD >50):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja, ○ cyklosporyna (CyA), rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS, ○ dupilumab zalecany jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie miejscowe; lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez nich, ○ metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF), zalecane w ciężkich postaciach AZS jeżeli CyA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania, ○ azatiopryna (AZA), stosowana w ciężkich postaciach AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana, ○ doustne GKS, dopuszczone do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby, • <u>umiarkowane AZS (SCORAD 25-50):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ mokre opatrunki, ○ klimatoterapia, ○ interwencje psychologiczne lub psychiatryczne, ○ fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli), może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGSK, ○ terapia proaktywna - długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji, • <u>łagodne AZS (SCORAD <25):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ antyseptyki, ○ miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mlk), ○ miejscowe glikokortykosteroidy (mGSK), • <u>terapia podstawowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia emolientowa, ○ unikanie klinicznie istotnych alergenów, ○ edukacja. <p>Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenicznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS.</p> <p>Aktualnie u pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq16, SCORAD \geq25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe, spośród leków biologicznych zaleca się stosowanie dupilumabu. Czas trwania terapii zależy od ustępowania choroby i decyzji lekarza prowadzącego. Dupilumab może być samodzielnie aplikowany podskórnie w warunkach domowych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wśród innych leków biologicznych (przeciwciał monoklonalnych) w terapii AZS wymienia się również: lebrikizumab (anty-IL-13), tralokinumab , nemolizumab (anty-IL-31Rα), fezakinumab (anty-IL22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP).
EDF 2022 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się codzienne obfite i częste stosowanie emolientów jako podstawowe leczenie zaburzonej funkcji bariery skórnej (konsensus ekspertów: 20/23). <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jako środki przeciwzapalne zaleca się stosowanie miejscowych kortykosteroidów (TCS) lub inhibitorów kalcyneuryny (TCI) (konsensus ekspertów: 24/26). Stosowanie TCS zaleca się szczególnie w leczeniu ostrych zaostżeń AZS. TCI szczególnie rekomendowane jest w obszarach skóry narażonych na atrofię skóry z powodu aplikacji TCS (np. twarz, okolice odbytu i narządów płciowych) (konsensus ekspertów: 23/23). Sugerowane jest wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed zmianą na TCI w celu zmniejszenia ryzyka klucia i pieczenia skóry (konsensus ekspertów: 23/23). Zaleca się zastosowanie terapii proaktywnej (np. stosowanie dwa razy w tygodniu) z odpowiednim TCS lub odpowiednim TCI, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu oraz dla lepszej kontroli choroby (konsensus ekspertów: 22/22). <p><u>Leczenie przeciwbakteryjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sugerowane jest leczenie miejscowe lekami antyseptycznymi, w tym kąpiele w podchlorynie sodu 0,005% - u pacjentów z historią nawracających infekcji skóry (konsensus ekspertów: 24/24). Zalecany jest krótki cykl antybiotyków ogólnoustrojowych wyłącznie u pacjentów z AZS i z rozległymi klinicznie, silnie zakażonymi zmianami (konsensus ekspertów: 25/25). <p><u>Leczenie przeciwwirusowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się niezwłoczne leczenie wyprysku opryszczkowego za pomocą ogólnoustrojowej terapii przeciwwirusowej, takiej jak acyklowir (konsensus ekspertów: 25/25). <p><u>Leczenie przeciwgrzybicze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się miejscową lub systemową terapię przeciwgrzybiczą u niektórych pacjentów z AZS, głównie z wariantem AZS „głowa i szyja” oraz z wykazaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp</i> (konsensus ekspertów: 23/24). <p><u>Leczenie przeciwświądowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odradza się stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu świądu w AZS (konsensus ekspertów: 17/18). Sugeruje się stosowanie terapii UV (zarówno wąskopasmowe UVB, jak i UVA1) w leczeniu świądu w AZS (konsensus ekspertów: 17/19). Sugeruje się aby nie stosować ogólnoustrojowych leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji jako długotrwałego leczenia świądu w AZS (konsensus ekspertów: 22/22). <p><u>Fototerapia i fotochemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się wąskopasmowe promieniowanie UVB i średnie dawki UVA1 dla pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS (konsensus ekspertów: 24/25). Sugeruje się rozważenie innych metod fototerapii (balneofototerapia, UVAB, BB-UVB, UVA) jako leczenia drugiego wyboru (konsensus ekspertów: 24/25). Sugeruje się, aby terapia PUVA była stosowana tylko wtedy, gdy poprzednie cykle leczenia innymi metodami fototerapii były nieskuteczne lub gdy zatwierdzone terapie lekowe są przeciwwskazane, nieskuteczne lub spowodowały skutki uboczne (konsensus ekspertów: 25/25). Sugeruje się jednoczesne leczenie miejscowymi emolientami podczas fototerapii (konsensus ekspertów: 25/25).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się stosowanie azatiopryny (AZA) u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 15/16). • Zaleca się stosowanie cyklosporyny w celu uzyskania kontroli choroby u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 19/20). • Sugeruje się stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów tylko jako terapii ratunkowej w przypadku ostrych zaostrzeń u pacjentów z AZS (konsensus ekspertów: 13/17). • Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów z AZS (konsensus ekspertów: 18/18). • Sugeruje się stosowanie metotreksatu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 17/17). • Nie zaleca się stosowania mykofenolanu mofetylu/kwasu mykofenolowego w leczeniu AZS (konsensus ekspertów: 16/17). • Zalecamy stosowanie dupilumabu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 16/17). • Nie rekomenduje stosowania omalizumabu w leczeniu AZS (konsensus ekspertów: 17/17). • Rekomenduje się tralokinumab u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 10/10). • Zaleca się baricytynib u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 15/16). • Zaleca się upadacytynib u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (konsensus ekspertów: 8/15). <p>Sugeruje się alitretynoinę pacjentom z AZS z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, biorąc pod uwagę jej teratogenność (konsensus ekspertów: 14/15).</p>
ISAD/OPENED 2021 (Europa)	<p>Leczenie AZS u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie AZS wymaga podejścia multidyscyplinarnego. Leczenie świądu i bólu oparte jest głównie na leczeniu miejscowym. Do pozostałych opcji terapeutycznych należą: leki systemowe, fototerapia, balneoterapia oraz kontrola czynników środowiskowych. • W ramach leczenia miejscowego stosowane są emolienty, miejscowe kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, inhibitory kalcyneuryny (TCI). • Fototerapia stanowi dobrze ugruntowaną opcję leczenia i jest zalecana u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Wykazano, że leczenie UV jest skuteczne zarówno w ostrym stadium AZS jak i również w przypadkach przewlekłego świądu. • <u>Leczenie systemowe</u> wskazane jest u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS oraz w przypadku postaci choroby odpornej na leczenie, w połączeniu z leczeniem miejscowym. W ramach leczenia systemowego stosowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ cyklosporyna - może być stosowana w leczeniu świąd, jednak dotąd nie wykazano efektów w redukcji bólu; rekomendowany czas leczenia to od 6 do 12 miesięcy; terapia długoterminowa nie jest zalecana ze względu na toksyczny wpływ na nerki; ○ dupilumab - leczenie znacznie zmniejsza świąd, brak jest danych dotyczących leczenia bólu; leczenie jest dobrze tolerowane, jednak częstym powikłaniem jest niezakaźne zapalenie spojówek; ○ kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym mają ograniczoną rolę terapeutyczną w leczeniu AZS, z ograniczonym korzystnym wpływem na świąd i ból; leczenie kortykosteroidami powinno być ograniczone do szczególnych przypadków ciężkiego nasilenia choroby lub do krótkoterminowej terapii (do 1 tygodnia) przed rozpoczęciem innych terapii systemowych lub fototerapii; ○ metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią drugą linię leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; niewiele jest badań dotyczących wpływu metotreksatu na swędzenie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w AZS (i brak badań w zakresie bólu); wykazano korzystny wpływ mykofenolanu mofenyłu na łagodzenie świądu, brak danych dla azatiopryny;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leki antyhistaminowe - często wybierana opcja leczenia, bez istotnej różnicy w porównaniu do placebo; ○ w ramach nowych terapii stosowanych w AZS wymienia się: nemolizumab, tralokinumab, lebrikizumab, antagonistę receptora histaminowego 4, inhibitory JAK/STAT (barycytynib, tofacytynib), tozapelumab.
ETFAD/EADV 2020 (Europa)	<p>Leczenie AZS u dorosłych w zależności od stopnia nasilenia choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ciężki stopień nasilenia (SCORAD >50 lub uporczywa egzema), rekomendacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja, ○ krótkie leczenie cyklospryną A, uważaną zwykle za pierwszą opcję terapii pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego, ○ dupilumab zalecany u pacjentów w wieku ≥ 12. roku życia z umiarkowanym do ciężkiego AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, ○ krótkie leczenie doustnymi glikokortykosteroidami, ○ dłuższe leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami: metotreksat (wykazuje długoterminową skuteczność, zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i w rzadkich przypadkach mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie), azatiopryna (skuteczna i bezpieczna w leczeniu przez okres do 5 lat, czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne), mykofenolan mofenyłu, ○ PUVA, ○ alitretynoina • <u>umiarkowany stopień nasilenia (SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema), rekomendacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna ze stosowanym miejscowo takrolimusem lub miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub klasy III (stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS), ○ terapia mokrymi opatrunkami, ○ terapia UV (UVB 311 nm, średnia dawka UVA1), ○ poradnictwo psychosomatyczne, ○ klimatoterapia • <u>terapia podstawowa, rekomendacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ programy edukacyjne, ○ emolienty, ○ olejki do kąpieli, ○ unikanie istotnych klinicznie alergenów. <p>Leczenie systemowe jest koniecznością, w przypadku gdy AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą terapii miejscowych i fototerapii.</p> <p>W wytycznych wymienia się wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi i są testowane w badaniach fazy II i III np. tralokinumab, fezakinumab, etokimab, nemolizumab, tezepelumab.</p>
EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS 2018 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty powinny być przepisywane w odpowiednich ilościach i być przyjmowane odpowiednio często, w minimalnej ilości 250 mg/tydzień (poziom rekomendacji: 3b, C). • Należy również stosować emolienty w postaci olejków do kąpieli i jako substytutu mydła, w okresie zimowym preferowane jest stosowanie emolientów o wyższej zawartości lipidów (poziom rekomendacji: 3b, C). • Regularne stosowanie emolientów ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzania steroidów w łagodnym do umiarkowanego AZS. W pierwszej ko-

