



Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] [Redacted]
[Redacted] [Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Etiologia i patogenezą	12
2.1.2 Rozpoznawanie	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.1.4 Epidemiologia	22
2.1.5 Obciążenie chorobą	43
2.1.6 Leczenie	50
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu atopowego zapalenia skóry zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi	55
2.2 Wybór populacji docelowej	87
3 Interwencja	88
3.1 Charakterystyka interwencji	88
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	90
3.1.2 Przeciwwskazania	92
3.1.3 Przedawkowanie	92
3.1.4 Działania niepożądane	92
3.2 Status refundacyjny w Polsce	98
3.2.1 Warunki refundacji dla duplumabu	99
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej	102
3.2.3 Wnioskowana cena	102
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	104
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	133
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	138
4 Komparatory	145
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	145
4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC ...	151
4.2.1 Hydrokortyzon	151
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora	152
4.2.1.2 Przeciwwskazania	152
4.2.1.3 Przedawkowanie	153
4.2.1.4 Działania niepożądane	153
4.2.2 Takrolimus	153
4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora	156

4.2.2.2	Przeciwwskazania	157
4.2.2.3	Przedawkowanie	157
4.2.2.4	Działania niepożądane	157
4.2.3	Mometazon	159
4.2.3.1	Status rejestracyjny komparatora	160
4.2.3.2	Przeciwwskazania	161
4.2.3.3	Przedawkowanie	161
4.2.3.4	Działania niepożądane	161
5	Efekty zdrowotne	163
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	170
5.2	Wielkość populacji w badaniach klinicznych	170
6	Podsumowanie	171
7	Aneks	172
7.1	Program lekowy: LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY (ICD-10: L20)	172
7.2	Refundowane technologie medyczne	177
7.3	Leki przeciwhistaminowe	190
Spis rysunków		195
Spis tabel		196
Bibliografia		198

Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRSwNP	przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis</i>)
CsA	cyklosporyna
DUPI	dupilumab
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EASI	wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EFA	<i>European Federation of Allergy and Airways</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESPD	<i>European Society of Pediatric Dermatology</i>
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
GA2LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IGA	globalna ocena badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
IJAK	inhibitory kinaz janusowych (ang. <i>Janus Kinase inhibitors</i>)
IMNO	immunosupresyjna terapia ogólna
mGKS	glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	skala numerycznej oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO(5)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POEM	badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SCORAD	skala punktacji (oceny nasilenia) atopowego zapalenia skóry (ang. <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>

Streszczenie

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

Atopowe zapalenie skóry (AZS; ICD-10 L20) to zapalna, przewlekła lub przewlekłe nawracająca choroba skóry, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Atopowe zapalenie skóry okresu młodzieńczego oraz dorosłego (12-60 lat) charakteryzuje się obecnością zmian w obrębie głowy, szyi oraz okolic zgięć stawowych. Szczególnie często w tej grupie wiekowej obecne są zmiany wypryskowe na rękach. U kobiet zwykle stwierdza się zmiany wypryskowe wokół oczu.

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż.,

natomiast u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a). Dane dotyczące epidemiologii AZS u dorosłych kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). W EU postać umiarkowana występuje u 43%-53% a ciężka u 3%-13% (Barbarot 2018).

Nie istnieją rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach.

Przekrojowe, międzynarodowe badanie epidemiologiczne EPI-CARE wykazało, że punktowa częstość występowania AZS u dzieci w wieku **od 6 miesięcy do <6 lat** waha się od 3,3% do 18,7% na całym świecie i wynosi 10,2% w USA (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,0%/31,1%/7,0%), 16,1% w Wielkiej Brytanii (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,2%/29,7%/8,1%) i 7,1% w Niemcy (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 69,2%/21,5%/9,3%; Silverberg 2021). Przyjmując częstość występowania atopowego zapalenia skóry oraz odsetek chorych z ciężkim AZS dla pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat w oparciu o średnią z krajów europejskich uwzględnionych w badaniu EPI-CARE (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK) – odpowiednio 15,1% i 8,8% – całkowitą liczbę chorych w tej grupie wiekowej z atopowym zapaleniem skóry o dowolnym nasileniu można określić na około 303 409 a liczebność populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim AZS – na **26 639** dzieci (Silverberg 2021).

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

Leczenie ogólnoustrojowe jest wskazane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym (ISAD/OPENED 2020), jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii (Wollenberg 2020). Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Wszystkie nowe wytyczne zalecają stosowanie dupilumabu, jednak ze względu niedawną rejestrację we wskazaniu pediatrycznym (2023 r. w najmłodszej wnioskowanej grupie wiekowej) nie wszystkie wytyczne odnoszą się do tej grupy wiekowej. Najnowsze polskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych, włączając w to Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020, Nowicki 2020) rekomendują dupilumab w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Najnowsze europejskie wytyczne ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020) zalecają stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym

zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Dupilumab zalecany jest również przez wytyczne międzynarodowe (ISAD/OPENED 2020) jako leczenie ogólnoustrojowe w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby. Europejskie wytyczne *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020) dla dupilumabu zalecają leczenie dupilumabem u osób dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (niewystarczająco kontrolowanym za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane) a u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężką postacią choroby (niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane). Ponadto w nowszych wytycznych pojawiają się odniesienia dotyczące młodszych dzieci. W ramach konsensusu ekspertów z Europy Płn dupilumab zalecany jest do stosowania długoterminowego u pacjentów już w wieku ≥ 6 lat, **choć uważa, że jego stosowanie powinno być rozszerzone i do młodszych chorych, ale na razie brak jest rekomendacji na ten temat** (Graaf 2022). Zgodnie z zaleceniami niemieckimi dupilumab może być zalecany w leczeniu przewlekłej postaci AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u młodzieży w wieku ≥ 12 lat oraz u dorosłych, których nie można odpowiednio leczyć samymi lekami miejscowymi (Werfel 2021). Dupilumab można również rozważyć w leczeniu dzieci w wieku < 12 lat z oporną na leczenie postacią AZS o ciężkim stopniu nasilenia (off-label; dostępne są dane na temat dawkowania u dzieci ≥ 6 mies.) (Werfel 2021). Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż., w uaktualnionych wytycznych klinicznych należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu w populacji pacjentów w wieku 6 mies. - 5 lat.

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są kluczowymi cytokinami typu 2 (do których należy Th2) związanymi z atopowym zapaleniem skóry. Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne zalecają ponadto cyklosporynę A jako immunosupresyjną terapię systemową pierwszego wyboru w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych wymagających leczenia immunosupresyjnego (zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem, co więcej jest ona zarejestrowana w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry wyłącznie u pacjentów ≥ 16 r.ż.; Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2020). Wśród innych opcji terapeutycznych w wytycznych wymieniane są azatiopryna, metotrekset i mykofenolan mofetylu, stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami medycznymi i wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz teratogennością (Nowicki 2019b). Glikokortykosteroidy przyjmowane doustnie nie są rekomendowane ze względu na działania niepożądane, są dopuszczone do stosowania w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach w krótkoterminowym (1 tydzień) leczeniu zaostrzeń choroby (Nowicki 2019b, AAD 2014). W najnowszych wytycznych wymieniane są również inne leki biologiczne (m.in. tralokinumab) i inhibitory kinaz janusowych (ISAD/OPENED 2020, EuroGuiDerm 2022), z

których w Polsce refundowane są obecnie upadacytynib i baricitynib obok dupilumabu w programie leczenia ciężkiego AZS. Kryteria kwalifikacji dla wszystkich 3 leków różnią się jedynie wiekiem chorych – dupilumab stosowany jest od 6. r.ż., upadacytynib od 12 r.ż. a baricitynib jedynie u dorosłych.

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla dupilumabu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania u pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego, w ramach istniejącej grupy limitowej. Wprowadzenie finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną przy racjonalnym wykorzystaniu środków płatnika publicznego.

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

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

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®, przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (stosowania dotychczasowego leczenia miejscowego tj. emolientów i miejscowych kortykosteroidów).

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniający kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawkowaniu zgodnym z aktualną CHPL + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C):	Placebo w dodaniu do BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI; ○ IGA; ○ SCORAD; ○ POEM; ○ NRS; ○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych dupilumabu (Dupixent[®]; DUPI) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy – 5 lat spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

Dawniej używano też nazw: alergiczne zapalenie skóry (*dermatitis allergica*), wyprysk alergiczny (*eczema allergicum*), świerzbiączka (*prurigo*) Besniera, *neurodermitis* i in. (Szczeklik 2016).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

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

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

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

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

Komórki Langerhansa (komórki dendrytyczne prezentujące antygen - APC) mają na powierzchni dużą liczbę Fc_εRI i u chorych na AZS prawdopodobnie biorą udział w rozwoju i podtrzymywaniu zależnej od limfocytów Th2 odpowiedzi na alergen. Ponadto obserwuje się zmniejszoną liczbę plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych, odgrywających istotną

rolę w ochronie przed zakażeniami wirusowymi, co może odpowiadać za dużą podatność chorych na AZS na skórne zakażenia wirusowe (Szczeklik 2016).

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

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

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

Mutacja genu filagryny: U chorych na AZS częściej niż w populacji zdrowej stwierdza się mutacje genu filagryny, białka występującego w komórkach warstwy rogowej, niezbędnego w procesie ostatecznego różnicowania keratynocytów. Mutacje te przyczyniają się do niedoboru filagryny i w konsekwencji do nieprawidłowego funkcjonowania bariery skórnej i nadmiernej suchości skóry. U chorych na AZS, u których stwierdza się mutację genu filagryny, zwiększone jest ryzyko rozwoju astmy alergicznej, co może wskazywać na nadmierne przenikanie alergenów poprzez nieprawidłowo funkcjonującą barierę skórną (Szczeklik 2016).

Drobnoustroje: Skóra większości chorych na AZS jest skolonizowana przez *S. aureus* (90% zmian wypryskowych, częsta jest także kolonizacja skóry zdrowej). Toksyny gronkowców są superantygenami wywołującymi zaostrzenia, nasilającymi świąd skóry i podtrzymującymi przewlekłą fazę zapalenia skóry. Chorzy na AZS wykazują także zwiększoną skłonność do miejscowych i uogólnionych zakażeń HSV-1, HSV-2, MCV i HPV. Zakażenia tymi wirusami mogą mieć u tych chorych przebieg zagrażający życiu (Szczeklik 2016).

Czynniki nasilające AZS:

- nagłe zmiany temperatury otoczenia;
- mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w zimie);
- częste mycie;
- kontakt z czynnikami drażniącymi, np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydlami i detergentami;
- alergia kontaktowa, np. na wełnę owczą, lanolinę, leki stosowane miejscowo;

- ekspozycja na alergenów wziewne, np. roztocze, pyłki roślin, sierść zwierząt, zarodniki pleśni;
- zakażenie skóry, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- pokarmy, np. jaja kurze, orzechy ziemne, mleko krowie, ryby, soja, pieczywo pszenne;
- stres emocjonalny (Szczeklik 2016).

2.1.2 Rozpoznawanie

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

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

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

Ogólna
Objawy duże
<ol style="list-style-type: none"> 1) przewlekły lub nawrotowy przebieg; 2) świąd skóry; 3) typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych - lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych twarzy i szyi) 4) atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym
Objawy małe
<ol style="list-style-type: none"> 1) nietolerancja pokarmów; 2) nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełna, pot); 3) zaostrzenie po stresie emocjonalnym; 4) nawracające zakażenia skóry; 5) dodatnie testy punktowe; 6) zwiększone stężenie IgE w surowicy; 7) stożek rogówki (<i>keratoconus</i>); 8) zaćma podtorebkowa przednia; 9) błądź albo rumień twarzy; 10) przebarwienie skóry wokół oczu; 11) fałd oczny (objaw Denniego i Morgana); 12) zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>); 13) nawrotowe zapalenie spojówek; 14) przedni fałd szyjny; 15) początek zmian w dzieciństwie lub młodości; 16) poronna rybia łuska (<i>ichthyosis vulgaris</i>) i skłonność do rogowacenia mieszkowego (<i>keratosis pilaris</i>) na tylna-bocznej powierzchni ramion i ud; 17) suchość skóry (<i>xerosis</i>); 18) wyprysk rąk i stóp; 19) wyprysk sutków; 20) łupież biały (<i>pityriasis alba</i>), odbarwione okrągłe plamy; 21) uwydatnienie mieszków włosowych; 22) biały dermografizm; 23) pogłębienie linii papilarnych dłoni.

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

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

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

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

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

Ogólna
Kryteria konieczne
1) świąd 2) zmiany wypryskowe (ostre, podostre, przewlekłe): - typowa morfologia oraz wzorzec występowania w zależności od wieku* - przewlekły lub nawracający przebieg
Kryteria istotne
1) wczesny wiek występowania zmian skórnych 2) atopia: - dodatni wywiad u pacjenta lub u jego rodziny - reaktywność zależna od IgE 3) suchość skóry
Kryteria dodatkowe
1) nietypowe reakcje naczyniowe (np. błądź twarży, biały dermografizm) 2) rogowacenie mieszkowe, łupież biały, pogłębione bruzdowanie dłoni, rybia łuska 3) zmiany narządu wzroku (oczne lub okołoooczne) 4) zmiany umiejscowione w innych okolicach skóry (np. okolica okołoustna) 5) akcentacja mieszków włosowych, obszary lichenifikacji, zmiany typu świerzbiączki
Kryteria wykluczające
1) infekcja świerzbowcem ludzkim 2) łojotokowe zapalenie skóry 3) kontaktowe zapalenie skóry (alergiczne oraz z podrażnienia) 4) rybia łuska 5) chłoniak skórny T-komórkowy 6) łuszczyca 7) fotodermatozy 8) zespoły niedoborów odporności 9) erythrodermia (jako efekt innych niż AZS schorzeń dermatologicznych)

* niemowlęta i dzieci: twarz, głowa oraz okolice wyprostne; w każdej grupie wiekowej: zajęcie fałdów, oszczędzanie okolicy pach i pachwin.

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

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

1. Badania laboratoryjne - nie wykonuje się ich rutynowo, ponieważ ich wyniki są nieswoiste:
 - eozynofilia krwi obwodowej - może korelować z zaostrzeniem AZS;
 - zwiększone stężenie IgE w surowicy (u ok. 80% chorych).
2. Testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym - dodatnie wyniki zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, ale unikanie ekspozycji na określone alergeny zwykle nie wpływa na przebieg choroby.
3. Próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi - pozwalają zidentyfikować alergeny wywołujące zaostrzenia.

4. Biopsja skóry - może być pomocna w przypadkach wątpliwych, w celu wykluczenia innych chorób, zwłaszcza u dorosłych (Szczekliak 2016).

Rozpoznanie różnicowe:

U chorych dorosłych rozpoznanie różnicowe obejmuje:

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

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, pomiędzy 3 miesiącem a 2 r.ż. (Bieber 2017). Uważa się, że 60% wszystkich przypadków ma początek w pierwszym roku życia, a 90% przed ukończeniem 5. roku życia. Choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia u 40-80% chorych, u 60-90% do 15. roku życia (Wanat-Krzak 2006, Spengel 2010, Nowicki 2019a). Jednak wiele niemowląt doświadcza uporczywych objawów w późniejszym dzieciństwie i dorosłości, szczególnie te z ciężką chorobą (Eichenfield 2014; Zhang 2021).

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

Obraz kliniczny AZS u niemowląt (≤ 1 roku życia) obejmuje zmiany często pojawiające się w pierwszych miesiącach życia, obejmujące policzki ze swędzącymi grudkami i pęcherzykami tworzącymi sączące płytki ze strupem. Ponadto zmiany zapalne mogą obejmować skórę głowy, szyję, zgięcia kończyn i tułów. Po 1 do 2 latach zmiany mogą być nadal ostre; jednak zaczynają dominować lichenizowane, przewlekłe zmiany chorobowe z upodobaniem do miejsc zginania. Ponadto na dłoniach i nadgarstkach może pojawić się zapalenie skóry dłoni i stóp oraz blaszki pieniążkowate z sączeniem i strupami (Nomura 2020). Liniowe otarcia spowodowane drapaniem są powszechne. Skóra bez zmian jest często kserotyczna, a na dystalnych kończynach może występować rybia łuska przypominająca płytki,

zwłaszcza u starszych dzieci. Cykl swędzenia i drapania nasila uszkodzenia komórkowe w zmianach skórnych i sprzyja wtórnym infekcjom, które mogą być poważne (Boguniewicz 2017).