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lejności wymagana jest indukcja remisji za pomocą miejscowych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (poziom rekomendacji: 2a, B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego AZS powinni przestrzegać diety terapeutycznej eliminując te pokarmy, które wywołały wczesne lub późne reakcje kliniczne w kontrolowanych doustnych testach prowokacyjnych (poziom rekomendacji: 2a, B). <p><u>Leczenie miejscowe</u></p> <p>Kortykosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, zwłaszcza w ostrej fazie. • W AZS zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów o wyższym stosunku ryzyka do korzyści (poziom rekomendacji: -, D). • Rozcieńczone kortykosteroidy do stosowania miejscowego mogą być stosowane pod wilgotnymi okładami przez krótki czas w ostrym AZS w celu zwiększenia ich skuteczności (poziom rekomendacji: 1b, A). • Terapia proaktywna, m.in. stosowanie dwa razy w tygodniu w długoterminowej obserwacji może pomóc w zmniejszeniu nawrotów (poziom rekomendacji: 1b, A). • Terapia proaktywna z miejscowymi kortykosteroidami może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni, co stanowi najdłuższy czas trwania badań (poziom rekomendacji: 1b, A). <p>Inhibitory kalcyneuryny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcyneuryny (TCI) do stosowania miejscowego są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS (poziom rekomendacji: -, D). • Zamiast leczenia ostrych zaostrzeń za pomocą TCI, należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. (poziom rekomendacji: -, D). • TCI są szczególnie wskazane w przypadku wrażliwych obszarów skóry (np. twarz, okolice odbytu i narządów płciowych) (poziom rekomendacji: 1b, A). • Terapia proaktywna polegająca na stosowaniu maści takrolimusowej dwa razy w tygodniu może zmniejszyć liczbę nawrotów (poziom rekomendacji: 1b, A). • U pacjentów leczonych TCI należy zalecić skuteczną ochronę przeciwsłoneczną (poziom rekomendacji: -, D). <p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu dorosłych z AZS zaleca się średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB (poziom rekomendacji: 1b, A). • Wąskopasmowe UVB, jeśli jest dostępne, jest preferowane w stosunku do szerokopasmowego UVB w leczeniu AZS (poziom rekomendacji: 1a, A). • Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec nawrotom (poziom rekomendacji: C). • Terapia PUVA nie jest terapią pierwszego wyboru ze względu na profil bezpieczeństwa (poziom rekomendacji: 1b, A). • Nowe urządzenia, takie jak laser ekscymerowy 308 nm, nie są zalecane do leczenia pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: -,D). <p><u>Leczenie przeciwsłoneczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów (poziom rekomendacji: 1a,A). • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny zalecane są do kontrolowania świądu w AZS do czasu ustąpienia wyprysku (poziom rekomendacji: 1a,A). • Miejscowo polidokanol może być stosowany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: -,D). • Rutynowe kliniczne stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>miejsowych antagonistów receptora opioidowego i lub miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwświądowa w AZS (poziom rekomendacji: 4,C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie kapsaicyny w leczeniu świądu u pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: 4,B). • Istnieją dowody na to, że terapię UV można stosować w AZS w celu złagodzenia świądu. Wydaje się, że najkorzystniejszymi metodami leczenia są wąskopasmowe UVB i UVA1 (poziom rekomendacji: 2a, B). • Nie ma wystarczających dowodów na poparcie powszechnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie TCS i emolientami nie jest wystarczające (poziom rekomendacji: 1b, A) • Antagoniści receptora opioidowego naltrekson i nalmefen nie są zalecani do rutynowego leczenia świądu u pacjentów z AZ (poziom rekomendacji: -,D) • Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna i fluwoksamina, nie są zalecane do rutynowego leczenia świądu u pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: 4,C). <p><u>Leczenie przeciwbakteryjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z AZS zakażonych <i>S. aureus</i> można rozważyć krótką serię antybiotyków ogólnoustrojowych, takich jak cefalosporyna (poziom rekomendacji: 2b, B). • Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko wzrostu oporności i uczuleń (poziom rekomendacji: 2, D). • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym kąpiele antyseptyczne m.in. z rozcieńczonym podchlorynem sodu - należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy nadkażenia bakteryjnego (poziom rekomendacji: 4, C). • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym kąpiele z podchlorynem sodu 0,005% - można rozważyć u pacjentów z opornym na leczenie, przewlekłym przebiegiem AZS (poziom rekomendacji: 2b, B). • Wyprysk opryszczkowy należy niezwłocznie leczyć, stosując ogólnoustrojową terapię przeciwwirusową, taką jak ogólnoustrojowy acyklowir (poziom rekomendacji: 4, D). • Miejscowe lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwgrzybicze może być skuteczne u niektórych pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: 2b, B). <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p><u>Doustne glikokortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie doustnymi glikokortykosteroidami może stanowić opcję leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zaleca się stosowanie restrykcyjne, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS (poziom rekomendacji: -, D). • Nie zaleca się długotrwałego stosowania doustnych glikokortykosteroidów u pacjentów z AZS (poziom rekomendacji: -, D). <p><u>Cyklosporyna A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporynę można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego ciągłego schematu. Należy przeprowadzić uważne monitorowanie pod kątem potencjalnych poważnych skutków ubocznych (poziom rekomendacji: 1a, A). • Czas trwania terapii cyklosporyną zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. W AZS przydatne mogą być zarówno terapie krótko-, jak i długoterminowe (poziom rekomendacji: , D). • Zaprzestanie terapii lub przejście na inny lek ogólnoustrojowy należy podjąć próbę po 2 latach terapii, chociaż wielu pacjentów toleruje znacznie dłuższą terapię niską dawką cyklosporyny (poziom rekomendacji: , D). • Nie zaleca się terapii skojarzonej cyklosporyną z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV (poziom rekomendacji: , D).