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

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

Świąd jest najbardziej dokuczliwym objawem w przebiegu AZS. Kolejnym objawem wywierającym znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych jest ból skóry, który zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród pacjentów chorych na AZS w Polsce, doświadczany był, przez ponad 90% z nich. Co więcej przez niemal 60% chorych wskazywany był on jako palący lub dokuczliwy. U chorych występuje również szereg innych objawów takich jak łuszczenie się skóry, krwawiące rany sprzyjające rozwojowi zakażeń skóry (Raport AZS 2022).

W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia) (Hryncewicz-Gwóźdź 2018).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- bez zmian: 0 pkt;
- prawie bez zmian: 0,1-1 pkt;
- postać lekka: 1,1-7 pkt;
- postać umiarkowana: 7,1-21 pkt.;
- postać ciężka: 21,1-50 pkt;
- postać bardzo ciężka: 50,1- 72 (Leshem 2015).

Skala IGA stanowi ogólną ocenę nasilenia atopowego zapalenia skóry. W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowej, a najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. Nierzadko skala IGA jest uznawana za złoty standard, z którym są porównywane nowo opracowane narzędzia. Jest skalą często stosowaną w badaniach klinicznych - zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z 2015 roku, na 317 zidentyfikowanych badań klinicznych przeprowadzonych w atopowym zapaleniu skóry, w 32% z nich stosowano IGA jako wskaźnik oceny skuteczności leczenia. Istnieje jednak zmienność pomiędzy różnymi badaniami w stosowanych wersjach tej skali, dlatego też skala ta wymaga ujednoczenia i standaryzacji (Bożek 2016). Badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej (chorzy w wieku 5-17 lat) wykazało, że IGA×BSA (przy użyciu zwalidowanego IGA) dobrze koreluje z EASI u pacjentów z łagodną lub ciężką postacią AZS, lepiej niż samo IGA (Suh 2020).

Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z rekomendacją *Harmonizing Outcome Measures in Eczema* w badaniach klinicznych dla atopowego zapalenia skóry, ocena skuteczności leczenia powinna być mierzona skalą EASI. Nie wyklucza to oczywiście stosowania dodatkowo innych skal jak SCORAD (Williams 2022). Skale EASI i SCORAD nie są ze sobą powiązane, zostały opracowane niezależnie i charakteryzują się inną metodyką, stąd wyniki obydwu skal korelują ze sobą, ale mogą się różnić - np. pacjenci ze zlokalizowanymi umiarkowanymi i ciężkimi zmianami skórnymi mogą mieć wysoki wynik w skali SCORAD oznaczający ciężkie nasilenie choroby, a jednocześnie niski wynik w skali EASI, oznaczający umiarkowane nasilenie choroby (Chopra 2017).

Nie stworzono dotychczas uniwersalnego narzędzia do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, które może być zastosowane w każdym przypadku, zarówno w codziennej praktyce lekarskiej, jak i badaniach klinicznych. Nie opracowano dotąd także żadnych wytycznych jednoznacznie określających, która metoda jest najbardziej wiarygodna i rekomendowana. W praktyce klinicznej wyodrębnienie postaci umiarkowanej i ciężkiej opiera się na ocenie lekarza prowadzącego, w tym ocenie powierzeni zajętej przez zmiany, nasilenia zmian skórnych, obecności powikłań. Każdy lekarz według własnego uznania może stosować ulubione narzędzie w zależności od przypadku klinicznego i czasu, jaki jest w

stanie na to poświęcić. Problem pojawia się w badaniach klinicznych, gdzie system oceny nasilenia choroby powinien być jednolity na całym świecie (Bożek 2016).

Powikłania atopowego zapalenia skóry obejmują:

1. Wyprysk rąk z podrażnienia

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

2. Zakażenia skóry

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

3. Choroby oczu

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

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych (Szczeklik 2016).

2.1.4 Epidemiologia

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

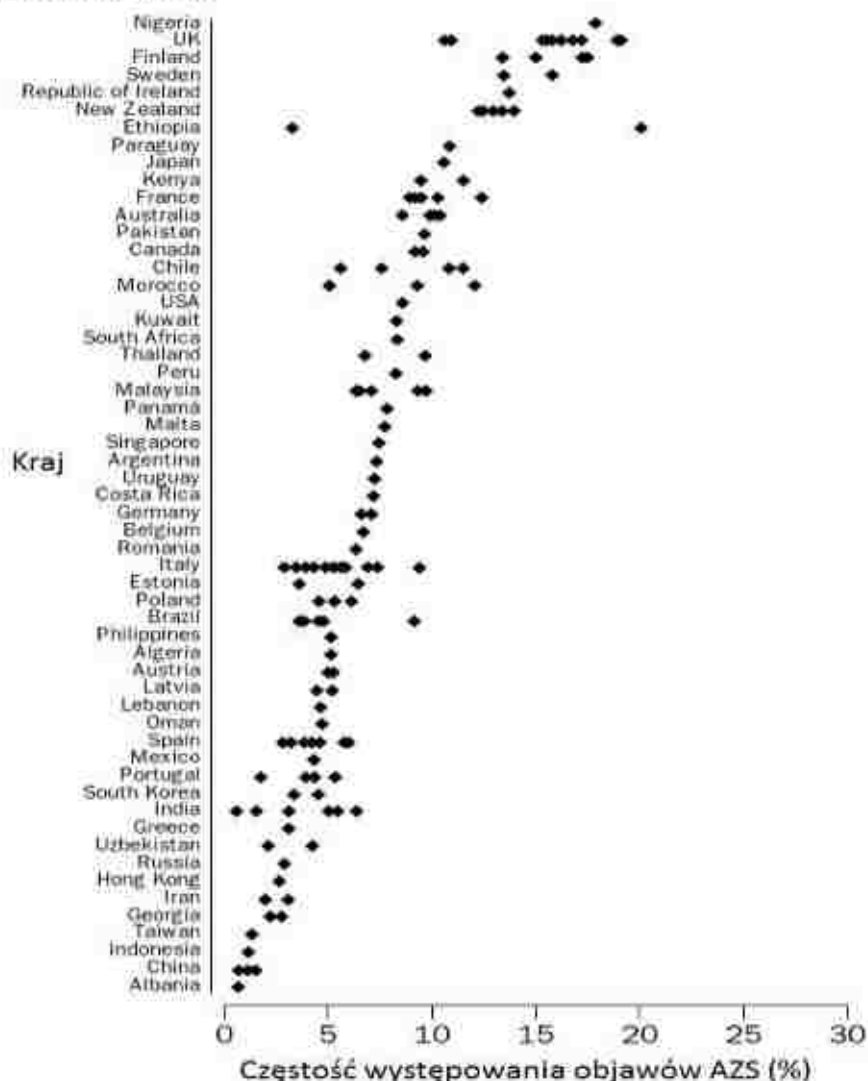
Większość danych dotyczących częstości występowania AZS pochodzi z badań przeprowadzonych w populacji osób z krajów północnej Europy, co może być przyczyną panującego do tej pory przekonania, że AZS jest chorobą spotykaną głównie w krajach rozwiniętych. Badanie *International Study of Asthma and Allergies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

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, które objęło 8530 dzieci w wieku 0-42 mies., najwyższą częstość występowania AZS raportowano u dzieci w wieku od 6 do 18 miesięcy (25,6%). W pozostałych grupach wiekowych wyniosła ona: 21,0% u dzieci w wieku od 0 do 6 miesięcy, 23,2% – od 18 do 30 miesięcy i 19,9% – od 30 do 42 miesięcy (Wadonda-Kabondo 2003).

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

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

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



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

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

W Kolumbii częstość występowania AZS we wszystkich grupach wiekowych oszacowano na (wyniki w postaci mediany i rozstępu międzykwartylnego) 4,3% (0,4%-0,7%), w wieku 0-4 lat 1,65% (1,35%-2,02%), 5-12 lat 0,61% (0,48%-0,95%), 12-18 lat 0,43% (0,28%-0,59%), powyżej 18 lat 0,32% (0,26%-0,45%) (Hernandez 2022).

Przekrojowe, międzynarodowe badanie epidemiologiczne EPI-CARE wykazało, że punktowa częstość występowania AZS u dzieci w wieku od 6 miesięcy do <6 lat waha się od 3,3% do 18,7% na całym świecie i wynosi 10,2% w USA (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,0%/31,1%/7,0%), 16,1% w Wielkiej Brytanii (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 62,2%/29,7%/8,1%) i 7,1% w Niemcy (postać łagodna/umiarkowana/ciężka odpowiednio 69,2%/21,5%/9,3%) – patrz tabela poniżej (Silverberg 2021). Przyjmując częstość występowania atopowego zapalenia skóry oraz odsetek chorych z ciężkim AZS dla pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat w oparciu o średnią z krajów europejskich uwzględnionych w badaniu EPI-CARE (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK) – odpowiednio 15,1% i 8,8% – całkowitą liczbę chorych w tej grupie wiekowej z atopowym zapaleniem skóry o dowolnym nasileniu można określić na około 303 409 a liczebność populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim AZS – na 26 639 dzieci (Silverberg 2021).

Tab. 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 mies. do <6 lat oraz ciężkość AZS oszacowane w badaniu EPI-CARE (Silverberg 2021).

Kraj (N*)	Punktowa częstość występowania (ang. <i>point prevalence</i>)	Lagodny AZS	Umiarkowany AZS	Ciężki AZS
Kanada (n=642/51)	16,3%	64,6%	29,6%	3,8%
USA (n=2806/147)	10,2%	62,0%	31,1%	7,0%
Meksyk (n=1516/120)	12,6%	66,1%	28,0%	5,1%
Argentyna (n=730/26)	7,8%	68,7%	27,1%	4,2%
Brazylia (n=1818/162)	17,2%	51,5%	44,3%	4,2%
Kolumbia (n=968/60)	10,3%	62,4%	32,8%	4,8%
Francja (n=1460/124)	18,1%	56,0%	33,0%	11,0%
Niemcy (n=835/32)	7,1%	69,2%	21,5%	9,3%
Włochy (n=1547/132)	15,3%	54,2%	34,3%	10,8%
Hiszpania (n=1067/105)	18,7%	61,1%	34,3%	4,7%
UK (n=1557/125)	16,1%	62,2%	29,7%	8,1%
Izrael (n=615/12)	3,3%	33,6%	41,6%	24,9%
Arabia Saudyjska (n=345/26)	11,3%	70,8%	25,6%	3,6%
Turcja (n=542/33)	9,6%	64,6%	32,3%	3,1%
Zjednoczone Emiraty Arabskie (n=359/25)	11,7%	71,9%	24,1%	4,0%
Rosja (n=2232/101)	6,4%	57,6%	37,5%	4,9%
Japonia (n=1671/158)	12,9%	74,2%	22,7%	3,1%
Tajwan (n=621/50)	10,9%	84,1%	11,7%	4,3%

EPI-CARE - ang. *the Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience*; * liczebność populacji, w której oceniono punktową częstość występowania/ liczebność populacji, w której oceniono ciężkość choroby.

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

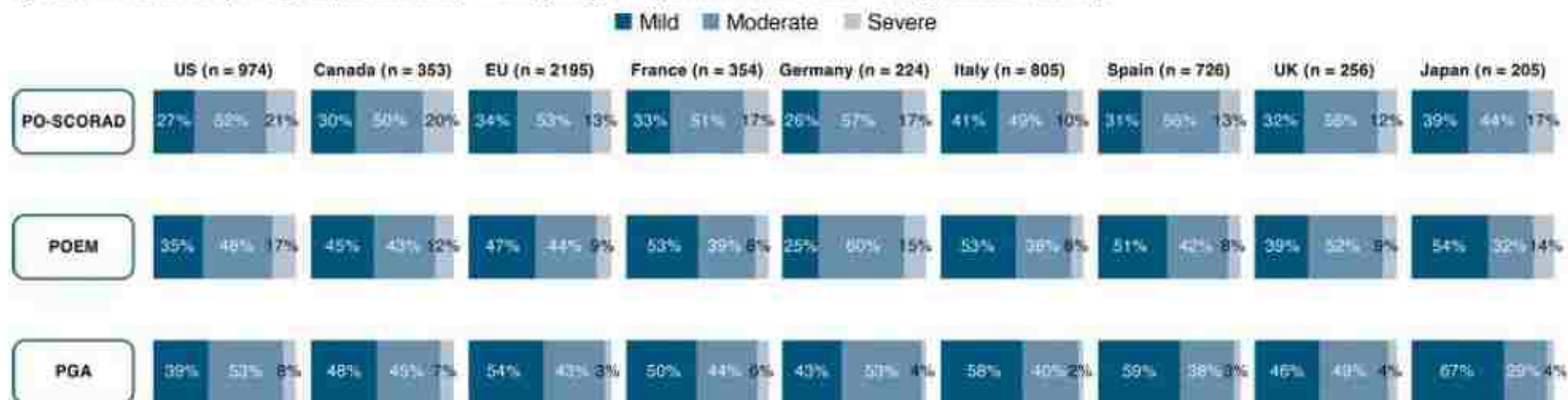
Dane dotyczące rocznej zapadalności określono na podstawie norweskiego rejestru dzieci <6 r.ż. Zapadalność wzrosła z 0,028 na osoborok w 2009 r. do 0,034 na osoborok w 2014 r. w grupie dzieci poniżej 6 roku życia. Dla dzieci w wieku poniżej 1 roku częstość występowania wzrosła z 0,052 na osoborok w 2009 r. do 0,073 na osoborok w 2014 r. (Mohn 2018).

Literaturowe dane dotyczące rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych, u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie). Znaczne różnice w częstości występowania choroby obserwuje się pomiędzy poszczególnymi krajami, np. we

wschodniej części Finlandii wynosi ona 17,7%, podczas gdy w Rosji jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 7,9% (Silny 2013).

Przeprowadzono badanie epidemiologiczne dotyczące dorosłych chorych z AZS w oparciu o ankietę internetową w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Japonii. Częstość występowania (ang. *point prevalence*) AZS dorosłych w ogólnej/leczonej populacji wyniosła 4,9%/3,9% w USA, 3,5%/2,6% w Kanadzie, 4,4%/3,5% w UE i 2,1%/1,5 % w Japonii. Częstość występowania była generalnie niższa dla mężczyzn w porównaniu z kobietami i zmniejszała się wraz z wiekiem. W poszczególnych krajach zaobserwowano zróżnicowanie regionalne. Ciężkość AZS zestawiono na poniższej ryc. w oparciu o różne skale oceny (w AZS brak jest zunifikowanego podziału ciężkości choroby przez co ocena częstości występowania poszczególnych stopni jest utrudniona). w EU postać umiarkowana występuje u 43%-53% a ciężka u 3%-13%. Odsetek chorych leczonych z powodu AZS wyniósł 79,4% w USA, 74,7% w Kanadzie, 73,4% w UE i 74,9% w Japonii (Barbarot 2018). W UK około 2% wszystkich przypadków AZS u dzieci ma ciężką postać choroby (Cork 2020).

Ryc. 2. Nasilenie atopowego zapalenia skóry według kraju w oparciu o różne skale oceny (Barbarot 2018).



PO-SCORAD – Patient-Oriented Scoring of Atopic Dermatitis; POEM – Patient-Orientated Eczema Measure; PGA – Patient Global Assessment.

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

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

Tab. 6. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.