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Azatiopryna (AZA)</p> <ul style="list-style-type: none"> AZA można stosować (poza wskazaniami) u dorosłych pacjentów z AZS, w przypadku gdy cyklosporyna nie jest skuteczna lub jest przeciwwskazana (poziom rekomendacji: 1b, A). AZA nie należy łączyć z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV (poziom rekomendacji: , D). <p>Mykofenaloan mofenyłu (MMF)</p> <ul style="list-style-type: none"> MMF może być stosowany (poza wskazaniami) do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, w przypadku gdy cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana (poziom rekomendacji: 4, C). Z racji tego, że MMF jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii (poziom rekomendacji: 3a, B). <p>Metotreksat (MTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> MTX może być stosowany (poza wskazaniami) do leczenia AZS zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (poziom rekomendacji: 4, C). Z racji tego, że MTX ma działanie teratogenne, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas leczenia stosować skuteczną antykoncepcję (poziom rekomendacji: 3a, B). <p>Leczenie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumab jest zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe jest niewystarczające i nie jest wskazane inne leczenie systemowe (poziom rekomendacji: 1, a). Dupilumab należy łączyć z emolientami stosowanymi codziennie i w razie potrzeby z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi (poziom rekomendacji: 2, b). Nie można zalecić terapii AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab) (poziom rekomendacji: 4, C). Terapię AZS mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach niereagujących na standardową terapię. (poziom rekomendacji: , D). <p>Inne terapie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Alitretynoina może być stosowana w leczeniu atopowego wyprysku rąk u dorosłych pacjentów w wieku nierozrodczym, którzy nie odpowiadają na miejscowe leczenie steroidami (poziom rekomendacji: 1b, A). Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach niereagujących na standardową terapię w leczeniu AZS (poziom rekomendacji: , D). Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania tofacytynibu w AZS (poziom rekomendacji: 4, C). Można rozważyć immunoadsorpcję u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna (poziom rekomendacji: 4, C). Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania antagonistów leukotrienów w AZS (poziom rekomendacji: 2a, B). <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1a - metaanaliza randomizowanych badań klinicznych 1b - pojedyncze randomizowane badanie kliniczne 2a - przegląd systematyczny badań kohortowych 2b - pojedyncze badania kohortowe i RCTs ograniczonej jakości 3a - przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych 3b - pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne 4- serie przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p>Zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie stopnia dowodów: A - 1a, 1b B - 2a, 2b, 3a, 4b</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>C - 4 D - opinia ekspertów.</p>
<p>NICE 2021 (Wlk. Bryt.)</p>	<p>W leczeniu dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego rekomendowane jest zastosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych pacjentów, tylko w przypadku braku odpowiedzi na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane. • Barycetynib zalecany jest w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych pacjentów, tylko w przypadku braku odpowiedzi na co najmniej 1 inne leczenie systemowe, takie jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nietolerowane. • Miejscowa terapia takrolimusem jest zalecana, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jako opcja w leczeniu drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego wyprysku atopowego u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których choroba nie była kontrolowana przez stosowanie miejscowych kortykosteroidów, gdzie występowało poważne ryzyko poważnych działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, w szczególności nieodwracalnej atrofii skóry. • Alitretynoina jest zalecana, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcja leczenia osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, które nie zareagowały na silne miejscowe kortykosteroidy u chorych z ciężkim nasileniem choroby, zgodnie z PGA i DLQI ≥ 15.
<p>AWMF 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Leczenie systemowe dorosłych z AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkotrwałe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można rozważyć u pacjentów z zaostrzeniem objawów AZS (silny konsensus); ze względu na zdarzenie niepożądane długotrwałe stosowanie leczenia AZS glikokortykosteroidami nie jest rekomendowane (silny konsensus); • dupilumab może być rekomendowany w leczeniu przewlekłego AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których nie można odpowiednio leczyć wyłącznie za pomocą leków miejscowych (silny konsensus); w przypadku wyraźnego wyprysku AZS zaleca się skojarzenie dupilumabu z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi (silny konsensus); • cyklosporynę można rozważyć w krótko- lub średnioterminowym leczeniu przewlekłego ciężkiego AZS (silny konsensus); podczas leczenia cyklosporyną należy zastosować optymalną ochronę przed promieniowaniem UV (silny konsensus); • azatioprynę (poza wskazaniami rejestracyjnymi) można rozważyć w leczeniu przewlekłego, ciężkiego AZS, w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania dupilumabu lub cyklosporyny (konsensus większości); należy zastosować optymalną ochronę przed promieniowaniem UV (silny konsensus); • mykofenolan mofetylu można rozważyć w indywidualnych przypadkach (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w leczeniu przewlekłej, ciężkiej postaci AZS, zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym (konsensus); • zastosowanie metotreksatu można rozważyć (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w długotrwałym leczeniu przewlekłej, ciężkiej AZS (silny konsensus); • leczenie wyprysku rąk alitretinoiną (poza wskazaniami) w ramach zatwierdzonego wskazania można również rozważyć w przypadku współistniejącego AZS (silny konsensus); w przypadku atopowego wyprysku rąk alitretinoiną można rozważyć jako leczenie systemowe (silny konsensus); • leczenie AZS omalizumabem nie jest rekomendowane (silny konsensus); • nie zaleca się stosowania ustekinumabu w leczeniu wyłącznie AZS; można rozważyć leczenie ustekinumabem jeśli występują również dodatkowe rozpoznania, takie jak łuszczyca, łuszczyca stawów, reumatoidalne zapalenie stawów lub przewlekła choroba zapalna jelit (silny konsensus); • leczenie AZS rytuksymabem, tocilizumabem lub apremilastem nie jest rekomendowane (silny konsensus).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Damiani 2021 (Włochy)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wymagane jest codzienne, częste i regularne stosowanie emolientów (co najmniej 250 g tygodniowo u dorosłych; poziom rekomendacji: C, 3b). Regularne stosowanie emolientów pomaga oszczędzić zarówno krótkotrwałą (3-6 tyg.), jak i długotrwałą (>6 tyg.) steroidoterapię (poziom rekomendacji: B, 2a) w łagodnym lub umiarkowanym AZS. Zalecane jest stosowanie emolientów w postaci olejków do kąpieli i zamienników mydła, szczególnie - w okresie zimowym - te bogatsze w lipidy (poziom rekomendacji: C, 3b). <p><u>Leczenie miejscowe</u></p> <p>Kortykosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie miejscowych kortykosteroidów (TCS) jest zalecane zwłaszcza w ostrej fazie AZS (poziom rekomendacji: D, -) oraz u pacjentów z poprawą stosunku ryzyka do korzyści, np. z rzadkimi nawrotami (poziom rekomendacji: D, -). <p>Inhibitory kalcyneuryny (TCI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory kalcyneuryny (TCI) mają ważne właściwości przeciwzapalne w AZS (poziom rekomendacji: D, -) i są wskazane do stosowania w miejscu wrażliwych obszarów skóry, takich jak twarz, okolice odbytu i narządów płciowych (poziom rekomendacji: A, 1b). TCI są wskazane po ostrej fazie i należy je rozważyć po usunięciu zaostrzenia przez TCS (poziom rekomendacji: D, -). Wykazano, że proaktywna terapia (dwa razy w tygodniu) takrolimusem skraca czas do nawrotów (poziom rekomendacji: A, 1b). Ochrona przeciwsłoneczna powinna być zalecana podczas korzystania z TCI (poziom rekomendacji: D, -). <p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia psoralenem i promieniowaniem ultrafioletowym A nie jest już zalecana w przypadku AD ani u dzieci, ani u dorosłych ze względu na odległe ryzyko nowotworów (poziom rekomendacji: C, 4). NB-UVB jest rozważany w leczeniu łagodnych i przewlekłych postaci AZS (poziom rekomendacji: C, 4). UVA1 jest zalecany w ostrych, ciężkich postaciach AZS u dorosłych pacjentów (poziom rekomendacji: C, 4). W celu zapobiegania ostrym nawrotom należy rozważyć zastosowanie uzupełniające emolientów plus TCS, zwłaszcza w początkowej fazie fototerapii (poziom rekomendacji: C, 4). <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie odradza się długotrwałego stosowania doustnych glikokortykosteroidów (OGCS) ze względu na dużą ilość skutków ubocznych; terapia krótkoterminowa (do 1 tygodnia) może być rozważana, tylko wyjątkowo, w przypadku łagodnych zaostrzeń w AZS. Nie zaleca się długotrwałego leczenia OGCS (poziom rekomendacji: D, -). Leczenie cyklosporyną A można rozważyć w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych w schemacie ciągłym przez okres do 2 lat (poziom rekomendacji: A, 1a). Terapia skojarzona z UV nie jest zalecana ze względu na fotouczulające właściwości cyklosporyny (poziom rekomendacji: D, -). Azatiopryna (AZA) może być stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi u dorosłych w AZS, w przypadku braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi, lub gdy inne terapie systemowe są przeciwwskazane (poziom rekomendacji: A, 1b). Mykofenaloan mofenyłu (MMF) jest zalecany w leczeniu poza wskazaniami, które należy rozważyć po niepowodzeniu terapii cyklosporyną lub gdy jest ona przeciwwskazana. Metotreksat (MTX) można rozważyć w leczeniu pozarejestracyjnym AZS u dorosłych (poziom rekomendacji: C, 4). Dupilumab zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u dorosłych pacjentów z AD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy terapie miejscowe nie są wystarczająco skuteczne lub gdy terapie systemowe nie są wskazane (poziom rekomendacji: A, 1a). Codzienne stosowanie miejscowych emolienty i miejscowych leków przeciwzapalnych (TCS, TCI) - w razie potrzeby - można łączyć z leczeniem dupilumabem (poziom rekomendacji: B, 2b).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Należy unikać długotrwałego stosowania miejscowych antybiotyków bez klinicznie widocznych objawów zakażenia bakteryjnego ze względu na uczulenie i wzrost oporności bakterii (poziom rekomendacji: B, 2b). Jednak pacjenci z klinicznymi objawami zakażenia <i>Staphylococcus aureus</i> mogą odnieść korzyści z krótkotrwałej antybiotykoterapii (poziom rekomendacji: B, 2b). <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> Poziomy rekomendacji (A; B; C; D) zostały ocenione na podstawie poziomu dowodów (1-4): A - metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (1a) lub pojedynczego RCT (1b) B- przegląd systematyczny badań kohortowych (2a) lub pojedyncze badanie kohortowe lub RCTs ograniczonej jakości (2b) lub przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (3a) lub pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne (3b). C - serie przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości (4). D - opinie ekspertów (-).</p>
Smith 2019 (Australia)	<p>Rozważania na temat eskalacji leczenia: ważne jest, aby upewnić się czy niepowodzenie leczenia miejscowego wynika z ciężkości choroby (brak skuteczności leczenia miejscowego), nieprawidłowego stosowania (dawka/aplikacja), nietolerancji lub braku przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii systemowej (siła rekomendacji: 9, stopień zgodności: 100%).</p> <p>Definicja nietolerancji na leczenie miejscowe: opinia pacjenta o pogorszeniu zmian po 1-2 tygodniach terapii nowym leczeniem miejscowym lub trudności w stosowaniu leku (ból, pieczenie lub jakiegokolwiek nieprzyjemne odczucia, które mogą wystąpić wcześniej) (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 100%).</p> <p>Definicja oporności na leczenie miejscowe: opinia lekarza o sytuacji z niezmienioną lub pogorszoną oceną kliniczną po co najmniej 4 tygodniach odpowiednio dawkowanego i przeprowadzonego leczenia, przy braku ostrej reakcji niepożądanego (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 100%).</p> <p><u>Wybór fototerapii:</u> fototerapię (wąskopasmowe ultrafioletowe B [NB-UVB] lub ultrafioletowe A1 [UVA1]) należy rozważyć przed zastosowaniem innej terapii systemowej, jeśli jest dostępna (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 93%).</p> <p>Uwagi dotyczące zgodności: fototerapia jest zwykle bezpieczna i dobrze tolerowana, ale zdarzenia niepożądane związane z wrażliwą skórą u pacjentów z AZS mogą wpływać na zgodność (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 100%).</p> <p><u>Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych:</u> kortykosteroidy ogólnoustrojowe są skuteczne, ale wiążą się z krótkotrwałymi i długotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi; stosowanie powinno ograniczać się do leczenia pomostowego, w zaostrzeniach choroby, przewidywania poważnego zdarzenia życiowego lub u pacjentów z ciężką postacią AZS (siła rekomendacji: 9, stopień zgodności: 93%).</p> <p><u>Stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwdrobnoustrojowych:</u> ogólnoustrojowe środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być zarezerwowane do krótkotrwałego stosowania u większości pacjentów z zakażeniem z AZS, z wyjątkiem pacjentów z hiper-IgE i immunosupresją (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 93%).</p> <p><u>Stosowanie innych terapii systemowych:</u> biorąc pod uwagę obecnie dostępne dane i profile bezpieczeństwa terapii systemowych, które zostały zatwierdzone przez <i>Australian Therapeutic Goods Administration</i> (TGA) do leczenia AZS, zaleca się, aby dupilumab można było rozważyć jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie zapewnia kontroli choroby (siła rekomendacji: 8, stopień zgodności: 86%).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> Panel konsensusowy, składający się z panelu początkowego oraz dziewięciu dodatkowych członków, wykorzystał dwuetapowy proces głosowania <i>Delphi</i> w celu określenia ostatecznych rekomendacji. Konsensus: $\geq 75\%$ zgodność w zakresie 7-9.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [REDAKTOWANE], który docelowo połączony zostanie z obecnie istniejącym B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Kryteria kwalifikowania do programu lekowego dla chorych z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - tralokinumab (Adtralza®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu tralokinumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry do obrotu została wydana 17.06.2021 roku.