Badanie	Miasto/region	Częstość występowania AZS u dzieci	Częstość występowania AZS u dorosłych
Stelmach 2006	Łódź	1,67%^	-
Małolepszy 2000, Liebhart 2014 (PMSEAD)	11 ośrodków w Polsce	4,7%^^^	1,6%
Kupryś-Lipińska 2009	Łódź	9,2%^^^^	0,9%
Breborowicz 1995	Poznań	12,9%	-
Lis 2003	Kraków, Poznań	24,3%, 26,2%^ 21,2%, 20,1%**	-
Pisiewicz 2002	Starachowice	15,8%***	-
Kamer 2013	Łódź	17,3%****	-
Sybilski 2015 (ECAP)	9 regionów z Polski	5,34-4,3%†	3,02%

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

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

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

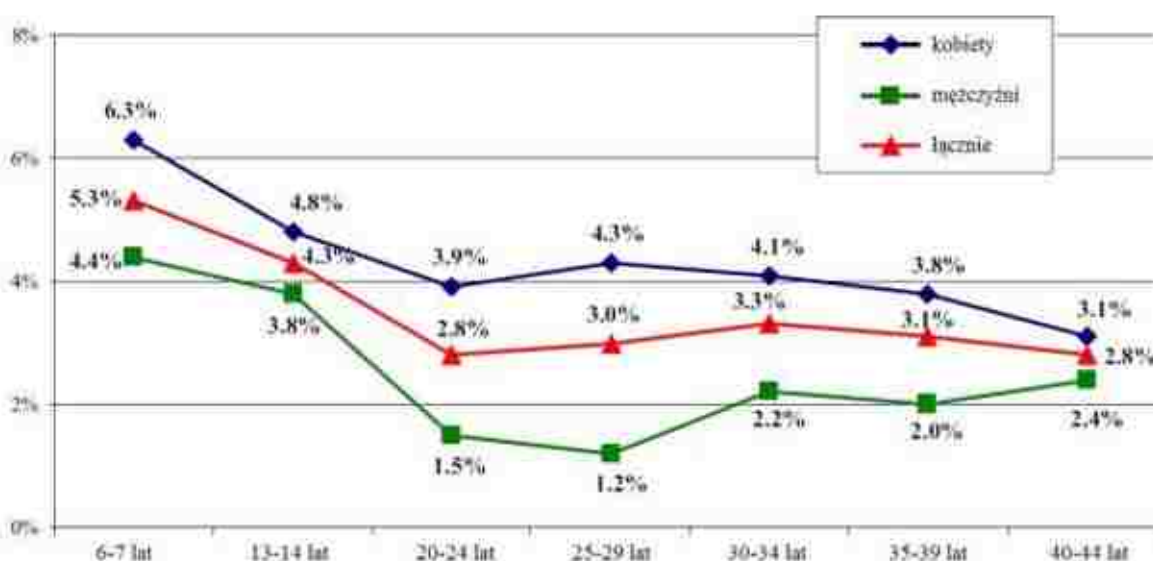
Projekt Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*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

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

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

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

Ryc. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).



Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wieloośrodkowe badanie objęło 16 238 osób i zostało przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999 (reprezentatywna grupa dorosłych i dzieci; zakres od 3 do 80 lat). Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7%

u dzieci do 16 r.ż. oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 800 tys. - ok. 300 tys. dzieci poniżej 18 r.ż. i ok. 500 tys. dorosłych.

Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej częstość występowania AZS w Polsce wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim, a rozpowszechnienie AZS wśród dzieci wynosi 4,7-9,2%, a wśród osób dorosłych 0,9-1,4%, (Nowicki 2019a). Przyjmując średnie wartości częstości wskazane w stanowisku ekspertów liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 860 tys. - ok. 500 tys. dzieci poniżej 18 r.ż. i ok. 360 tys. dorosłych.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania epidemiologicznego opublikowanego w Polsce (Economedica 2020), którego celem było oszacowanie całkowitej populacji chorych z AZS w Polsce oraz charakterystyka populacji pacjentów leczonych z powodu atopowego zapalenia skóry o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wśród pacjentów aktywnie korzystających z ambulatoryjnej opieki lekarzy dermatologów), oceniono, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry wśród dorosłych w Polsce wynosi 2,24%, co, uwzględniając populację Polski, można oszacować na ok. 700 tys. (705 718) chorych. Z tego 178 234 dorosłych pacjentów (0,6%) aktywnie korzystało z ambulatoryjnej opieki lekarzy dermatologów (w ciągu ostatnich 12 miesięcy zarejestrowano u nich umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie choroby): 10% (18 560) miało postać łagodną AZS, 64% (113 264) umiarkowaną i 26% (46 410) ciężką – patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r. (Economedica 2020, APD do Zlecenia nr 24/2022).

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

* na podstawie danych GUS z 2016 roku: 31 537 200; ** dorośli pacjenci pozostający pod specjalistyczną opieką lekarzy dermato-wenerologów.

Ankietowani przez Agencję w ramach Zlecenia nr 139/2022 (Analiza Weryfikacyjna dla tralokinumabu w AZS; AOTMI T BIP) eksperci wskazują, że dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry może być obecnie w Polsce od 160 tys. do około miliona chorych a relacja między umiarkowaną a ciężką postacią ma się mniej więcej jak 2,5 do 1.

Wg danych finansowych NFZ, w 2017 r. roczny wskaźnik rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry w populacji polskiej wyniósł 32,5 na 10 000 mieszkańców (34,7/10 000 dla kobiet i 30,1/10 000 dla mężczyzn). Największe rozpowszechnienie zaobserwowano w

najmłodszych grupach wiekowych (300/10 000 u dzieci w wieku do 4 lat i 141/10 000 u dzieci w wieku 5-9 lat), w wieku powyżej 85 lat 4/10 000. Łączne zarejestrowane przez płatnika publicznego występowanie atopowego zapalenia skóry wyniosło 0,32% (32/10 000) w polskiej populacji. Autorzy wskazują, że szacowana wartość jest znacznie poniżej wszystkich wartości raportowanych w badaniach epidemiologicznych, a niedoszacowanie może wynikać z ograniczeń danych finansowych oraz braku kontroli choroby w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych (Raciborski 2019).

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę osób dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry według danych NFZ przytoczonych w ramach Analiz Weryfikacyjnych (AWA) dla leku dupilumab i baricytynib. W kolejnych tabelach przedstawiono liczebność populacji chorych w wieku 12-17 lat oraz w wieku 6-11 lat wg danych NFZ przytoczonych w ramach Analiz Weryfikacyjnych (AWA) dla leku dupilumab.

Tab. 8. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020 i AWA do Zlecenia nr 24/2022).

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

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

Tab. 9. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*

Rozpoznanie	2018	2019	2020
L20	31 241	31 397	27 367

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

Tab. 10. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (6-11 r.ż.) z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 (Inne postaci atopowego zapalenia skóry) oraz L20.9 (Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 29/2022).*

	2018	2019	2020	2021 I połowa
Pacjenci korzystający ze świadczeń refundowanych przez NFZ	19 768	19 410	17 201	13 884
Pacjenci hospitalizowani w ramach JGP J39	102	218	181	148

JGP J39 - Jednorodna Grupa Pacjentów: Duże choroby dermatologiczne (z uwagi na fakt, że w ramach grupy J39 rozliczane są świadczenia u pacjentów z różnymi rozpoznaniemami, nie można jednoznacznie stwierdzić, że hospitalizacja pacjentów była wynikiem ciężkiego przebiegu atopowego zapalenia skóry); * wg eksperta prof. dr hab. Joann Narbutt w pierwszych dwóch latach refundacji dupilumabu w programie lekowym leczenia ciężkiego AZS w populacji dzieci w wieku 6-11 lat szacowana grupa chorych powinna wynosić około 150-200 pacjentów (nie ma dostępnych bardzo dokładnych danych epidemiologicznych w tej grupie chorych).

Ponadto, w ramach prac nad AWA Rinvoq, analitycy Agencji, na podstawie danych NFZ, przedstawili oszacowania liczebności populacji pacjentów z AZS w Polsce. Skrótowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (szczegółowy opis metodyki, jej ograniczenia oraz szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 3.3. AWA Rinvoq, nr w BIP AOTMiT: 11/2022). Upacytynib wnioskowany był w osób w wieku od 12 r.ż. chorych na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16), którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy (i spełniają jedno z następujących kryteriów: niepowodzenie leczenia cyklosporyną stosowaną w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu, przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną), zostali zdyskwalifikowani z fototerapii albo innej terapii systemowej, w tym do leczenia azatiopryną metotreksatem i mykofenolanem mofetylu oraz stwierdzono u nich niepowodzenie fototerapii lub innej terapii ogólnej (kryteria spełnione łącznie); AWB do Zlecenia nr 11/2022).

Określenie liczebności populacji w AWA Rinvoq przeprowadzono w kilku podejściach (AWA do Zlecenia nr 11/2022):

- Podejściem najmniej wiarygodnym (aczkolwiek wskazanym przez wnioskodawcę) było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L20. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski.
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atopowym zapaleniem skóry jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ, z rozpoznaniem głównym L20. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością.
- Trzecim podejściem jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry w stadium umiarkowanym lub ciężkim. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie LEK zadano kryteria dla kodów EAN wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2019 r. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji.

W populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS z trzeciego podejścia w 2020 roku 18% pacjentów było poniżej 12 roku życia, 7% w przedziale 12-18, 75% stanowili pacjenci dorośli. Kobiety średnio miały 40 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 35 lat. Odsetek kobiet wyniósł 58,98%. W latach 2014-2020 odnotowano 6 790 zgonów w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Średni wiek

pacjenta, który zmarł w trakcie prowadzonej obserwacji po leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS wynosił około 72 lat, przez co nie można jednoznacznie powiązać AZS jako przyczyny zgonu. Od rozpoznania pacjenta do zgonu średnio upływało około 2,5 roku, a diagnoza L20 została postawiona pacjentowi średnio więcej niż trzykrotnie (AWA do Zlecenia nr 11/2022).

W kolejnych tabelach przedstawiono oszacowania wielkości populacji dla upacytynibu (populacja uwzględniająca chorych ≥ 12 r.ż. z umiarkowanym lub ciężkim AZS) oraz baricytynibu (wnioskowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego [zaczernione]) według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych przedstawione odpowiednio w AWA do Zlecenia nr 11/20222 i AWA do Zlecenia nr 24/20222.

Tab. 11. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ - oszacowania analityków Agencji (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022 i AWA do Zlecenia nr 11/2022).

Populacja**	Liczba niepowtarzających się pacjentów (współczynnik chorobowości)							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20	436 157 (1 133,51)	457 380 (1 189,94)	415 146 (1 080,18)	382 419 (955,01)	352 209 (916,94)	335 307 (873,59)	270 794 (707,68)	176 193
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem	117 368 (305,02)	132 475 (344,65)	122 273 (318,15)	113 348 (294,92)	102 762 (267,53)	98 283 (256,06)	83 390 (217,93)	53 019
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie***, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego	19 499 (50,67)	20 644 (53,71)	19 948 (51,90)	21 080 (54,85)	21 191 (55,17)	21 534 (56,10)	18 373 (48,02)	20 644

* dane z połowy roku (okres styczeń - czerwiec 2021 r.); ** pierwsze (tj. na górze) podejście Agencja uznała za najmniej wiarygodne, drugie (tj. środkowe) za bardziej wiarygodne a trzecie (tj. na dole) za najbardziej wiarygodne (patrz AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022); *** cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).

Tab. 12. Liczebność populacji dla upacytynibu według ankietowanych ekspertów klinicznych (AOTMIT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).

Umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. Irena Walecka-Herniczek			
40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS 3 tys. chorych z ciężkim zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat 10 tys. chorych z umiarkowanym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat	brak danych	1-2% (250-450) chorych dorosłych z ciężkim AZS do 1% (500-750) chorych dorosłych z umiarkowanym AZS 1% chorych z umiarkowanym zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat 3% chorych z ciężkim zapaleniem skóry w wieku 12-17 lat	brak rejestru danych dane szacunkowe na podstawie epidemiologii
dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek			
ok. 800 tys. (500 tys. dzieci i 300 tys. dorosłych)	brak danych	200-300	dane Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Tab. 13. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji dla baricytynibu według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022).

Populacja*		dr hab. n. med. Danuta Nowicka**	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek***	Prof. dr hab. Joanna Narbutt#
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	obecna liczba chorych w Polsce	„40 tys. chorych dorosłych z ciężkim AZS 100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„OK 140 tys. chorych dorosłych z ciężkim do umiarkowanego AZS.”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021 ^{##} , rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 400-450 II rok 400-450”	„I rok 400 II rok 400”	
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym.	obecna liczba chorych w Polsce	„100 tys. chorych dorosłych z umiarkowanym AZS”	„100 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 250 II rok 250”	„I rok 250 II rok 250”	
Dorośli pacjenci, z	obecna liczba chorych	„40 tys. chorych dorosłych	„40 tys. chorych”	„Według „Raportu dotyczącego Atopowego

Populacja*		dr hab. n. med. Danuta Nowicka**	dr. hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek***	Prof. dr hab. Joanna Narbutt#
rozpoznanie atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu ciężkim.	w Polsce	z ciężkim AZS		zapalenia skóry” z marca 2021, rozdział: Zapadalność na atopowe zapalenie skóry w Polsce i na świecie - str. 8 (...), brak innych danych, można ewentualnie uzyskać dane z hospitalizacji w ramach NFZ”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych”	-	
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 150-200 II rok 150-200”	„I rok 150 II rok 150”	I rok - 30 II rok - łącznie 80-100

* ostatni wiersz oszacowania zaczerpiony; ** Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu; *** Konsultantka Wojewódzka w dz. dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie; # Konsultantka Krajowa w dz. dermatologii i wenerologii Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ## Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W.: Atopowe zapalenie skóry w Polsce – Raport, Marzec 2021, <https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf>.

Określenie liczebności populacji w AWA Adtralza również przeprowadzono w trzech podejściach (AWA do Zlecenia nr 139/2022) patrz tabele poniżej:

- Metoda I: Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L20 zarówno jako rozpoznanie główne lub współistniejące (różnica względem raportu Rinvoq). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu.
- Metoda II: Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atopowym zapaleniem skóry jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ, z rozpoznaniem głównym L20. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano, że cechuje się większą wiarygodnością.
- Metoda III: Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry w stadium umiarkowanym lub ciężkim. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie LEK zadano kryteria dla kodów EAN wskazujących na wykorzystanie u pacjenta cyklosporyny i/lub metotreksatu i/lub mykofenolanu mofetylu i/lub azatiopryny i/lub doustnych glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon, metprednizolon) i/lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) i/lub miejscowych glikokortykosteroidów (mometazon). Wykorzystano wszystkie EAN zidentyfikowane dla wybranych substancji z wykorzystaniem Rejestru Produktów Leczniczych (różnica względem raportu Rinvoq - obejmuje również refundację z uprawnieniami).

Wnioski z Metody III:

Średni udział kobiet w populacji pacjentów identyfikowanych z wykorzystaniem Metody III nie zmieniał się na przestrzeni analizowanego okresu. Około 62% stanowiły kobiety, nie wykazano dla żadnego z analizowanych lat sprawozdawczych żeby udział ten wykazywał tendencję do zmian.

Nieco ponad 2/3 pacjentów stanowili pacjenci dorośli (68,19%), jednak szczegółowa analiza poszczególnych lat sprawozdawczych wykazała, że odsetki były zróżnicowane od 57% wśród mężczyzn w 2014 roku do 85% wśród kobiet w 2020 roku.

Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry sprawozdawani między 2014-2022 rokiem byli w średnim wieku około 50 lat. Zaobserwowano, że średnio o około 7 lat kobiety były starsze od mężczyzn. Pacjenci leczeni w 2014 roku charakteryzowali się średnią wieku 49 lat w przypadku kobiet oraz 40 lat w przypadku mężczyzn. Dla porównania w 2022 roku kobiety średnio miały 51 lat, z kolei dla mężczyzn odnotowano średni wiek na poziomie 44 lat. W związku z czym można uznać, że struktura wiekowa leczonych pacjentów pozostawała podobna. Oszacowane odchylenie standardowe pozostawało na zbliżonym poziomie zarówno w przypadku wieku kobiet jak i mężczyzn przez wszystkie lata sprawozdawcze.

Dodatkowo analizie poddano liczbę realizowanych recept na technologie wskazane w metodzie III. Wykazano zbliżone wartości około 3 recept na osobę.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry może być nawet powyżej 2 mln pacjentów, w tym około 421 228 pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką zgodnie z Metodą III.

Tab. 14. Łączna liczba pacjentów: z rozpoznaniem L20 (Metoda I), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem (Metoda II), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III) (AWA do Zlecenia nr 139/2022; AOTMiT BIP).