Tralokinumab w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 28.12.2021 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tralokinumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE].

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Adtralza®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml) GTIN: 03400930230268
Kod ATC i nazwa grupy	D11AH07 - produkty przeznaczone do stosowania w leczeniu zapalenia skóry z wyjątkiem kortykosteroidów
Substancja czynna	Tralokinumab
Wnioskowane wskazanie	Atopowe zapalenie skóry [REDAKTOWANE]
Dawkowanie	Zalecana dawka tralokinumabu dla dorosłych to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego.
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania	Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 17.06.2021 FDA: 28.12.2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierociego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny	LEO Pharma A/S
-------------------------------	----------------

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (23,4%; zazwyczaj zgłaszane były przeziębienia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7,2%), zapalenie spojówek (5,4%) oraz alergiczne zapalenie spojówek (2,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W puli 5 randomizowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3, badanie mające na celu ustalenie zakresu dawek oraz badaniu odpowiedzi na szczepienia) 1 991 uczestników otrzymywało wstrzyknięcia podskórne z tralokinumabu przy jednoczesnym stosowaniu miejscowo kortykosteroidów lub w monoterapii. Łącznie 807 pacjentów było leczonych tralokinumabem przez co najmniej rok.

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

Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych (ChPL Adtralza®).

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

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

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinni wdrażać pracownicy opieki zdrowotnej mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem 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. preparat leczniczy Adtralza® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2022).

3.2.1 Warunki refundacji tralokinumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii tralokinumabem (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE], które docelowo będzie połączony z obecnie istniejącym B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Adtralza® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Adtralza®, 2 x 2 ampułko-strzykawki (każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu), [REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDAKTOWANE]

Tab. 12. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest [REDAKTOWANE] względem wskazania rejestracyjnego leku Adtralza®. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry [REDAKTOWANE]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

	[REDACTED]
	[REDACTED]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tralokinumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania tralokinumabu ze środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] w ramach programu lekowego.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania jak tralokinumab (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 Ustawy refundacyjnej).

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak tralokinumab pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej).

Stąd też wnioskuje się o refundację leku Adtralza® w ramach nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Terapia tralokinumabem (Adtralza®) nie była dotychczas przedmiotem oceny przez AOTMiT w żadnym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych terapii stosowanych w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych przedstawiono poniżej.

W leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych AOTMiT oceniała 2-krotnie dupilumab (Dupixent®), 2-krotnie *natrii cromoglicas* (Nalcrom®) oraz jednokrotnie baricytynib (Olumiant®), upadacytynib (Rinvoq®), furoinian mometazonu (Momecutan®). Pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały dupilumab (w ramach programu lekowego oraz w ramach RDTL) oraz warunkowo: baricytynib (w ramach programu lekowego), upadacytynib (w ramach programu lekowego) i furoinian mometazonu (w ramach refundacji aptecznej).

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych.*

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 49/2022 z dnia 23 maja 2022 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2022 z dnia	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricitinibum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w istniejącym programie lekowym w leczeniu chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOT-MiT
27 maja 2022 roku	<p>ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Rada uważa, że należy połączyć wnioskowany program z obecnie istniejącym B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach którego refundowany jest dupilumab.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Do głównych argumentów decyzji należały: 1) baricytynib jest podobnie skuteczny jak obecnie refundowany dupilumab (w ramach programu lekowego B.124), <i>[fragment zaczerpiony]</i>; 2) znaczne poszerzenie populacji, o chorych z umiarkowanym przebiegiem AZS, upoważnia do wnioskowania o obniżenie kosztów BARI <i>[fragment zaczerpiony]</i>; 3) BARI jest refundowany w ciężkiej lub ciężkiej i umiarkowanej postaci AZS w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych); tylko w Niemczech jest rekomendowany szerzej; 4) odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne BARI (NICE, szwajcarską, francuskiego HAS i niemiecką), w tym 3 warunkowe i tylko jedną rekomendację negatywną (irlandzka, z uwagi na wysoki koszt).</p>	<p>(ICD-10: L20) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej dla wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją BREEZE-AD4 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo baricytynibu (BARI) względem placebo (PLC) oraz na porównaniu pośrednim z dupilumabem (DUPI). Uwzględniono ponadto, że alternatywą dla wnioskowanej technologii jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz w subpopulacji chorych o ciężkim nasileniu choroby – dupilumab (finansowany w programie lekowym dedykowanym pacjentom z AZS). Pod uwagę wzięto również, że BARI może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną obok dupilumabu, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego, co podkreślano także w treści zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.</p>
<p>Stanowisko RP nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2022 z dnia 12 kwietnia 2022 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.</p> <p>Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto produktu i <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Do głównych argumentów decyzji należały: 1) wyższa skuteczność terapii upadacytynibem i akceptowalne bezpieczeństwo względem BSC i DUPI wykazane w badaniach Ad Up i Heads Up; 2) brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu z innymi terapiami systemowymi finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 3) <i>[fragment zaczerpiony]</i> we wnioskowanym wskazaniu przy proponowanych warunkach finansowych; 4) brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych w</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym B.124. Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L.20)”, pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim upadacytynibu (UPA) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu z placebo i BSC w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym, a także młodzieży (12-17 r.ż.) z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz upadacytynibu (UPA) w porównaniu z dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że upadacytynib jest skuteczniejszy w porównaniu z kompara-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOT-MiT
	<p>większych grupach pacjentów, bardzo wysoki koszt kuracji jednostkowej stosowanej przewlekłe, <i>[fragment zaczerpiony]</i> nie zabezpiecza wydatków płatnika publicznego i nie uzależnia przychodu wnioskodawcy od osiąganych efektów klinicznych.</p>	<p>torami w analizowanych populacjach w relatywnie krótkiej obserwacji. Należy również pamiętać, że są to trwające badania, a więc aktualnie końcowe wyniki nie są znane. <i>[fragment zaczerpiony]</i>. Mając na uwadze powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego, <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p>
<p>Stanowisko RP nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.].</p>	<p>Rekomendacja: AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowego zapalenie skóry, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Jednocześnie Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowania mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane w przypadku trybu RDTL.</p>
<p>Stanowisko RP nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Dupilumab stanowi jedyną terapię u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło. Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena. W opinii Rady, lek powinien być refundowany, pod warunkiem <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), w ramach programu lekowego: Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOT-MiT
<p>Stanowisko RP nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko przyjęte w 2014 r., że refundowanie kromoglikanu sodowego w alergiach pokarmowych oraz w atopowym zapaleniu skóry nie jest wskazane, ze względu na brak wysokiej jakości badań klinicznych i niejednoznaczne wyniki lub brak badań niższej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (natrii cromoglicas), we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p>
<p>Stanowisko RP nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej silne działania”, z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Furoinian mometazonu (Momecutan) jest dobrze znanym glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których na ogół nie działa ogólnoustrojowo. Lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczyca i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekim lub umiarkowanym nasileniu.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan. Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które wynikają m.in. z niskiej jakości włączonych badań oraz braku badań dla populacji z kontaktowym zapaleniem skóry, dzieci z łuszczycą oraz dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna,</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOT-MiT
	atopowe zapalenie skóry, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Nie odnaleziono wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach. Wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. Rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w atopowym zapaleniu skóry. Tylko jedna z ośmiu rekomendacji klinicznych wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej. Również zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.	jest wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.

* nie uwzględniono ocen leków w zakresie AZS (między innymi), które nie zostały zarejestrowane przez EMA w tym wskazaniu (np. azatiopiryna, metotreksat)

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tralokinumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Preparat Adtralza® uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne angielskiej (NICE 2020), szkockiej (SMC 2022), francuskiej (HAS 2022) i niemieckiej (G-BA 2022) agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych leczenia dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. W przypadku agencji NICE, SMC i HAS tralokinumab rekomendowany jest tylko pod warunkiem niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe lekiem immunosupresyjnym takim jak cyklosporyna lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie (nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania).

W Tab. 14 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla tralokinumabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE (Wlk. Bryt.) 2022	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Tralokinumab rekomendowany jest jako opcja w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> - brak odpowiedzi na co najmniej 1 z ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych lub są one nieodpowiednie, - firma dostarcza tralokinumab zgodnie z umową handlową.
SMC (Szkocja) 2022	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	SMC zaakceptowało tralokinumab do ograniczonego stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry tj. wyłącznie u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie.
AWMSG (Walia) 2021	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Produkt leczniczy Adtralza® nie spełnił kryteriów włączenia AWMSG przez wzgląd na ocenę NICE.
NCPE (Irlandia) 2021	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Pełna HTA nie jest zalecana. NCPE rekomenduje, aby nie rozważać refundacji tralokinumabu po przedstawionej cenie*.
HAS (Francja) 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych wymagających leczenia systemowego, w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.	Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) preparatu Adtralza® została oceniona na ważną (fr. important), co oznacza pozytywną rekomendację refundacyjną** . Komisja wyraża, iż brak jest rozstrzygających danych, aby pozycjonować tralokinumab (Adtralza®) w stosunku do obecnie dostępnych alternatyw, w szczególności dupilumabu (kolejne leczenie systemowe zalecane po niepowodzeniu cyklosporyny). Biorąc pod uwagę jednoczesne zmiany, Komitet nie oczekiwał jednak porównania z lekami anty-JAK tj. upadacytynibem i barycytynibem. Ocena poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej (ASMR) na poziomie V oznacza, że lek może zostać finansowany tylko wtedy, gdy jego cena będzie niższa niż cena komparatora.
IQWiG (Niemcy) 2021	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania tralokinumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą tj. dupilumabem.
G-BA (Niemcy) 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do ciągłego leczenia systemowego.	Tralokinumab został zatwierdzony w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia tralokinumabem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 52 tys. Roczny koszt terapii pacjenta

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		kwalityfikujących się do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 8 863,47€-17 795,11€.
CADTH (Kanada) 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii przepisywanych na receptę lub gdy takie terapie nie są wskazane. Tralokinumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich.	CADTH rekomenduje, aby produkt leczniczy Adtralza® nie był refundowany w ramach środków publicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Istnieje potrzeba istnienia większej liczby opcji leczenia dla pacjentów, u których AZS nie jest kontrolowana pomimo stosowania istniejących metod leczenia; jednak przeanalizowane dowody nie wykazały, że Adtralza® zaspokoi tę potrzebę.
HelseBiblioteket (Norwegia) 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Tralokinumab (Adtralza®) nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. Nie wykazano dodatkowych korzyści, które mogłyby uzasadniać wyższą cenę niż inne dostępne opcje leczenia.

*to zalecenie należy wziąć pod uwagę z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia (o cenach i dostawach towarów medycznych) z 2013 r.

**w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej cyklosporyną refundacja jest nieuzasadniona

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w Polsce są:

- **dupilumab** w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”,
- **kortykosteroidy** do stosowania na skórę i do stosowania ogólnego (betametazon, deksametazon, hydrokortyzon, klobetazol, metyloprednizol, mometazon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry (poziom odpłatności: 50%, 30% lub ryczałt),
- **leki przeciwhistaminowe** (poziom odpłatności: 30%):
 - cetyryzyna, lewocytyryzyna refundowane w następujących wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia,
 - loratadyna refundowana w następujących wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów powyżej 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia,
- **cyklosporyna** (inhibitor kalcyneuryny), refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności: ryczałt), u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne, w tym preparaty takie jak: Cyclaird, Equoral i Sandimmun Neoral.

Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ).

Azatiopiryna i metotreksat refundowane są we wskazaniach pozarejestacyjnych w chorobach autoimmunizacyjnych (innych niż określone w ChPL), w tym mogą być również stosowane w AZS (poziom odpłatności: ryczałt).

Podsumowując, żaden z leków refundowanych w atopowym zapaleniu skóry nie jest refundowany wyłącznie w tym wskazaniu. Dotyczy to również dupilumabu refundowanego, poza PL B.124, również w ramach PL B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

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

Dla omawianej interwencji (tralokinumab - Adtralza®) komparator stanowić będzie: dupilumab [REDACTED] oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*) [REDACTED]

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne tralokinumabu (Adtralza®) jest [REDACTED] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

Obecnie w Polsce do opcji terapeutycznych finansowanych w leczeniu AZS należą: glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego oraz ogólnoustrojowego, leki przeciwhistaminowe, cyklosporyna, azatiopryna (wskazanie pozarejestracyjne), metotreksat (wskazanie pozarejestracyjne) oraz dupilumab. Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.

Według wytycznych klinicznych, w przypadku gdy terapia miejscowa AZS nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie fototerapii oraz kolejno leczenia systemowego. Leczenie systemowe u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje: glikokortykosteroidy doustne, cyklosporynę A, leki immunosupresyjne takie jak: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofenyli oraz inhibitor IL-4 i IL-13 - dupilumab. Z racji tego, że tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA 17.06.2021 roku preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *European Dermatology Forum* (EDF 2022). Według wytycznych EDF tralokinumab rekomendowany jest u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, podobnie jak dupilumab czy inhibitory JAK1 i JAK2 tj. baricytynib i upadacytynib. W najnowszej publikacji wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego/Polskiego Towarzystwa Alergologicznego/Polskiego Towarzystwa Pediatricznego/Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020) oraz w wytycznych europejskich ISAD/OPENED z 2021 roku i ETFAD/EADV z 2020 roku wśród leków biologicznych stosowanych w AZS wymienia się obok dupilumabu również tralokinumab, na tamten moment niezarejestrowany przez EMA.

Glikokortykosteroidy (GKS) doustne o działaniu ogólnoustrojowym stosowane są wyłącznie w krótkoterminowym leczeniu AZS, głównie do 1 tygodnia, w ściśle określonych przypadkach w zaostrzeniu choroby. Doustne GKS nie stanowią zatem elementu powszechnej praktyki

klinicznej, przez co nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji tj. tralokinumabu.