Rok	Metoda I			Metoda II			Metoda III		
	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.	Liczba	Dynamika	Wsp. epid.
2014	495 037	-	1 286,53	164 464	-	427,42	60 681	-	157,70
2015	526 954	+6,45%	1 370,95	191 812	+16,63%	499,03	66 572	+9,71%	173,20
2016	488 875	-7,23%	1 272,00	187 644	-2,17%	488,24	71 514	+7,42%	186,07
2017	459 947	-5,92%	1 196,73	180 702	-3,70%	470,17	78 643	+9,97%	204,62
2018	428 154	-6,91%	1 114,66	168 084	-6,98%	437,59	83 787	+6,54%	218,13
2019	417 837	-2,41%	1 088,61	161 313	-4,03%	420,28	90 193	+7,65%	234,98
2020	349 571	-16,34%	913,55	140 701	-12,78%	367,70	82 104	-8,97%	214,57
2021	365 266	+4,49%	963,57	142 179	+1,05%	375,07	96 920	+18,05%	255,67
2022*	242 359	+0,49%**	-	85 355	-12,82%**	-	99 190	+2,34%	262,64

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca (z wyjątkiem metody III - baza refundacji aptecznej LEK prowadzona przez NFZ w czasie sporządzania niniejszego dokumentu została sprawozdana do końca 2022 roku); ** dynamika dla roku 2022 została przeprowadzona w oparciu o dane z pierwszego półrocza (z wyjątkiem metody III jw.); dynamika - oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1); wsp. epid. - oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS.

Z kolei w Raporcie AZS z 2022 r., w którym poruszono kwestię nieoptymalnego umiejscowienia terapii dupilumabem w ramach programu lekowego, którego wynikiem jest zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, a tym samym ograniczeniem dostępu do tej terapii dla wielu chorych (Raport AZS 2022), oszacowano wielkość populacji docelowej w przypadku wprowadzenia proponowanych w Raporcie AZS zmian w programie lekowym leczenia AZS. Zgodnie z raportem: „Terapia lekami biologicznymi i małymi cząsteczkami powinna być finansowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, tj. wszystkich chorych, dla których dostępne są dowody kliniczne”.

W szacunkach uwzględniono (Raport AZS 2022):

- liczbę dorosłych chorych na AZS w Polsce (ok. 706 tys., 2,24% Polaków; Economedica 2020),
- liczbę chorych z zaostrzeniami choroby i zgłaszających się w związku z tym po pomoc do lekarza (ok. 84,5-178 tys. chorych; Economedica 2020, AWA do Zlecenia nr 59/2020, AWA do Zlecenia nr 85/2021, Chiesa Fuxench 2019, Barbarot 2018, DATOP),
- odsetek chorych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby (odpowiednio 64% i 26%; Economedica 2020),
- liczbę chorych rozpoczynających leczenie farmakologiczne (45-87 tys.; DATOP; chorzy w pierwszej kolejności rozpoczynają leczenie przy pomocy miejscowych lub krótkookresowo [ze względów bezpieczeństwa] doustnych kortykosteroidów; blisko 12 tys. otrzymuje cyklosporynę; Economedica 2020)
- i liczbę chorych wymagających bardziej zaawansowanego leczenia (ok. 15-30 tys.; Economedica 2020)
- oraz odsetek chorych, którzy będą kwalifikować się do leczenia w programie lekowym dla AZS w wyniku ograniczeń systemowych (ok. 6-7% z 15-30 tys.; analogicznie jak w łuszczycy).

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że do programu lekowego w obecnym kształcie (kwalifikacja wyłącznie chorych z nasileniem ciężkim choroby i przy przeciwwskazaniach do zastosowania cyklosporyny) do leczenia może zostać zakwalifikowanych docelowo między 250 a 500 chorych. Rozszerzenie tego programu o chorych z postacią umiarkowaną, bez jednoczesnego zniesienia zapisów o przeciwwskazaniu do zastosowania cyklosporyny jedynie nieznacznie mogłoby zwiększyć tę populację. Wynika to z faktu, że niewielu chorych z postacią umiarkowaną stosuje dziś leczenie cyklosporyną, ponieważ jest to niezgodne z wytycznymi (Nowicki 2019b, Raport AZS 2022).

Zniesienie zapisów związanych z koniecznością zastosowania cyklosporyny prawdopodobnie skutkowałoby ponad dwukrotnym zwiększeniem populacji dorosłych chorych kwalifikowanych do programu, a więc populacja ta wzrosłaby do 500 - 1 000 chorych. W przypadku dodatkowego rozszerzenia programu lekowego o postać umiarkowaną liczebność ta mogłaby wzrosnąć do 1 050 - 1 770 chorych (wartość maksymalna; Raport AZS 2022).

W przypadku włączenia populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat do programu lekowego w pierwszych latach jego funkcjonowania do leczenia innowacyjnymi lekami zakwalifikowanych zostałoby prawdopodobnie około 110 - 400 dzieci z nasileniem

umiarkowanym lub ciężkim. W szacunkach tych wykorzystano częstość występowania AZS wśród dzieci (4,7%-9,2%; Nowicki 2019a), liczbę dzieci w wieku 12-17 lat chorych na AZS znajdujących się pod opieką lekarską (7-25 tys. dzieci; AWA do Zlecenia nr 85/2021, Chiesa Fuxench 2019, Barbarot 2018, DATOP), liczbę dzieci stosujących farmakoterapię przy zaostrzeniu (4,1-15,2 tys. dzieci) oraz z brakiem zadowalających efektów leczenia (1,2-4,5 tys. dzieci) i odsetek chorych, którzy będą kwalifikować się do leczenia w programie lekowym dla AZS w wyniku ograniczeń systemowych (analogicznie jak poprzednio, tj. w łuszczycy; Raport AZS 2022).

Tab. 15. Warianty oszacowania liczebności populacji chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia w programie lekowym (PL; Raport AZS 2022).

Wariant kryteriów kwalifikacji do PL	Oszacowanie liczebności populacji
Populacja dorosłych chorych z ciężkim AZS i przeciwwskazaniami do zastosowania cyklosporyny (tj. obecnie)	250-500
Populacja dorosłych chorych z ciężkim AZS	500 - 1 000
Populacja dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS	1 050 - 1 770
Populacja dzieci od 12 r.ż. i dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS*	1 200 - 2 100*

* obecnie dupilumab zarejestrowany jest również u dzieci w wieku ≥ 6 r.ż., co nie zostało uwzględnione w powyższych szacunkach.

Udowodnionymi czynnikami ryzyka warunkującymi wzrost częstości występowania AZS są: środowisko miejskie, wyższy poziom ekonomiczny i edukacji rodziny, warunki mieszkaniowe (widoczne oznaki pleśni w mieszkaniu, mniejsza liczba domowników), palenie tytoniu. Wiele badań stwierdza znamienne częstsze występowanie AZS u kobiet oraz dziewcząt po 6 roku życia. Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka jest również obecność objawów AZS w rodzinie. Zwłaszcza AZS u matki ma znaczący wpływ na częstsze pojawianie się choroby u dziecka. Ostatnio, potwierdzono mutację genu filagryny jako czynnika modyfikującego przebieg choroby i związanego ze wzrostem jej występowania (Sybilski 2013).

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

Dane na temat liczby chorych z AZS objętych programem lekowym, zgodnie z Uchwałą Rady NFZ Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., zebrano w poniższej tabeli (w 2021 r. żaden chory nie był leczony w ramach programu lekowego leczenia AZS w związku z uchwaleniem programu pod koniec 2021 r. i potrzebą czasu na jego wdrożenie; Uchwały Rady NFZ).

Tab. 16. Populacja objęta programem leczenia AZS w Polsce wg Uchwał Rady NFZ.*

Produkt rozliczeniowy - nazwa	Liczba rozliczonych jednostek	Liczba osób objętych programem
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	240	104
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 116	269
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY	100	310
DUPILUMABUM - SC - PODSKÓRNIE - 1 MG	872 640	329
UPADACITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4 200	13

* dotyczy 2022 roku.

2.1.5 Obciążenie chorobą

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

U dzieci i młodzieży z AZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia współistniejących chorób zapalnych typu 2, w tym astmy, alergicznego nieżytu nosa, polipowatości nosa, eozynofilowego zapalenia przelyku, kataru siennego i alergii pokarmowej (Gandhi 2016). Pacjenci z AZS są narażeni również na ryzyko rozwoju zarówno współistniejących stanów niealergiczych, takich jak otyłość i choroby autoimmunologiczne, w szczególności łysienie plackowate i zaburzenia żołądkowo-jelitowe o podłożu immunologicznym (Paller 2018). Szczególnie interesujące u młodszych dzieci jest zjawisko „marszu atopowego”, które charakteryzuje się typową sekwencją progresji objawów klinicznych choroby atopowej. Ogólnie rzecz biorąc, objawy kliniczne AZS i alergii pokarmowych poprzedzają rozwój astmy i alergicznego nieżytu nosa, co sugeruje, że AZS jest „punktem wejścia” dla późniejszej choroby alergicznej (Spergel 2003). Niemowlęta i małe dzieci z ciężką postacią AD mają około 60% ryzyko rozwoju astmy w późniejszym okresie życia w porównaniu z ryzykiem około 30% u pacjentów z łagodną postacią AZS (Ricci 2006).

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

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a). Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym, częściej niż co czwarta (27%) osoba z atopowym zapaleniem skóry choruje, bądź też kiedyś chorowała na depresję, natomiast do myśli samobójczych przyznało się 14%

badanych (Kaszania-Kocot 2014). Dla porównania, wg szacunków Światowej Organizacji Zdrowia występowanie myśli samobójczych w populacji ogólnej szacowane jest na 2%. Z kolei w populacji polskich pacjentów psychiatrycznych odsetek chorych z myślami samobójczymi wynosi średnio 20%, w tym u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i nerwicowymi - 12%, a wśród pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, w tym z depresją - 35% (Koweszko 2017). Dodatkowo, 39% dzieci i młodzieży z AZS w wieku od 8 do 17 lat doświadcza wyśmiewania i nieprzyjemności ze strony rówieśników z powodu swojej choroby (Zuberbier 2006). Pacjenci z AZS są stygmatyzowani z powodu nieestetycznego wyglądu skóry - osoby zdrowe często nie rozumieją, że powodem obecności zmian nie jest brak higieny lub rażące zaniedbania w pielęgnacji, ani że choroba ta nie jest zaraźliwa. Konsekwencją tego jest negatywna samoocena pacjentów i utrzymujące się poczucie zażenowania i zakłopotania, których efektem są zmiany w sposobie ubierania się, w celu zakrycia istniejących zmian skórnych oraz rezygnacja z niektórych aktywności. W Polsce do obniżenia samooceny przyznaje się 80% pacjentów, natomiast 90% stwierdza, że dolegliwości skórne mają istotny wpływ na sposób ubierania się (Kaszania-Kocot 2014).

Wykazano, że atopowe zapalenie skóry ma znaczący wpływ na jakość życia (QoL) pacjentów pediatrycznych, większy niż obserwowany w przypadku innych powszechnych chorób skóry, takich jak łuszczyca i pokrzywka (Beattie 2006). W jednym z badań prawie dwie trzecie dzieci z ciężkim AZS miało umiarkowane lub bardzo upośledzoną QoL (Ricci 2007). U niemowląt największy wpływ AZS obejmuje swędzenie, utratę snu, zmiany nastroju i zachowania (Ramírez 2019a, Lewis-Jones 2001). U dzieci ciężki świąd jest niemal powszechnym objawem AZS. Rodzice lub opiekunowie dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią AZS spędzają prawie 3 godziny dziennie pielęgnując skórę dziecka, co powoduje zmęczenie i drażliwość rodziców z powodu braku snu i/lub prywatności, często z powodu wspólnego spania oraz braku wypoczynku i czasu dla rodziny. To, jak również wydatki finansowe związane z leczeniem oraz poczucie beznadziejności, winy i depresji (Tollefson 2014, Mancini 2008, Ahmed 2013) niekorzystnie wpływają na jakość życia oraz samopoczucie psychiczne i emocjonalne (Ramírez 2019b, Ricci 2007, Drucker 2017).

Mimo to wielu pacjentów z tą chorobą jest niedoleczonych, co skutkuje niekontrolowanymi objawami i dalszym obciążeniem pacjentów, społeczeństwa i gospodarki (Augustin 2022, Simpson 2022). Autorzy badania ECONOMEDICA 2020 wskazali, że populacja pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS potrzebuje nowatorskich rozwiązań terapeutycznych, które powinny być niezwłocznie wdrożone. Opóźnienie w zastosowaniu odpowiednio dopasowanych terapii może mieć znaczący wpływ na jakość życia i współistniejące schorzenia, takie jak zaburzenia snu, lęk czy depresja (Economica 2020, APD do Zlecenia nr 24/2022).

Ponadto, zgodnie z wynikami badania ankietowego EPI-CARE dla populacji pediatrycznej w wieku od 6 mies. do <6 lat w USA (N=147, z czego jedynie 7% miało ciężką postać choroby w ostatnim tygodniu według rodziców/opiekunów), większość dzieci miało zaostrzenie/zaostżenia w ostatnim miesiącu, 21,8% dzieci trafiło na izbę przyjęć, a 23,1% było hospitalizowanych z powodu AZS w ciągu ostatniego roku, przy czym odsetek ten był wyższy wśród dzieci z ciężkim AZS. Wyniki te wskazują na słabą kontrolę choroby w tej grupie wiekowej. Co więcej wysoki odsetek hospitalizacji z powodu AZS w ciągu ostatniego roku dotyczył również grupy określonej przez rodziców/opiekunów na podstawie obserwacji z ostatniego tygodnia jako bez zmian lub z łagodną postacią AZS, co wynika z

charakteru choroby – AZS jest chorobą przewlekle nawracającą o zmiennym naturalnym przebiegu (Simpson 2022).

Na obciążenie choroby u dorosłych największy wpływ ma ciężkość AZS oraz czas spędzany na opanowywanie objawów choroby – potrzeba bardziej efektywnego leczenia wpływającego na zmniejszenie czasu potrzebnego do opanowania objawów choroby (Elsawi 2022).

Średnia wartość użyteczności u chorych z AZS wynosi 0,779 na podstawie 71 badań. Największą jakość życia mają pacjenci z najniższą ciężkością choroby – średnia użyteczność 0,873. HRQoL zmniejszała się stopniowo z rosnącym nasileniem, ze średnią użytecznością 0,548 dla pacjentów z najcięższą postacią choroby (Fasseeh 2022).

W Europie około 4,4% dorosłych i do 18,6% dzieci/młodzieży cierpi na AZS, przy czym 20% wszystkich przypadków dotyczy postaci od umiarkowanej do ciężkiej. Postać AZS od umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych powoduje roczne koszty społeczne w całej Europie szacowane na 30 miliardów euro – 15,2 mld euro dotyczyło utraconych dni roboczych lub zmniejszonej wydajności pracy, 10,1 mld euro dotyczyło bezpośrednich kosztów medycznych i 4,7 mld euro wydatków osobistych pacjentów/rodzin (Augustin 2022).