Cyklosporyna A (CyA) rekomendowana jest jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. [REDAKTOWANE]

Zgodnie z wytycznymi, pacjenci z AZS, którzy w przypadku braku skuteczności leczenia cyklosporyną lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, jako leczenie drugiego wyboru mogą zastosować leki immunosupresyjne takie jak: metotreksat (MTX), azatioprynę (AZA), mykofenolan mofenyli (MMF). Wszystkie wymienione leki stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*). Żaden z leków nie został zarejestrowany w AZS, a dowody kliniczne na skuteczność terapii z ich zastosowaniem są ograniczone i cechują się niską jakością. MTX i AZA zalecane są w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. W przypadku metotreksatu leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, jednak należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Ponadto, wszystkie wymienione wyżej leki tj. MTX, AZA i MMF wykazują działanie teratogenne, a ich długoterminowe stosowanie jest niewskazane. Specyfika wymienionych preparatów sprawia, że są one rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, przez co nie mogą stanowić zamienników kolejnych preparatów stosowanych w leczeniu AZS. W związku z powyższym metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofenyli nie mogą stanowić komparatorów dla wnioskowanego tralokinumabu.

Dupilumab stanowi jedyną opcję terapeutyczną finansowaną w AZS w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” u dorosłych, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania oraz po niepowodzeniu fototerapii lub innej terapii ogólnej. [REDAKTOWANE]

Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. W ramach leczenia biologicznego we wszystkich odnalezionych wytycznych wymienia się dupilumab, w większości jako lek drugiego wyboru w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego AZS, po niepowodzeniu innego leczenia systemowego (lub przy przeciwwskazaniu lub nietolerancji do jego stosowania) tj. cyklosporyną, metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofenyli. Tralokinumab, podobnie jak dupilumab, stanowi lek biologiczny - przeciwciało monoklonalne wiążące IL-13. Z racji tego, że tralokinumab i dupilumab należą do tej samej grupy leków tj. leki biologiczne oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zasadnym jest przyjęcie dupilumabu jako komparatora dla omawianej interwencji.

... jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*), rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym stosowanie emolientów, miejscowych kortykosteroidów lub leków przeciwhistaminowych (według wytycznych klinicznych stosowane w przypadku gdy standardowe leczenie miejscowymi kortykosteroidami i emolientami nie jest wystarczające), czy inhibitorów kalcyneuryny tj. takrolimusu i pimekrolimusu (obecnie nie refundowane we wskazaniu AZS, jednak zalecane przez wytyczne kliniczne). Tralokinumab nie zastąpi stosowanych miejscowo kortykosteroidów, bowiem stanowią one dopełnienie terapii ogólnoustrojowej. Leki przeciwhistaminowe, podobnie jak kortykosteroidy, stanowią element terapii wspomagającej, w związku z czym nie mogą być rozpatrywane jako alternatywna dla omawianego tralokinumabu.

4.2 Charakterystyka komparatora - dupilumabu

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wybranego komparatora opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Dupixent®).

Tab. 15. Opis dupilumabu na podstawie ChPL Dupixent® (ChPL Dupixent®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, każda ampulko-strzykawka zawiera 300 mg tralokinumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml) EAN: 05909991341435
Kod ATC i nazwa grupy	D11AH05 - inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów
Substancja czynna	Dupilumab
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież</i></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> <p><i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</i></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież</i></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</i></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p>
Dawkowanie	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.

Droga podania	Podskórnice
Mechanizm działania	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-4Ra/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Ra/IL-13Ra). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 września 2017 r.
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-aventis groupe

4.2.1 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodzącego zapalenia rogówki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dupilumab badano w 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W głównych kontrolowanych badaniach wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W Tab. 16 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 16. Lista działań niepożądanych (ChPL Dupixent®).

Klasyfikacja układów i narządów wg Med-DRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy¶ Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza Reakcje podobne do choroby posurowiczej
Zaburzenia oka	Często Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek* Zapalenie rogówki*¶

	Rzadko	Zapalenie powiek*‡ Świąd oka*‡ Zespół suchego oka*‡ Wrzodziejące zapalenie rogówki*‡¶
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka na twarzy¶
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów¶
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna)

* zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry

‡ częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często

¶ zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

4.2.2 Monitorowanie stosowanej technologii

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

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

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 klinicznej 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 co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- wskaźnik IGA
- odpowiedź wg kryterium EASI 75
- wskaźnik SCORAD
- ocena świądu (skala NRS)
- wskaźnik DLQI
- odpowiedź wg kryterium EASI 50
- odpowiedź wg kryterium EASI 90
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

- Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (CAFE) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami obejmujące pacjentów z ciężką postacią AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego, czyli wyłącznie miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami.

Tab. 17) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 600 mg) w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami z BCS, rozumiane jako przyjmowanie leczenia miejscowego glikokortykosteroidami i emolientami:
 - ECZTRA-3 (Silverberg 2021), obejmujące pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS,
 - ECZTRA-7 (Gutermuth 2022), obejmujące pacjentów z ciężkim stopniem nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania.
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (CAFE) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami obejmujące pacjentów z ciężką postacią AZS, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania, w porównaniu do BSC tj. najlepszego leczenia podtrzymującego, czyli wyłącznie miejscowymi glikokortykosteroidami i emolientami.

Tab. 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED], w porównaniu do dupilumabu oraz najlepszego leczenia podtrzymującego.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii tralokinumabem (Adtralza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

Preparat Adtralza® (tralokinumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego [REDACTED], połączonego z obecnie istniejącym B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”, w ramach którego refundowany jest dupilumab.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]
Interwencja (I)	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator (C)	Dupilumab (Dupixent®) Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność (zgodnie z odnalezionymi w badaniach ECZTRA): <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik IGA - odpowiedź wg kryterium EASI 75 - wskaźnik SCORAD - ocena świądu (skala NRS) - wskaźnik DLQI - odpowiedź wg kryterium EASI 50 - odpowiedź wg kryterium EASI 90 - jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem - zdarzenia niepożądane wg stopnia ciężkości.
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania wtórne

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria Hanfina i Rajki rozpoznania AZS (Hryncewicz-Gwóźdź 2018, Medycyna Praktyczna).	12
Tab. 2. Częstość występowania AZS u dorosłych w Europie (Kowalska-Olędzka 2019).	17
Tab. 3. Częstość występowania AZS zdiagnozowanego przez lekarzy w latach 2000 lub później (Bylund 2020).	18
Tab. 4. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu Economedica AD, w odniesieniu do populacji Polski z 2016 roku (Jahnz-Różyk 2020).	20
Tab. 5. Pacjenci z ciężką postacią AZS z badania Economedica AD, u których nie zastosowano cyklosporyny (Jahnz-Różyk 2020).	21
Tab. 6. Absencja chorobowa z powodu AZS w 2021 roku i pierwszej połowie 2022 roku według danych ZUS.	22
Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu AZS wg wytycznych praktyki klinicznej.	27
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED].	38
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	38
Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych (ChPL Adtralza®).	39
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.	40
Tab. 12. Wnioskowane wskazanie.	40
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych.*	41
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla tralokinumabu.	46
Tab. 15. Opis dupilumabu na podstawie ChPL Dupixent® (ChPL Dupixent®).	51
Tab. 16. Lista działań niepożądanych (ChPL Dupixent®).	52
Tab. 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	55
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	57