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

W ramach badania ankietowego EPI-CARE przeprowadzono ocenę obciążenia AZS w grupie niemowląt/ przedszkolaków (tj. dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 6 lat) w 18 krajach z pięciu regionów, w tym Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej, Europy, Bliskiego Wschodu/Eurazji i Azji Wschodniej. Zaprojektowane jako reprezentatywne dla ogólnej populacji pediatrycznej (w wieku od 6 miesięcy do < 18 lat) badanie EPI-CARE to przekrojowe, internetowe badanie przeprowadzone między wrześniem 2018 r. a grudniem 2019 r. Rodzice/opiekunowie odpowiedzieli na wszystkie pytania dotyczące niemowląt/ przedszkolaków w wieku < 4 lat. Przedszkolaki w wieku od 4 do < 6 lat zostały poproszone o udzielenie odpowiedzi na pytania dotyczące wpływu AZS na ich jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), jeśli rodzice/opiekunowie wyrazili na to zgodę; rodzice/opiekunowie odpowiadali na pytania związane z ciężkością i skutkami choroby. Nasilenie AZS oceniano za pomocą globalnej oceny pacjenta (ang. *Patient Global Assessment*, PtGA), w której rodzice/opiekunowie opisali nasilenie wyprysku dziecka w ciągu ostatniego tygodnia jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Wyniki analizowano w grupie 1489 niemowląt/ przedszkolaków w wieku < 6 lat z rozpoznaniem AZS, której średni wiek wynosił 3,0 lat (SD 1,6). Zgodnie z ciężkością AZS opartą na PtGA, większość (61,6%) miała łagodną postać choroby, a co najmniej jedną współistniejącą chorobę atopową odnotowano u 88,3%, 92,1%

i 95,8% pacjentów odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką postacią AZS. Niemowlęta/ przedszkolaki z umiarkowanym lub ciężkim AZS miały większy świąd, ból skóry i zaburzenia snu w ciągu ostatnich 24 godzin w porównaniu z dziećmi z łagodną postacią AZS. Większość niemowląt/ przedszkolaków z ciężkim AZS (54,1%) była hospitalizowana w ciągu ostatnich 12 miesięcy – duży odsetek hospitalizacji raportowano również u pacjentów z umiarkowanym AZS (35,0%) i łagodną postacią AZS (32,1%). Ponad połowa niemowląt/przedszkolaków z ciężkim AZS miała również więcej niż dwa zaostrzenia w ciągu ostatniego miesiąca (50,6%) w porównaniu z mniejszym odsetkiem w grupie niemowląt/przedszkolaków z umiarkowanym (18,1%) i łagodnym AZS (6,3%). Ponadto u 50,7% niemowląt/przedszkolaków z ciężkim AZS średni czas trwania zaostrzenia wynosił ≥ 2 tygodnie, w porównaniu z mniejszym odsetkiem w grupie niemowląt/przedszkolaków z umiarkowanym (20,8%) i łagodnym AZS (10,0%). Wyższe średnie wyniki CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) / IDQoL (ang. *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*) (skale jakości życia z oceną z zakresu 0-30, w których wyższe wyniki wskazują na gorszą HRQoL) obserwowano wraz ze wzrostem ciężkości AZS. Większość (78,3%) przedszkolaków w wieku od 4 do <6 lat opuściła co najmniej 1 dzień w szkole w ciągu ostatnich 4 tygodni, przy średniej 5,1 dnia (SD 5,7) straconej dla dzieci z łagodnym AZS, 7,3 dni (SD 7,1) dla osób z umiarkowanym AZS i 12,1 dnia (SD 7,8) dla osób z ciężkim AZS. Zgodnie z wnioskami autorów doniesienia niemowlęta/przedszkolaki z AZS doświadczają znacznego obciążenia w związku chorobą, które może obejmować choroby atopowe współistniejące, świąd, zaburzenia snu, hospitalizacje, częste długotrwałe zaostrzenia i nieobecności w szkole. Zaobserwowano tendencję do zwiększonego obciążenia w cięższym AZS. Warto zauważyć, że niemowlęta/przedszkolaki z łagodnym AZS również doświadczają znacznego obciążenia chorobą. Dienne i skumulowane obciążenie powinno być brane pod uwagę przy ocenie ciężkości AZS i planach postępowania terapeutycznego dla niemowląt/przedszkolaków w celu poprawy ich jakości życia i zmniejszenia wpływu na późniejsze życie (Weidinger 2022).

Dorośli pacjenci dotknięci AZS doświadczają spadków jakości życia związanych z odczuwanymi objawami i emocjonalne obciążenie chorobą, podczas gdy choroba ma mniejszy wpływ na funkcjonowanie społeczne (Holm 2006, Drucker 2016). Jednakże, AZS może ograniczać codzienne aktywności, takie jak golenie czy makijaż (Anderson 2001). Podobnie jak w przypadku populacji pediatrycznej, spadek jakości życia jest skorelowany z nasileniem choroby oraz odczuwalnym świądem i zaburzeniami snu (Drucker 2016). W dużym badaniu wykazano, że osoby dorosłe z wypryskiem i zmęczeniem znacznie częściej oceniały swój ogólny stan zdrowia jako słaby w porównaniu z pacjentami bez wyprysku lub zmęczenia (OR = 8,63, 95%CI: 7,15; 10,43) (Silverberg 2015).

Wyniki badania przeprowadzonego w Polsce na grupie 400 dorosłych chorych na AZS wykazały, że u 46% badanych choroba wpłynęła na znaczące pogorszenie jakości ich życia. Ponad 90% chorych bardzo często czuje zakłopotanie z powodu wyglądu swojej skóry, a ponad 67% odczuwa strach przed nawiązaniem nowych relacji. Chorzy często czują się gorsi, napiętnowani i wykluczeni z życia społecznego, a wielu z nich cierpi na poważne problemy psychiczne (Raport AMICUS, Raport AZS 2022). Należy również podkreślić, że negatywny wpływ na jakość życia bezsprzecznie wykazano również w populacji pediatrycznej, w której wyniki metaanalizy badań wskazują na umiarkowany negatywny wpływ AZS na jakość życia chorych, przy czym autorzy zwrócili uwagę na wyniki jednego badania kompleksowo analizującego wpływ AZS na jakość życia, w którym wykazano, że

34% dzieci doświadcza bardzo dużego lub ekstremalnie dużego wpływu choroby na jakość życia (Olsen 2016, Raport AZS 2022).

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

W ramach badania ankietowego EPI-CARE przeprowadzono ocenę wpływu AZS na rodziców/opiekunów dzieci z AZS w wieku od 6 miesięcy do < 6 lat w 18 krajach z pięciu regionów, w tym Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej, Europy, Bliskiego Wschodu/Eurazji i Azji Wschodniej (badanie przeprowadzono pomiędzy wrześniem 2018 a grudniem 2019). Rodzice/opiekunowie zgłaszali wpływ AZS ich dziecka na jakość życia rodziny, korzystając z 10-punktowego kwestionariusza *Dermatitis Family Impact* (DFI) (całkowity zakres punktacji DFI 0-30; wyższe wyniki oznaczają większy negatywny wpływ) oraz dwóch niezależnych pytań dotyczących godzin opieki związanej z AZS w ciągu ostatniego tygodnia i nieobecności w pracy w ciągu ostatnich 4 tygodni w wyniku AZS ich dziecka. Łącznie 1489 rodziców/opiekunów [średnia wieku 32,1 roku (SD 7,4); 62,8% pacjentek; 84,7% zatrudnionych lub samozatrudnionych] 1489 dzieci [średnia wieku 3,0 lat (SD 1,6)] z rozpoznaniem AZS wzięło udział w badaniu ankietowym. Średnie (SD) wyniki DFI istotnie wzrastały wraz z ciężkością AZS. Odsetek rodziców/opiekunów zgłaszających średni wynik DFI >10 (co oznacza umiarkowaną lub wysoką zmianę jakości życia) wynosił 42,1% wśród dzieci z łagodnym AZS, 58,7% wśród dzieci z umiarkowanym AZS i 78,0% wśród dzieci z ciężkim AZS. Rodzice/opiekunowie zgłosili, że spędzali więcej czasu w ciągu ostatniego tygodniu na opiece nad dziećmi związanej z AZS w miarę nasilania się choroby pacjenta, ze średnią 8,0 (SD 16,3), 13,6 (SD 23,9) i 20,5 (SD 27,6) h odpowiednio dla łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS. Rodzice/opiekunowie podali również średnią (SD) liczbę dni nieobecności w pracy w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu AZS ich dziecka, która wzrastała wraz z nasileniem AZS – utrata 2,6 dni (SD 3,0) w przypadku łagodnej postaci AZS, 4,3 dni (SD 4,7) w przypadku umiarkowanego AZS i 7,3 dni (SD 6,5) w przypadku ciężkiej postaci AZS. AZS u niemowląt/przedszkolaków ma istotny i wielowymiarowy wpływ na życie ich rodzin. Chociaż obciążenie zwiększa się wraz z ciężkością AZS u dzieci, istnieje duże obciążenie dla rodziców/opiekunów, niezależnie od ciężkości choroby. Wyniki te podkreślają, że obciążenie związane z AZS w dzieciństwie i jego leczenie wykracza poza indywidualnego pacjenta i może mieć wpływ na rodziców/opiekunów, którzy są zaangażowani w zaspokajanie potrzeb opiekuńczych swoich dzieci, zwłaszcza w przypadku wyższych poziomów ciężkości choroby. Wyniki te podkreślają również znaczenie oceny szerszego wpływu AD na rodziców/opiekunów oprócz obciążenia zgłaszanego przez pacjentów (Barbarot 2022).

Ponadto atopowe zapalenie skóry u dorosłych wiąże się ze współwystępowaniem innych, poważnych chorób przewlekłych, które przyczyniają się do pogorszenia stanu zdrowia, w tym cukrzycą, otyłością, chorobami autoimmunologicznymi, nadciśnieniem i chorobami serca. Ryzyko wzrasta wraz z nasileniem AZS (Raport Amicus).

Choroba stanowi również istotne obciążenie finansowe dla chorych. Dane obrazujące sytuację pacjentów w Polsce, wskazują że aż 97% pacjentów odczuwa wpływ wydatków na zakup środków niezbędnych do pielęgnacji i terapii skóry na budżet domowy. Nie mniej istotne są również koszty pośrednie związane m.in. z absencją w pracy, jej obniżoną wydajnością (Raport AMICUS, Raport AZS 2022).

Z uwagi na fakt, że AZS jest powszechną chorobą o szerokim spektrum nasilenia, obliczanie bezpośrednich i pośrednich kosztów medycznych związanych z tą chorobą jest trudne. Koszty bezpośrednie poniesione przez płatnika publicznego i pacjenta obejmują leki, wizyty lekarskie, wizyty ambulatoryjne oraz leczenie szpitalne, oprócz tego pacjenci są obciążeni również kosztami leków wydawanych bez recepty. Koszty pośrednie obejmują prezenteizm (zmniejszenie wydajności w pracy), absenteizm (rezygnację z pracy) i spadek odczuwalnej jakości życia (Drucker 2016).

Całkowite koszty bezpośrednie i pośrednie związane z atopowym zapaleniem skóry w 2004 r. w USA oszacowano na 4,228 mld USD, co w przeliczeniu na ceny z 2015 r. wynosi 5,297 mld USD. 24% tej kwoty stanowią bezpośrednie koszty medyczne. Zakłada się jednak, że koszty te są niedoszacowane (Drucker 2016).

Koszty pośrednie z tytułu AZS dla krajów Unii Europejskiej w 2006 r. oszacowano na 2,3 mld EUR (Zuberbier 2006).

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

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS dla atopowego zapalenia skóry w Polsce w roku 2021 wynosiła 50 425 dni, a liczba zaświadczeń lekarskich - 6 972 (ZUS).

W latach 2008-2017 wydatki NFZ na leczenie AZS wahały się od 19,9 mln PLN (5,6 mln EUR) w 2008 r. do 28,4 mln PLN (6,5 mln EUR) w 2016 r. W 2017 roku NFZ wydał 26,5 mln zł (6,2 mln EUR; 12,5 mln PLN na opiekę szpitalną i 14,0 mln PLN na opiekę specjalistyczną ambulatoryjną) na usługi opieki zdrowotnej dla chorych z AZS (Raciborski 2019).

W raporcie HTA Consulting z 2020 r. oszacowano, że pośrednie związane z AZS wynoszą 199 mln EUR, co odpowiada kosztowi na pacjenta wynoszącemu 191 EUR (Plisko 2020).

Podsumowując, AZS generuje koszty, które wykraczają poza bezpośrednie koszty zużycia technologii medycznych stosowanych w leczeniu. W perspektywie społecznej AZS powoduje ubytek dochodu wywołany absenteizmem oraz prezenteizmem. W kategorii kosztów niemierzalnych AZS generuje spadek jakości życia spowodowany swędzeniem, pogorszeniem snu, niepokój, depresję i skłonności samobójcze (Raport AZS 2021, Fasseeh 2022).

W kontekście obciążenia chorobą i niezaspokojonych potrzeb pacjentów niezwykle istotne wydaje się zapewnienie chorym dostępu do finansowanych ze środków publicznych skutecznych i bezpiecznych terapii. Wiele skutecznych terapii AZS nie jest w Polsce obecnie refundowanych, co więcej w badaniu „Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce”, blisko 34% badanych ocenia aktualnie zastosowane leczenie jako nieskuteczne (Raport AMICUS, Raport AZS 2022).

Dupilumab z kolei zapewnia znaczne zmniejszenie absencji w pracy/szkole co wpływa na oszczędności kosztów w porównaniu z placebo w oparciu o wyniki badania klinicznego LIBERTY AD SOLO. Badanie to dotyczyło dorosłych chorych z AZS o postaci od umiarkowanej do ciężkiej niewystarczająco kontrolowanych za pomocą miejscowych terapii, którzy otrzymywali dupilumab (300 mg podskórnie co tydzień lub co 2 tyg.) lub placebo (podskórnie co tydzień) przez 16 tyg. Początkowa absencja i roczne redukcje absencji były większe w przypadku cięższego AZS i gorszej QoL na początku badania.

Wyniki przedstawiały się jak niżej.

Wskaźniki absencji zebrane po raz pierwszy w 4. tygodniu były mniejsze w grupie dupilumabu niż placebo – średnia [błąd standardowy] pominiętych dni w pracy/szkole na pacjento-rok:

- placebo 12,1 [0,76],
- dupilumab co 2 tygodnie 5,4 [0,49],
- dupilumab co tydzień 7,0 [0,55].

Roczne wskaźniki absencji w pracy/szkole (absenteizmu) do 16. tygodnia były znacząco niższe w przypadku dupilumabu (patrz tabela poniżej) – 5,6 (DUPI co 2 tygodnie) i 4,4 (DUPI co tydzień) mniejsza liczba pominiętych dni na pacjento-rok w porównaniu z placebo. Trend ten wykazano również w analizowanych podgrupach, z większą redukcją liczby pominiętych dni wśród osób z większym wyjściowym nasileniem AZS.

Mniejsza absencja skutkowała niższymi kosztami produktywności przy stosowaniu dupilumabu. Roczne koszty produktywności, których uniknięto w hipotetycznej kohorcie (na podstawie rocznej redukcji o 5,6 dni na pacjento-rok przy stosowaniu dupilumabu co 2 tygodnie) wyniosły 16,2 mln USD (Stany Zjednoczone), 15,3 mln EUR (Niemcy), 14,1 mln EUR (Francja), 12,6 mln EUR (Włochy), 10,1 mln GBP (Wielka Brytania) i 9,5 mln EUR (Hiszpania) (Bruin-Weller 2020).

Tab. 17. Skorygowany o czas trwania roczny wskaźnik absencji* na pacjento-rok w 16. tygodniu (Bruin-Weller 2020).

Parametr	Placebo	Dupilumab 300 mg co 2 tyg.	Dupilumab 300 mg co tydzień
Pełna populacja			
N	319	332	346
Wskaźnik absencji, dni na pacjento-rok (SE)	9,1 (0,34)	3,5 (0,20)	4,7 (0,23)
95%CI	9,4-9,8	3,1-3,9	4,3-5,2

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); * w publikacji dostępne również wyniki w podgrupach z różnym nasileniem choroby i jakością życia.

2.1.6 Leczenie

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

Podstawowe leczenie atopowego zapalenia skóry obejmuje optymalną pielęgnację skóry poprzez stosowanie emolientów i nawilżanie skóry, rozpoznawanie i unikanie swoistych i nieswoistych czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) wywołujących lub nasilających zmiany chorobowe. Kolejne etapy leczenia to - w zależności od nasilenia atopowego zapalenia skóry - stosowanie leków o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowym. Chorzy ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji (Szczeklik 2016).

Leczenie miejscowe

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

- pielęgnacja skóry - stosowanie kosmetyków hipoalergicznym w postaci mydeł, kremów i zawiesin, które w swoim składzie zawierają emolienty działające nawilżająco i zmiękczająco;
- glikokortykosteroidy - stosowanie preparatów zawierających kortykosteroidy na chorobowo zmienioną skórę, mających działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne oraz przeciwswiądowe, leki te stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat (Nowicki 2019a);
- miejscowe inhibitory kalcyneuryny - takrolimus i pimekrolimus w postaci kremu, hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych, pimekrolimus zalecany jest jako leczenie pierwszego rzutu w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może być rozważany jako leczenie z wyboru w łagodnym i średnim AZS, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych rejonach skóry, natomiast takrolimus zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym (Nowicki 2019a).

Leczenie ogólne

U pacjentów z AZS, u których miejscowa terapia przeciwzapalna nie przynosi poprawy, należy rozważyć dołączenie terapii systemowej (Nowicki 2019a, Wollenberg 2020). **Leczenie ogólnoustrojowe jest wskazane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym (ISAD/OPENED 2020). Leki biologiczne powinny być stosowane u chorych już w II. linii leczenia, po niepowodzeniu terapii miejscowej (Raport AZS 2022).**

W europejskich wytycznych EuroGuiDerm z 2022 r. (Wollenberg 2022a) podkreślono, że kandydatami do leczenia systemowego mogą być:

- albo pacjenci z wysokim wynikiem złożonym, takim jak SCORAD powyżej 50 (definicja wg skali),

- albo pacjenci niereagujący klinicznie na właściwie prowadzoną terapię miejscową (definicja czynnościowa)
- lub pacjenci niezdolni do uczestniczenia w normalnych codziennych aktywnościach życiowych przy jednoczesnym przestrzeganiu odpowiedniego schematu leczenia (definicja społeczna).

Lokalne przepisy mogą wymagać stosowania innych punktacji, takich jak punktacja w oparciu o ocenę lekarzy (np. EASI) w połączeniu z wynikami zgłaszanymi przez pacjentów (np. DLQI). Istnieje wiele innych punktacji podsumowanych i ocenionych przez inicjatywę HOME (Schmitt 2014), które mogą również służyć jako podstawa do klasyfikacji ciężkości choroby.

Należy podkreślić, że wskazanie do leczenia systemowego jest indywidualną decyzją pacjenta, a skala oparta wyłącznie na objawach, taka jak EASI, nie jest odpowiednim narzędziem do dyskryminacji w zakresie zapewnienia lub odmowy leczenia systemowego indywidualnemu pacjentowi.

Powyższe zapisy z wytycznych EuroGuiDerm uzyskały 100% zgodę twórców wytycznych.

Leczenie ogólne w AZS obejmuje:

- leczenie przeciwdrobnoustrojowe - stosowane w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry (Szczeklik 2016);
- leki antyhistaminowe - stosowane ze względu na działanie przeciwświądowe, co jest korzystne w przypadku pacjentów z AZS, u których występują zaburzenia snu i trudności w zasypianiu; obecnie zalecane są leki II generacji, które cechują się dobrą wchłanialnością i długim okresem działania (Nowicki 2019b);
- fototerapia - u większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się zmniejszenie nasilenia zmian skórnych w okresie letnim. U podłoża tego zjawiska leży immunosupresyjne działanie promieniowania słonecznego na układ immunologiczny skóry. Fototerapia stanowi leczenie drugiego wyboru u dorosłych chorych na AZS. Stosuje się następujące formy fototerapii: UVB, wysokopasmowe UVB, UVA i UVA-1, PUVA oraz Balneo-PUVA. U dzieci fototerapię można stosować po 12 r.ż., wyjątkowo w młodszym wieku (Szczeklik 2016).
- glikokortykosteroidy doustne - mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzenia AZS w celu szybkiego uzyskania poprawy, dopuszczone do stosowania w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach zaostrzenia AZS, głównie u pacjentów dorosłych, przez okres jednego tygodnia (Nowicki 2019b);
- cyklosporyna A - rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania off label). Cyklosporyna ma działanie wybiórcze we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, powodując zahamowanie ekspresji genów dla niektórych cytokin; hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co wpływa na biosyntezę i wydzielanie IL-1. Mimo niewątpliwej skuteczności CsA w leczeniu AZS stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (Nowicki 2019b);

- zgodnie z polskimi zaleceniami z 2020 r. dupilumab może być stosowany u pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe (Nowicki 2020), jednakże obecnie jest już zarejestrowany i refundowany w szerszej populacji – przez Europejską Agencję Leków (EMA) zarejestrowany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego a u dzieci w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego (DUPI ChPL) a przez Amerykańską ds. Żywności i Leków (FDA) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów dorosłych i pediatrycznych w wieku 6 miesięcy i starszych, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy terapie te nie są wskazane (może być stosowany z lub bez miejscowych kortykosteroidów; DUPI SPC), z czego w programie lekowym leczenia ciężkiego AZS refundowany jest u chorych w wieku od 6 lat (Obwieszczenie MZ);
- inne:
 - metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF) stosowane pozarejestracyjnie, zalecane do leczenia ciężkich postaci AZS opornych na inne metody terapii, stosowanie może powodować wystąpienia poważnych działań niepożądanych, cechują się działaniem teratogennym (Nowicki 2019b);
 - INF- γ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciwleukotrienowe, ale działanie powyższych terapii nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych (Szczeklik 2016);
- nowe leki zarejestrowane w leczeniu AZS przez EMA: baricytynib w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego (BARI ChPL); upadacytynib w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego (UPA ChPL); abrocycynib w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego (ABRO ChPL); tralokinumab w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego (TRALO ChPL); z tego baricytynib i upadacytynib refundowane są już w Polsce w programie lekowym leczenia ciężkiego AZS.

Poniższa tabela przedstawia aktualną praktykę w leczeniu atopowego zapalenia skóry na podstawie zidentyfikowanych polskich wytycznych klinicznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Terapia AZS zależy od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD. Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.

Tab. 18. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.

Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) • azatiopryna (AZA) • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Nowe opcje terapeutyczne zarejestrowane po dacie rekomendacji skierowane do leczenia postaci AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego*	<ul style="list-style-type: none"> • dupilumab • baricytynib • upadacytynib • abrocycynib • tralokinumab
Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna
Lagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)
Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja

* dodane w oparciu o stronę Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Zgodnie z polskimi (Nowicki 2019a, Nowicki 2020) i europejskimi (Wollenberg 2020) wytycznymi klinicznymi w postaci umiarkowanej AZS stosowane są: mokre opatrunki, klimatoterapia, interwencje psychologiczne lub psychiatryczne, fototerapia, doustne inhibitory kalcyneuryny czy doustne (TCI) kortykosteroidy (TCS), a w postaci ciężkiej AZS – hospitalizacja, cyklosporyna A (CyA), dupilumab (oraz inhibitory kinaz janusowych czy tralokinumab wg EUROGUIDERM 2022), metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF), azatiopryna (AZA) i doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni). **Terapia ogólnoustrojowa jest konieczna, jeśli AZS nie może być wystarczająco kontrolowany za pomocą odpowiednich terapii miejscowych i terapii światłem UV.** Może być również przydatne w celu zmniejszenia całkowitej dawki stosowanych sterydów miejscowych (TCS) u pacjentów, którzy potrzebują dużych ilości silnych TCS na rozległe obszary ciała przez dłuższy czas, aby kontrolować AZS (Wollenberg 2020). Istnieje zatem możliwość stosowania leków z czwartego poziomu zaawansowania choroby (postaci ciężkiej), tj. intensyfikacji leczenia, w przypadku braku kontroli postaci umiarkowanej choroby (chory pomimo zastosowanego leczenia dalej ma postać umiarkowaną choroby).

Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci AZS jest trudne, ponieważ terapia miejscowymi kortykosteroidami jest często niewystarczająca, a stosowanie leków immunosupresyjnych w AZS może się wiązać z istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi. Rozwój nowych, celowanych terapii w leczeniu AZS jest zatem wysoce pożądany (Raport AZS 2022).

Obecnie w Polsce nowe terapie, takie jak dupilumab (u osób ≥ 6 r.ż.) czy inhibitory JAK (upadacytynib u osób ≥ 12 r.ż. a baricytynib u osób ≥ 18 r.ż.), refundowane są w ramach leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry w programie lekowym. Refundowane jest leczenie osób w wieku ≥ 6 r.ż. jedynie z ciężką postacią choroby, u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów:

a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.:

- niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej

albo

- przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie,

albo

- wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej,

b) u osób w wieku 18 lat i powyżej:

- niepowodzenie leczenia cyklosporyną,

albo

- przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie,

albo

- wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną (Obwieszczenie MZ).

Ciężkie AZS to poważna, przewlekła, wyniszczająca choroba skóry, która ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie dotkniętych nią pacjentów pediatrycznych i ich rodziców. Ma wspólne ścieżki patofizjologiczne z innymi stanami atopowymi/alergicznymi, takimi jak astma, alergiczny nieżyt nosa i alergie pokarmowe, które są częstymi chorobami współistniejącymi u pacjentów z AZS. Obecnie dostępne metody leczenia AZS u pacjentów pediatrycznych, w tym w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, mają istotne ograniczenia, w tym niezadowalającą skuteczność oraz istotne ryzyko i skutki uboczne. Terapie ogólnoustrojowe są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, a dowody na ich stosowanie są niewielkie. Te ograniczenia skutkują dużą liczbą pacjentów pediatrycznych z ciężkim AZS, których choroby nie można bezpiecznie kontrolować za pomocą istniejących terapii. Dlatego istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna na leczenie, które jest bezpieczne i skuteczne przy długotrwałym stosowaniu, zwłaszcza w przypadku pacjentów pediatrycznych z ciężkimi postaciami choroby, które nie są odpowiednio kontrolowane przez miejscowe terapie na receptę (EMA report).

Dupilumab jest w obecnych wytycznych zalecany u chorych powyżej 6 r.ż., w związku z tym, że badanie dotyczące młodszych chorych opublikowano dopiero we wrześniu ubiegłego roku (Paller 2022), jednakże wytyczne sprzed publikacji badania Liberty AD PRESCHOOL sygnalizowały już, że stosowanie dupilumabu powinno zostać rozszerzone i do młodszych chorych (Graaf 2022, Werfel 2021).

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (12.09.2023 r.):

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) – <https://www.pta.med.pl/>;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) – <http://www.ptderm.pl/>;
- stronę internetową *the European Dermatology Forum* (EDF) – <http://www.euroderm.org/>;
- stronę internetową *the European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) – <https://www.eadv.org/>;
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *British Association of Dermatologists* (BAD) – <http://www.bad.org.uk/>;
- stronę internetową *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) – <https://www.sign.ac.uk/>;
- stronę internetową *the American Academy of Dermatology* (AAD) – <https://www.aad.org/>;
- stronę internetową *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (AAAAI) – <https://www.aaaai.org/>;
- stronę internetową *the Australian College of Dermatologists* (ACD) – <https://www.dermcoll.edu.au/atoz/atopic-dermatitis/>;
- stronę internetową *University of Zurich* w poszukiwaniu wytycznych niemieckich – <https://www.zora.uzh.ch/>;
- stronę internetową *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* w poszukiwaniu wytycznych kanadyjskich – <https://journals.sagepub.com/>;
- stronę internetową PubMed w poszukiwaniu wytycznych włoskich – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

W odnalezionych wytycznych klinicznych jako podstawę postępowania zaleca się stosowanie emolientów, edukację oraz unikanie czynników ryzyka (Nowicki 2019a, EuroGuiDerm 2022).

Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile

działania. Długotrwałe stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi (Nowicki 2019a).

Inhibitory kalcyneuryny (TCI) stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi (szczególnie na wrażliwe obszary skóry) są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS i mogą być rozważane jako leczenie z wyboru w łagodnym i średnim przebiegu atopowego zapalenia skóry (Nowicki 2019a). TCI są szczególnie przydatne w obszarach skóry wrażliwej i okluzyjnej oraz u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia. ETFAD zaleca stosowanie TCI w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS oraz do długotrwałego leczenia miejscowego. (Wollenberg 2020). Z kolei NICE zaleca TCI jako opcję drugiego rzutu leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS (takrolimus; pimekrolimus w umiarkowanym) u chorych, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. Zaleca się, aby leczenie takrolimusem lub pimekrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (NICE 2018).

W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe, jeśli standardowe leczenie miejscowymi lekami i emolientami nie jest wystarczające (nie zaleca się ogólnoustrojowego stosowania leków antyhistaminowych – nie ma dowodów na ich działanie w AZS; Wollenberg 2020). Fototerapia jest opcją leczniczą w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, stosowana zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych (Wollenberg 2020). Wytyczne zwracają jednakże uwagę na małą dostępność tej metody leczenia dla pacjentów oraz obserwowane różnice w korzyściach klinicznych poszczególnych pacjentów leczonych przy pomocy tej terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018a).

Nie zaleca się stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS. AIT można jednak rozważyć u wybranych pacjentów z uczuleniem na pyłki kurzu domowego, brzozy lub traw, z ciężką postacią AZS i zaostrzeniem klinicznym w wywiadzie po ekspozycji na alergen wywołujący lub z dodatnim wynikiem testu atopowego (Wollenberg 2020).

Leczenie ogólnoustrojowe jest wskazane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym (ISAD/OPENED 2020), jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii (Wollenberg 2020). Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Glikokortykosteroidy przyjmowane doustnie nie są rekomendowane ze względu na działania niepożądane, jednak są stosowane w wybranych przypadkach w krótkoterminowym (1 tydzień) leczeniu zaostrzeń choroby (jako terapia ratunkowa; Nowicki 2019b, ISAD/OPENED 2020, EuroGuiDerm 2022). Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS (Wollenberg 2018b).

Terapia systemowa cyklosporyną A zalecana jest w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych wymagających leczenia immunosupresyjnego (zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z

odpowiednim doświadczeniem; Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2020). Niezalecane jest długotrwałe stosowanie cyklosporyny ze względu na ryzyko nefrotoksyczności (ISAD/OPENED 2020). Wytyczne wymieniają również metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu, które mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. Zwracają jednak uwagę na liczne działania niepożądane tych terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b, Wollenberg 2020).

Najnowsze polskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych, włączając w to Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTD/PTA/PTP/PTMR 2020, Nowicki 2020) rekomendują dupilumab w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16 , SCORAD ≥ 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Najnowsze europejskie wytyczne ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020) zalecają stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Z kolei w ramach konsensusu ekspertów z Europy Płn (z Holandii, Belgii, Dani, Norwegii, Finlandii i Szwecji) dupilumab zalecany jest do stosowania długoterminowego u pacjentów już w wieku ≥ 6 lat, **choć uważa, że jego stosowanie powinno być rozszerzone i do młodszych chorych, ale na razie brak jest rekomendacji na ten temat** (Graaf 2022). Dupilumab zalecany jest również przez wytyczne międzynarodowe (ISAD/OPENED 2020) jako leczenie ogólnoustrojowe w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym. Zgodnie z NICE w ramach rekomendowanej ścieżki terapeutycznej (NICE Pathways), stosowanie dupilumabu jest zalecane w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, jeśli choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane, jednakże wytyczne te są sprzed kilku lat (NICE 2018). Zgodnie z zaleceniami niemieckimi dupilumab może być zalecany w leczeniu przewlekłej postaci AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u młodzieży w wieku ≥ 12 lat oraz u dorosłych, których nie można odpowiednio leczyć samymi lekami miejscowymi (Werfel 2021). **Dupilumab można również rozważyć w leczeniu dzieci w wieku < 12 lat z oporną na leczenie postacią AZS o ciężkim stopniu nasilenia (off-label; dostępne są dane na temat dawkowania u dzieci ≥ 6 mies.)** (Werfel 2021). Włoskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (SIDeMaST/ ADOI/ AAIITO/ SIAAIC/ SIAIP/ SIDAPA/ SIDerP), zawierające zalecenia terapeutyczne dedykowane jedynie młodzieży z AZS rekomendują dupilumab jako lek systemowy pierwszego wyboru (Calzavara-Pinton 2020). W przypadku wytycznych włoskich (połączonych towarzystw naukowych SIDeMaST / AAIITO / ADOI / SIDAPA / SIAAIC) dotyczących leczenia długofalowego u dorosłych chorych na AZS dupilumab zalecany jest u pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS, u których leczenie miejscowe i/lub fototerapia jest niewystarczające (Costanzo 2022). Zgodnie z konsensusem ekspertów z Australii stosowanie dupilumabu zalecane jest w pierwszej linii leczenia systemowego u dorosłych chorych w leczeniu ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie zapewnia kontroli choroby (ACD 2021). Zgodnie z konsensusem ekspertów kanadyjskich (Lansang 2019) dupilumab jest obecnie jedyną terapią systemową zatwierdzoną do długotrwałego stosowania w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12-17 lat. Dopiero jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, pomimo obaw dotyczących

bezpieczeństwa i ograniczonych dowodów na długoterminową skuteczność (obecnie najczęściej stosuje się metotreksat i cyklosporyna A). Zgodnie z wytycznymi europejskimi *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI 2020) dupilumab zalecany jest u osób dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego niewystarczająco kontrolowanym za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:

- zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedla SCORAD, EASI, IGA,
- ograniczenia leków ratunkowych (tj. „na żądanie”) i leczenia podstawowego (obejmującego leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe),
- poprawy jakości życia,

a u dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:

- zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedlają EASI i IGA
- oraz poprawy jakości życia.

Co więcej, zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi (EAACI 2020) dupilumab może być szczególnie korzystny u osób dorosłych i w wieku 12-17 lat z AZS związanym z innymi chorobami T2 (astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowe zapalenie przetyku).