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Abhadi 2021** Abhadi H, Tarmizi AI, Khalid KA et al. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. Life* 2021, 11, 936; <https://doi.org/10.3390/life11090936>.
- Abuabara 2018** Abuabara K, Magyari A, Margolis DJ, Langan M. The prevalence of atopic eczema across the lifespan: A UK populationbased cohort study. *Br J Dermatol* 2018;179:e58.
- AWMF 2021** Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2021.
- AWMSG 2021** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tralokinumab-adtralza/> [dostęp: 26.07.2022]
- Barbarot 2018** Barbarot S, Auziere S, Gadkari A et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;1284-93.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2016;103,479-85.
- Bylund 2020** Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M et al. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00160; doi: 10.2340/00015555-3510.
- CADTH 2022** <https://www.cadth.ca/tralokinumab> [dostęp: 26.07.2022]
- ChPL Adtralza®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.08.2022]
- ChPL Dupixent®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.08.2022]
- Czarnecka-Operacz** Czarnecka-Operacz M. – „Obraz kliniczny AZS” <https://www.zsercemoatopii.pl/wiedza/obraz-kliniczny-azs/> [dostęp: 09.08.2022]
- Damiani 2021** Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis–Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatologic Therapy* 2019;32:e13121.
- Daniliszyn 2020** Daniliszyn J. Jak wygląda życie z atopowym zapaleniem skóry w Polsce? Wyniki raportu na temat sytuacji pacjentów z AZS. <https://www.termedia.pl/dermatologia/Jak-wyglada-zycie-z-atopowym-zapaleniem-skory-w-Polsce-r-nWyniki-raportu-na-temat-sytuacji-pacjentow-z-AZS,38555.html> [dostęp: 08.08.2022]
- de Bruin-Weller 2018** de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *British Journal of Dermatology* 2018;178:1083-01.
- EDF 2022** Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema. *European Dermatology Forum* 2022.
- EDF/EADV/EACI /ETFAD/EFA/ESDaP /ESPD/GA2LEN/UE MS 2018** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* 2018;32,657-82. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *JEADV* 2018;32,850-78.

- ETFAD/EADV 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J EADV* 2020;34,2717-44.
- Fraizer 2020** Fraizer W, Bhardwaj M. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *American Academy of Family Physicians* 2020;101(10):590-8.
- Fuxench 2019** Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population, *J Invest Dermatol* 2019;139(3):583-90.
- Gałązka-Sobotka 2020** Gałązka-Sobotka M, Samselska D. Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce. <https://zrozumiecaz.pl/storage/app/media/Raport%20AZS.pdf> [dostęp: 08.08.2022]
- G-BA 2022** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5226/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_BAnz.pdf [dostęp: 27.07.2022]
- Gutermuth 2022** Gutermuth J, Pink AE, Worm M et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *British Journal of Dermatology* 2022;186:440-52.
- HAS 2022** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/fr/adtralza-150-mg-tralokinumab [dostęp: 26.07.2022]
- HelseBiblioteket 2021** <https://nyemetoder.no/metoder/tralokinumab-adtralza> [dostęp: 27.07.2022]
- Hryncewicz-Gwóźdź 2018** Hryncewicz-Gwóźdź A. Atopowe zapalenie skóry - patogenezę, rozpoznanie, leczenie. <https://pulsmedycyny.pl/atopowe-zapalenie-skory-patogeneza-rozpoznanie-leczenie-930846> [dostęp: 08.08.2022]
- IQWIG 2021** https://www.iqwig.de/download/a21-94_tralokinumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 27.07.2022]
- ISAD/OPENED 2021** Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M et al. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J EADV* 2021,35,787-96.
- Jahnz-Różyk 2020** Jahnz-Różyk K, Samoliński B, Czarnecka-Operacz M et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD; JHPOR* 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
- Jahnz-Różyk 2021** Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021.
- Jaworek 2018** Jaworek AK, Wojas-Pelc A. Clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018;105:273-84.
- Kim 2019** Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40:84-92; doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- Kowalska-Olędzka 2019** Kowalska-Olędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of Drug Assessment* 2019;8(1):126:8.
- Leksykon ICD-10** Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10. <http://leksykon.com.pl/icd.html#icd-L.html|icd-L20.html> [dostęp: 15.09.2022]
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Matolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med* 2014;23(5):757-62.
- Medycyna Paryktyczna** Tabela. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry wg Hannifina i Rajki. https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/table/025_1512 [dostęp: 08.08.2022]

Mroczek 2020	Mroczek A. Koszty leczenia AZS w Polsce. Jak wypadamy na tle Europy? https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/koszty-leczenia-azs-w-polsce-jak-wypadamy-na-tle-europy [dostęp: 08.08.202]
NCPE 2021	https://www.ncpe.ie/drugs/tralokinumab-adtralza-hta-id-21028/ [dostęp: 26.07.2022]
NICE 2020	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10856/documents/final-appraisal-determination-document [dostęp: 26.07.2022]
NICE 2021	Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. https://www.nice.org.uk/guidance/ta177 [dostęp: 08.08.2022] Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. https://www.nice.org.uk/guidance/ta681 [dostęp: 08.08.2022] Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis https://www.nice.org.uk/guidance/ta534 [dostęp: 08.08.2022] Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. https://www.nice.org.uk/guidance/ta82 [dostęp: 08.08.2022]
Nowicki 2019a	Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2019;106,354-71.
Nowicki 2019b	Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2019, 106, 475-45.
Nowicki 2020	Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L et al. 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. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2020, 107, 409-23.
Obwieszczenie MZ 2022	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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r [dostęp: 15.09.2022]
PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020	Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2019;106,354-71. Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2019, 106, 475-45. Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L et al. 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. <i>Dermatol Rev/Przeegl Dermatol</i> 2020, 107, 409-23.

Raciborski 2019	Raciborski F, Jahnz-Rozyk K, Kłak A. Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008-2017). <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2019; XXXVI (6): 727–33.
Richard 2022	Richard MA, Nijsten CPT, Gisoni P et al. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. <i>JEADV</i> 2022;36:1088-96.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Silverberg 2021	Silverberg JI, Toth D, Bieber T et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021;184:450-63.
SMC 2022	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tralokinumab-adtralza-full-smc2403/ [dostęp: 26.07.2022]
Smith 2019	Smith S, Baker Ch, Gebauer K et al. Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> 2019; doi: 10.1111/ajd.13124.
Sybilski 2015	Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on ECAP study. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2015; DOI: 10.5114/pdia.2014.40935.
Świerczyńska-Krępa 2022	Świerczyńska-Krępa M, aktualizacja: Wiercińska M. Atopowe zapalenie skóry (AZS) u dorosłych: przyczyny, objawy i leczenie. <i>Medycyna Praktyczna</i> . https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/59313,atopowe-zapalenie-skory [dostęp: 09.08.2022]
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Wollenberg 2018a	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. <i>JEADV</i> 2018;32,657-82.
Wollenberg 2018b	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. <i>JEADV</i> 2018;32,850-78.
Wollenberg 2020	Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. <i>JEADV</i> 2020;34,2717-44.
Wollenberg 2022	Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema. <i>European Dermatology Forum</i> 2022.
Zarządzenie 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ	https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-o-udzielanie-36015325 [dostęp: 09.08.2022]
ZUS	https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus [dostęp: 08.08.2022]