W najnowszych wytycznych wymieniane są również inne leki biologiczne (m.in. tralokinumab) i inhibitory kinaz janusowych (ISAD/OPENED 2020, EuroGuiDerm 2022), z czego w Polsce refundowane są od listopada 2022, w tym samym programie lekowym (tj. leczenia ciężkiej postaci AZS) co dupilumab, ale w węższej populacji (dupilumab ≥ 6 r.ż., upadacytynib ≥ 12 r.ż., baricytynib ≥ 18 r.ż.), baricytynib i upadacytynib (Obwieszczenie MZ). EUROGUIDERM wymienia w leczeniu ciężkiego AZS poza dupilumabem (≥ 6 r.ż.): upadacytynib (≥ 12 r.ż.), tralokinumab (≥ 12 r.ż.), abrocycytynib (*off-label* < 18 r.ż., [w UK zarejestrowany (≥ 12 r.ż.)] i baricytynib (jedynie u dorosłych).

Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach. W większości wytycznych nie uwzględniono dupilumabu w populacji dzieci w wieku 6 mies. - 5 lat, gdyż został on dopuszczony do obrotu niedawno (EMA 15.03.2023, FDA 07.06.2022), choć pojawiają się już odniesienia na temat możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości (Graaf 2020, Werfel 2021). Biorąc jednak pod uwagę wspomniane wyżej pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży, należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji.

Tab. 19. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji dupilumabu.¹

	Polska	Europa			Pln Europa	Międzynarodowe	Wielka Brytania	Włochy---		Niemcy	Australia	Kanada
	PTD/PTA/PTP/PTMR 2019/2020	EuroGuiDerm 2022 (Wollenebrg 2022)	ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020)	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	Konsensus ekspertów (Graaf 2022) ^{###}	ISAD/OPENED 2020	NICE	Konsensus ekspertów (Calzavara-Pinton 2021) ^{###}	Damlani 2020	AWMF (Werfel 2021)	Konsensus ekspertów (ACD 2021)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019) ^{###}
Emolienty	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+-	+	+
Miejskowe GKS	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	+
Miejskowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	+
Leki przeciwhistaminowe	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Ogólne GKS	-*	-*	-*	-*	- ^{###}	+	-*	-*	+	-*	+	+
Cyklosporyna A	+	+	+	+	+	+	-	+/-	+	+	+	+
Azatiopryna	+	+	+	+	- ^{###}	+	-	-	+	+	+	+
Metotreksat	+	+	+	+	+- ^{###}	+	-	-	+	+	+	+
Mykofenolan mofetylu	+	-	+	+	- ^{###}	+	-	-	+	+	+	+
Dupilumab	+	+	+	+-	+-	+	+-	+	+	+	+	+

¹ Pominięto zaktualizowane wytyczne AAD dotyczące jedynie leczenia AZS u dorosłych za pomocą terapii miejscowych (Sidbury 2023: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(23\)00004-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(23)00004-X/fulltext)).

	Polska	Europa			Pln Europa	Międzynarodowe	Wielka Brytania	Włochy---		Niemcy	Australia	Kanada
	PTD/PTA/PTP/PTMR 2019/2020	EuroGuiDerm 2022 (Wollenebrg 2022)	ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020)	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	Konsensus ekspertów (Graaf 2022)***	ISAD/OPENED 2020	NICE	Konsensus ekspertów (Calzavara-Pinton 2021)***	Damiani 2020	AWMF (Werfel 2021)	Konsensus ekspertów (ACD 2021)	Konsensus ekspertów (Lansang 2019)***
Immunoterapia alergenowa	+	+**	+**	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne leki biologiczne	-	-	-	+	-	+	+***	-	-	-	-	-
Interferon gamma	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu zastrzeżeń.

** zalecenie dotyczące dorosłych pacjentów.

*** baricitynib, abrocitynib, tralokinumab, upadacitinib.

brak innych metod leczenia lub stosowanie doraźne;

** niezalecane w ogólnej terapii, a jedynie u wybranych chorych;

*** wytyczne dedykowane populacji pediatrycznej;

^ do krótkotrwałego stosowania w populacji pediatrycznej;

^^ do stosowanie długofalowego u chorych ≥6 r.ż.;

^^^ niezalecane*

- wytyczne dotyczą leczenia systemowego, ale we wstępie jest informacja, jakie terapie miejscowe ogólnie się stosuje;

-- podstawowa terapia miejscowa;

--- konsensus ekspertów (Costanzo 2022) dotyczy jedynie długofalowego leczenia u dorosłych pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS - u pacjentów, u których leczenie miejscowe i/lub fototerapia jest niewystarczające, zaleca się leczenie systemowe lekami immunosupresyjnymi lub dupilumabem.

Tab. 20. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych przed datą rejestracji dupilumabu.

	USA		Szkocja	Wielka Brytania
	AAAAI/ACAAI 2012	AAD 2014	SIGN 2011	BAD 2012
Emolienty	+	+	+	+
Miejskowe GKS	+	+	+	+
Miejskowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	-	+
Leki przeciwhistaminowe	-	+	+	+
Ogólne GKS	*	*	-	*
Cyklosporyna A	+	+	-	+
Azatiopryna	+	+	-	+
Metotreksat	+	+	-	-
Mykofenolan mofetylu	+	+	-	-
Dupilumab	-	-	-	-
Immunoterapia alergenowa	+	-	-	-
Inne leki biologiczne	-	-	-	-
Interferon gamma	+	+	-	-

* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń.

W poniższej tabeli (Tab. 21) zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry.

Tab. 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
REKOMENDACJE POLSKIE, MIĘDZYNARODOWE, EUROPEJSKIE, UK, NIEMIECKIE, WŁOSKIE, KANADYJSKIE I AUSTRALIJSKIE OPUBLIKOWANE PO DACIE REJESTRACJI DUPILUMABU									
PTD/PTA/PTP/PTMR 2020 (Nowicki 2020) (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą stosowania leków biologicznych w leczeniu atopowego zapalenia skóry:</p> <p>Dupilumab jest pierwszym biologicznym lekiem zarejestrowanym w AZS do leczenia jego umiarkowanej i ciężkiej postaci. Stosowanie dupilumabu jest zalecane u pacjentów w wieku od 12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Czas trwania terapii zależy od ustąpienia choroby i decyzji lekarza prowadzącego. Dupilumab może być podawany samodzielnie podskórnie przez pacjenta lub jego opiekuna w domu. Jeśli nie ma poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianej jako nieosiągnięcie co najmniej 50% redukcji w skali EASI), leczenie tym lekiem należy przerwać. Dupilumab należy łączyć z codziennym stosowaniem emolientów i, jeśli to konieczne, można go łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <p>Inne leki biologiczne nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu AZS. Obecnie trwają badania kliniczne z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z łagodną i ciężką postacią choroby. Istnieją wyniki badań przeciwciał monoklonalnych, takich jak: tralokinumab, lebrikizumab (anty-IL-13), nemolizumab (anty-IL-31Rα), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP). Wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i małych cząsteczek wydają się obiecujące, ale nadal brakuje długoterminowych badań bezpieczeństwa i skuteczności w większych grupach pacjentów.</p>								
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019 (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)	<p>W poniższej tabeli przedstawiono zalecane w wytycznych terapie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <table border="1" data-bbox="533 1126 1394 1749"> <tbody> <tr> <td data-bbox="533 1126 762 1234">Terapia podstawowa</td> <td data-bbox="762 1126 1394 1234"> <ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja </td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1234 762 1341">Łagodne AZS (SCORAD <25)</td> <td data-bbox="762 1234 1394 1341"> <ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1341 762 1512">Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)</td> <td data-bbox="762 1341 1394 1512"> <ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna </td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 1512 762 1749">Ciężkie AZS (SCORAD >50)</td> <td data-bbox="762 1512 1394 1749"> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) • azatiopryna (AZA) • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni) </td> </tr> </tbody> </table> <p>Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi. Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS. Terapia podstawowa składa się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii emolientowej: Zaleca się stosowanie emolientów 2-3 razy dziennie, w ilości minimum 200 g tygodniowo u małych dzieci i 500 g tygodniowo u 	Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 	Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) 	Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna 	Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) • azatiopryna (AZA) • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Terapia podstawowa	<ul style="list-style-type: none"> • terapia emolientowa • unikanie klinicznie istotnych alergenów • edukacja 								
Łagodne AZS (SCORAD <25)	<ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) • miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) 								
Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)	<ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki • klimatoterapia • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) • terapia proaktywna 								
Ciężkie AZS (SCORAD >50)	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja • cyklosporyna A (CsA) • dupilumab • metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) • azatiopryna (AZA) • doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni) 								

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

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>objawem niepożądanym stosowania mIK jest związane z uwalnianiem neuropeptydów, trwające zazwyczaj około 30 minut pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle ustępuje po kilku dniach.</p> <p>Terapia proaktywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia proaktywna to długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji. U pacjentów stosujących terapię proaktywną takrolimusem wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS. Terapia proaktywna stosowana 2 razy w tygodniu przez dłuższy czas może pomóc zredukować nawroty choroby. • Mokre opatrunki: dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD ponad 50 punktów) można zastosować tzw. mokre opatrunki. Metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków. Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych, i wymaga porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy. Mokre opatrunki wywołują efekt chłodzący, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszając ilość zużytych mGKS. Powodują jednak nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych i atrofii skóry. <p>Leczenie przeciwdrobnoustrojowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skóra chorych na AZS pozbawiona jest naturalnej różnorodności mikrobiologicznej. W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry pacjentów z AZS przeważa gronkowiec złocisty. Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby. Zastosowanie antyseptycznych kąpieli z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta. Nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykoodporności. <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS (tab. 5). Wąskozakresowy UVB (narrow band-UVB - NB-UVB, 311 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i u osób dorosłych. W terapii dorosłych z AZS zalecane są również średnie dawki UVA1 (340-400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność. Do rzadkich działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po naświetlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie posłoneczne skóry, raki skóry, czerniak, plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma. <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia cyklosporyny A (CsA) lub dupilumabu, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), glikokortykosteroidów (GKS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CsA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania off label). Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. Korzystny efekt działania CsA objawiający się zmniejszeniem świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już w czasie 2-6 tygodni od

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>włączenia leczenia. Zaleca się podawanie CsA w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zakończenia leczenia, jednak ocenia się, że skóra pacjentów po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CsA. Czas leczenia CsA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Terapii musi towarzyszyć staranne monitorowanie pacjentów pod kątem możliwych poważnych działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych pojawiających się w trakcie terapii ustępuje po odstawieniu leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez. Wyniki badań klinicznych wykazały jego statystycznie istotną skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o ≥ 4 pkt wyniku oceny świądu wg skali numerycznej (Numeric Rating Scale - NRS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Stwierdzono zmniejszenie zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Lek charakteryzował się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz brakiem toksyczności zależnej od dawki. Dupilumab podaje się w schemacie: 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie 300 mg s.c. co 2 tygodnie. Dostępne są dane wskazujące na jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo. • Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby. W codziennej praktyce (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia doustnymi GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony pacjenta lub zaniechanie terapii przez pacjenta po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego. • Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. • Metotreksat (MTX) jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CsA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. Działania niepożądane zgłaszane były głównie po zastosowaniu dużych dawek MTX. Wśród częściej występujących działań niepożądanych wymienia się: hepatotoksyczność, supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. Ponadto często obserwuje się obniżoną odporność na zakażenia, leukopenię, jądowstręt, zawroty i bóle głowy, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie jelit. Metotreksat jest teratogeny - kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. • Azatiopryna (AZA) jest stosowana off-label w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (off-label) u dzieci. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. U części chorych pełny efekt terapeutyczny osiągany jest nawet po 12 tygodniach i później.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. Obserwuje się także zaburzenia naczyniowe (zapalenie naczyń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz zaburzenia w obrębie wątroby. Ze względu na działanie teratogenne nie należy stosować AZA w czasie ciąży. Leku nie powinny też przyjmować kobiety karmiące piersią. Azatiopryny nie należy łączyć z UV – powinno się stosować skuteczną ochronę przeciwsłoneczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mykofenolan mofetylu może być stosowany (off-label) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. Mykofenolan mofetylu jest teratogeny – mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję. <p>Leki przeciwhistaminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwswiądowe i sedatywne, co jest korzystne u pacjentów z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne zwłaszcza u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H₁, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LP II generacji przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LP II generacji. <p>Swoista immunoterapia alergenowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE). <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS. Wyniki badań kohortowych wskazują, że balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fototerapii może być skuteczna w łagodnym do umiarkowanego AZS; • Nie ma dowodów na skuteczność akupunktury, akupresury, biorezonansu, ziół chińskich, homeopatii oraz masażu lub aromaterapii w leczeniu AZS. Obserwuje się natomiast ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej, np. po aplikacji olejku lawendowego, który zawiera do 40% linalolu. W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.
ISAD/OPENED 2020 (międzynarodowe)	<p>Najczęściej stosowanymi terapiami zmniejszającymi świąd są preparaty nawilżające (emolienty; prewencyjnie), następnie kortykosteroidy (zalecane w przypadku umiarkowanego i ciężkiego AZS oraz u pacjentów, którzy nie reagują na same emolienty), leki przeciwhistaminowe i miejscowe inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus w kremie i takrolimus w maści 0,1% i 0,03%).</p> <p>U pacjentów z AZS mogą wystąpić rozległe skórne infekcje wirusowe i infekcje bakteryjne, które mogą nasilać świąd i ból, które należy leczyć w sposób indywidualny.</p> <p>Wprowadzane są również nowe, obiecujące alternatywne metody leczenia (wymieniono miejscowe inhibitory fosfodiesterazy 4, kryzaborol, iJAK, tofacitynib, tapinarof).</p> <p>Jako metodę drugiego rzutu stosuje się metodę mokrych opatrunków.</p> <p>Fototerapia, zaleca u dorosłych chorych, stanowi dobrze udokumentowaną opcję leczenia.</p> <p>Leczenie ogólnoustrojowe jest wskazane w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS i opornych postaciach choroby, w połączeniu z leczeniem miejscowym. Wyróżniamy leczenie ogólnoustrojowe z użyciem:</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyny (CsA) – stosowana w leczeniu świądu w AZS. Niezalecane długotrwałe stosowanie ze względu na ryzyko nefrotoksyczności. • Dupilumabu – przeciwciało monoklonalne (mAb), dla którego raportowano znaczące efekty kliniczne w 3 różnych narzędziach oceny nasilenia wyprysku – skali EASI, SCORAD oraz NRS. • Kortykosteroidów – stosowane ogólnoustrojowo odgrywają ograniczoną rolę w leczeniu AZS i mają ograniczony korzystny wpływ na świąd i ból. Kortykosteroidy nie powinny być stosowane u dzieci, a u dorosłych powinny być zarezerwowane dla przypadków umiarkowanego i ciężkiego przebiegu AZS w szczególnych warunkach np. brak innych możliwych alternatywnych metod leczenia, lub stosowanie kortykosteroidów doraźnie, jako terapii krótkotrwałej do 1 tygodnia, w celu uzyskania natychmiastowej ulgi przed rozpoczęciem innych terapii systemowych lub fototerapii. • Metotrsatu (MTX), azatiopryny (AZA) oraz mykofenolanu mofetylu (MMF) – są to leki drugiego wyboru. MTX jest drugą linią leczenia umiarkowanego do ciężkiego AZS. Wykazano korzystny wpływ MMF na świąd u chorych na AZS. • Leków przeciwhistaminowych – często stosowane, jednak nie mają widocznej istotnej różnicy w stosowaniu w porównaniu z placebo. <p>Nowe terapie nakierowane są na ograniczenie świądu u chorych na AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nemozumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne dla którego badania kliniczne wykazały zmniejszenie świądu o około 50% po pierwszej dawce. • Tralokinumab i lebricitumab – wykazano obiecujący efekt terapeutyczny doustnie podawanego antagonisty receptora histaminowego 4 na stan zapalny skóry i świądu u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS. • Inhibitory JAK/STAT mogą być również stosowane w leczeniu ogólnoustrojowym, są one obiecującymi metodami leczenia AZS: baricytynib (umiarkowana i ciężka postać AZS), tofacitinib, tezepelumab (mAb). <p>Podsumowując w leczeniu utrzymującego się świądu stosowane są: cyklosporyna, dupilumab, nemozumab, gabapentynoidy, antydepresanty, anty kinazy Janusa, anty-PDE4 (inhibitor fosfodiesterazy 4), κ-opioidy, anty-NK1 (anty receptory neurokininowe 1), a w leczeniu utrzymującego się bólu: powszechne leki przeciwbólowe, gabapentynoidy, antydepresanty, anty-JAK, anty-PDE4, μ-opioidy. Do opisu wytycznych wykorzystano APD ze Zlecenia nr 24/2022 dostępne na stronie AOTMIT.</p>
EuroGuiDerm 2022 (europejskie)	<p>Kolejne kroki leczenia dorosłych z AZS (dodawanie do terapii z poprzednich kroków kolejnych terapii, jeśli właściwe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia bazowa (silne rekomendacje): emolienty (codziennie, w wystarczającej ilości i z dostosowaniem częstości do stopnia suchości skóry), unikanie alergenów (jak tylko jest to możliwe, u uczulonych pacjentów), programy edukacyjne; - postać łagodna (silne rekomendacje za wyjątkiem mokrych opatrunków): TCS (tj. miejscowe kortykosteroidy; w przypadku zaostrzeń), TCI (tj. miejscowe inhibitory kalcyneuryny; reaktywnie), mokre opatrunki (w przypadku zaostrzeń); - postać umiarkowana (silne rekomendacje): TCS (proaktywnie), TCI (proaktywnie), NB-UVB (wąskopasmowy ultrafiolet B) i UVA1 (ultrafiolet A1) w średniej dawce, poradnictwo psychosomatyczne; - postać ciężka (silne rekomendacje za wyjątkiem AZA, MTX i GKS): <ul style="list-style-type: none"> ---konwencjonalne terapie systemowe: cyklosporyna (wskazana ≥16 r.ż.), metotreksat (<i>off-label</i>), azatiopryna (<i>off-label</i>), --- leki biologiczne: dupilumab (wskazany ≥6 r.ż.), tralokinumab (zarejestrowany ≥12 r.ż.), ---inhibitory JAK: baricytynib (wskazany u dorosłych), upadacitinib (wskazany ≥12 r.ż.), abrocycynib (wskazany u dorosłych), ---jedynie jako terapia ratunkowa: ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy (wskazane u dorosłych i dzieci). <p>Ponadto niezależnie od nasilenia dodać leki antyseptyczne/ antybiotyki/ antywirusowe/ przeciwgrzybiczne w przypadku zakażeń; rozważyć <i>compliance</i> i</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>diagnozę, jeśli terapia daje niewystarczający efekt.</p> <p>Porównanie między terapiami na podstawie dowodów z metaanalizy sieciowej Drucker 2020 (oznaczone*) wraz z aktualizacją online:</p> <p>[Kolejne kroki leczenia <u>dzieci i młodzieży</u> z AZS są takie same jak u dorosłych z wyjątkiem słabej rekomendacji dla fototerapii (NB-UVB i średnie dawki UVA1) oraz leczenia ciężkiej postaci choroby, w której silnie zalecane są cyklosporyna (zarejestrowana ≥ 16 r.ż.), dupilumab (zarejestrowany ≥ 6 r.ż.), tralokinumab (zarejestrowany ≥ 12 r.ż.), upadacitinib (zarejestrowany ≥ 12 r.ż.) i abrocycynib (poza wskazaniem < 18 r.ż. w EU, dopuszczony ≥ 12 r.ż. jedynie w UK) a słabo rekomendowane są azatiopryna (<i>off-label</i>) i metotreskat (<i>off-label</i>).]</p>
<p>EAACI 2020 (Europejskie dla dupilumabu)*</p>	<p>Wtyczne dotyczą stosowania dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i dorosłych</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dupilumabem u dorosłych i populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry</u></p> <p>1. Dupilumab jest zalecany u osób dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego niewystarczająco kontrolowanym za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedla SCORAD, EASI, IGA (silna rekomendacja), • ograniczenia leków ratunkowych (tj. „na żądanie”) i leczenia podstawowego (ang. <i>background therapy</i>; obejmuje leczenie ogólnoustrojowe i miejscowe) (silna rekomendacja), • poprawy jakości życia (silna rekomendacja). <p>2. Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane (rekomendacja warunkowa).</p> <p>Ocena odpowiedzi powinna zostać wykonana po 16 tyg. leczenia (rekomendacja warunkowa wg opinii eksperta).</p> <p>Ocena odpowiedzi powinna zostać wykonana po 16 tyg. leczenia (rekomendacja warunkowa wg opinii eksperta).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dupilumabem w populacji pediatrycznej w wieku 6-11 lat z niekontrolowanym atopowym zapaleniem skóry</u></p> <p>1. Dupilumab jest zalecany u dzieci w wieku 6-11 lat z atopowym zapaleniem skóry (ciężka postać choroby niewystarczająco kontrolowana za pomocą miejscowych terapii na receptę lub gdy te terapie nie są wskazane) w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia aktywności choroby, co odzwierciedlają EASI i IGA (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta), • poprawy jakości życia (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta). <p>2. Dupilumab wykazał dobry profil bezpieczeństwa, jednak działania niepożądane związane z lekiem powinny być okresowo monitorowane (rekomendacja warunkowa wg opinii eksperta).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące dupilumabu u dorosłych i pacjentów w wieku 12-17 lat z AZS związanym z innymi chorobami alergicznymi T2 lub innymi chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab może być szczególnie korzystny u osób dorosłych i w wieku 12-17 lat z AZS związanym z innymi chorobami T2 (astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowe zapalenie przełyku) (rekomendacja warunkowa zgodnie z opinią eksperta).
<p>ETFAD/EADV 2020 (Wollenberg 2020) (Europejskie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ AZS jest chorobą przewlekłą, należy zaplanować leczenie długoterminowe i przywiązać szczególną uwagę do długoterminowych aspektów bezpieczeństwa. • Eksperti zalecają regularne kąpanie się lub branie prysznica w ciepłej, ale nie gorącej wodzie około 2-7 razy w tygodniu z użyciem bardzo łagodnych środków powierzchniowo czynnych i środków myjących na bazie emolientów. • Stosowanie wysokiej jakości emolientów może być opłacalne, ponieważ zapobiegają rozwojowi zaostrzeń choroby i konieczności stosowania przeciwzapalnych TCS i TCI. Jeśli jednak dojdzie do ostrego zapalenia, lepiej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>jest zastosować miejscowe środki przeciwzapalne, zamiast emolienty. ETFAD zaleca codzienne stosowanie obfitych ilości emolientów, co najmniej 30 g/dzień lub 1 kg/miesiąc w przypadku osoby dorosłej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksperti zalecają badanie alergiczne u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w celu wykrycia uczulenia kontaktowego na składniki emolientów i miejscowych środków przeciwzapalnych, w zależności od indywidualnego wywiadu. • Skuteczna terapia miejscowa zależy od trzech podstawowych zasad: wystarczającej mocy, dostatecznej dawki i prawidłowego stosowania. Miejscowe leczenie powinno być stosowane na nawilżoną skórę, jeśli to możliwe, zwłaszcza w przypadku stosowania maści. Jeśli w to samo miejsce trzeba nałożyć emolienty i miejscowe preparaty przeciwzapalne, najpierw należy nałożyć krem, a dopiero 15 minut później maść. ETFAD zaleca stosowanie opatrunków na mokro u pacjentów z zaostrzeniem AZS w lub z sączącymi i erozyjnymi zmianami. • Miejscowe kortykosteroidy (TCS) stanowią pierwszą opcję leczenia przeciwzapalnego w AZS. Dostępne są różne moce TCS (łagodne, umiarkowane, silne lub bardzo silne) i różne preparaty (kremy, maści, płyny lub pianki). Wybór TCS zależy od wieku pacjenta, ciężkości choroby i lokalizacji zmian chorobowych. Na ogół nie zaleca się stosowania bardzo silnych TCS (grupa IV) w leczeniu AZS, zwłaszcza u dzieci. ETFAD zaleca stosowanie TCS zgodnie ze standardowymi wytycznymi w połączeniu z wieloma innymi metodami leczenia, w tym edukacją pacjenta. • TCI wykazują całkiem dobre działanie przeciwzapalne i bardzo dobre działanie przeciwświądowe, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych związanych z TCS, takich jak atrofia skóry. TCI są szczególnie przydatne w obszarach skóry wrażliwej i okluzyjnej oraz u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia. Dwa TCI, maść z takrolimusem i krem pimekrolimus, są zarejestrowane do miejscowego leczenia AZS. Oba TCI są bezpiecznie w użyciu i licencjonowane dla dzieci w wieku 2 lat i starszych oraz dla dorosłych. ETFAD zaleca stosowanie TCI w pierwszej linii w delikatnych okolicach ciała, preferując pimekrolimus w łagodnej postaci AZS oraz takrolimus w umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS oraz do długotrwałego leczenia miejscowego. Zalecane jest również stosowanie poza wskazaniami poniżej 2 lat. • Tradycyjnie, miejscową terapię przeciwzapalną stosowano tylko na uszkodzoną skórę i przerywano ją lub zmniejszano po usunięciu widocznych zmian. Uzupełnieniem tego reaktywnego podejścia jest koncepcja proaktywnego leczenia, która definiowana jest jako długotrwała, niskodawkowa kuracja przeciwzapalna na wcześniej dotknięte obszary skóry, w połączeniu z zastosowaniem emolientów na całym ciele. Proaktywna terapia wydłuża czas do nawrotu. Proaktywne, zwykle dwa razy w tygodniu, miejscowe leczenie wcześniej dotkniętych obszarów rozpoczyna się dopiero po skutecznym wyleczeniu wszystkich widocznych zmian, oprócz codziennej trwającej terapii emolientami zarówno dla skóry wcześniej dotkniętej, jak i zdrowej. ETFAD zaleca wprowadzenie proaktywnej terapii za pomocą TCI lub TCS u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej AZS. • Fototerapia jest opcją leczenia miejscowego w celu poprawy zmian skórnych, świądu i bezsenności u pacjentów z AZS, z okresami remisji do 6 miesięcy i bez udokumentowanych poważnych krótkoterminowych skutków ubocznych. Fototerapię stosuje się zwłaszcza w leczeniu przewlekłej fazy choroby u dorosłych. Fototerapia jest zwykle częścią kompleksowego planu leczenia, tj. leczenia drugiego stopnia. Zabiegi UV nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych zmian, w szczególności sączących, ponieważ często prowadzi to do gorszego wyniku. Zamiast tego pacjenci z ostrym zapaleniem skóry powinni być leczeni standardowym schematem przez kilka dni przed rozpoczęciem leczenia UV. Ze względu na wyzwania praktyczne, obawy teoretyczne i ograniczone dane dotyczące stosowania fototerapii u dzieci z AZS, fototerapia zwykle nie jest rozważana u dzieci przed okresem dojrzewania, chociaż nie jest przeciwwskazana. ETFAD zaleca jednoczesne stosowanie nb-UVB lub UVA w średniej dawce w połączeniu z TCS lub wybraną terapią systemową w leczeniu AZS.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • ETFAD nie zaleca immunoterapii alergenowej (AIT) jako ogólnej opcji leczenia AZS. AIT można jednak rozważyć u wybranych pacjentów z uczuleniem na pyłki kurzu domowego, brzozy lub traw, z ciężką postacią AZS i zaostrzeniem klinicznym w wywiadzie po ekspozycji na alergen wywołujący lub z dodatnim wynikiem testu atopowego. • ETFAD nie zaleca ogólnego stosowania leków antyhistaminowych I lub II generacji w leczeniu świądu w AZS. Leki te można wypróbować w leczeniu świądu u chorych na AZS, jeśli standardowe leczenie TCS, TCI i emolientami nie jest wystarczające. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków antyhistaminowych w okresie dzieciństwa. • Leczenie systemowe jest konieczne, jeśli AZS nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą odpowiednich miejscowych terapii i fototerapii. Do niedawna dość szeroko działające leki immunosupresyjne, takie jak ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS), cyklosporyna A (CsA), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) i metotreksat (MTX), były jedynymi systemowymi opcjami leczenia trudnego do leczenia AZS. ETFAD zaleca rozpoczęcie terapii CsA, MTX, MMF lub AZA tylko wtedy, gdy nie można zastosować leczenia miejscowego. Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie z tymi substancjami, a przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę wszystkie istotne czynniki związane z pacjentem i lekiem, w tym choroby współistniejące pacjenta, spodziewaną skuteczność czy planowany czas trwania leczenia. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (SCS) wykazują szybką skuteczność, ale ich stosunek ryzyka do korzyści jest w dużej mierze niekorzystny. Z powodu wielu długoterminowych skutków ubocznych, SCS należy stosować tylko przez 1-2 tygodnie w przypadku ciężkich, ostrych zaostrzeń. CsA jest często stosowana i bardzo skuteczna w AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. CsA ma wąski indeks terapeutyczny i wymaga ścisłego monitorowania ciśnienia krwi i objawów niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. CsA jest zatwierdzona do leczenia systemowego AZS u dorosłych w większości krajów europejskich, ale może być stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym u dzieci lub kobiet w ciąży. CsA jest zwykle uważana za opcję pierwszego rzutu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego. MTX, podobnie jak AZA, wykazuje dobrą długoterminową skuteczność. Zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i, w rzadkich przypadkach, mielotoksyczność mogą ograniczać stosowanie MTX. Po każdym cyklu MTX należy zastosować substytucję kwasu foliowego. MTX jest hepatotoksyczny i teratogeny, a kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas terapii stosować skuteczną antykoncepcję. Choć większość badań klinicznych jest krótkotrwała, istnieją dowody na to, że AZA jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu AZS przez okres do 5 lat. Jednak czas leczenia tym lekiem jest ograniczony ze względu na skutki uboczne. AZA zwiększa ryzyko nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka u pacjentów z zapalną chorobą jelit. AZA można stosować u dzieci. U kobiet w ciąży AZA należy stosować tylko w ściśle określonych przypadkach. MMF można stosować u dzieci. Łagodne żołądkowo-jelitowe skutki uboczne i nieprawidłowości hematologiczne są często obserwowane podczas leczenia MMF, ale ogólny profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny, co czyni go nie zarejestrowaną, ale klinicznie użyteczną alternatywą leczenia dla pacjentów z ciężką postacią AZS. MMF i jest teratogenne, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii. • Dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym, który został zatwierdzony jako lek pierwszego rzutu w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w USA i Europie. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-4Ra, które blokuje sygnalizację zarówno IL-4, jak i IL-13. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających do 52 tygodni leczenie dupilumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS poprawiło wiele wskaźników przedmiotowych i podmiotowych objawów AZS, a także jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Dane z rejestrów i rzeczywistych serii przypadków wykazały porównywalne wskaźniki odpowiedzi. Dupilumab należy łączyć z codziennymi emolientami i może w razie potrzeby można łączyć z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi. Przyjmowanie konwencjonalnych układowych leków immunosupresyjnych

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>może być kontynuowane w pierwszych tygodniach leczenia dupilumabem, aż do osiągnięcia pełnego poprawy wyników klinicznych. ETFAD zaleca stosowanie dupilumabu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiele innych leków biologicznych, które oddziałują z różnymi cytokinami i szlakami sygnałowymi, jest obecnie testowanych w badaniach fazy 2 i 3, np. tralokinumab (anty-IL-13), fezakinumab (anty-IL-22), etokimab (anty-IL-33), nemolizumab (anty-IL-31Ra) i tezepelumab (anty-TSLP) i mogą stać się dostępne w następnych latach.
<p>EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 (Wollenberg 2018a, Wollenberg 2018b) (Europejskie)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w AZS</p> <ul style="list-style-type: none"> Emolienty powinny być stosowane odpowiednio często, w minimalnej ilości 250 g na tydzień dla dorosłych (3b, C). Należy również stosować oleje do kąpieli i substytuty mydła. Emolienty o wyższej zawartości lipidów są preferowane w okresie zimowym (3b, C). Regularne stosowanie emolientu ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzania steroidów w łagodnym i umiarkowanym AZS. W pierwszej kolejności wymagane jest zmniejszenie remisji z miejscowymi kortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (2a, B). Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim AZS powinni przestrzegać diety terapeutycznej eliminującej te pokarmy, które wywołały reakcje po kontrolowanych doustnych testach prowokacyjnych. (2b, B) <p>Leczenie miejscowe</p> <p>Miejscowe kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Miejscowe kortykosteroidy są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS, szczególnie w ostrej fazie. (-, D) W AZS zaleca się miejscowe kortykosteroidy o zwiększonym stosunku korzyści do ryzyka. (-, D) Rozcieńczone miejscowe kortykosteroidy można stosować pod wilgotnymi okładami przez krótki okres w ostrych przebiegach AZS, aby zwiększyć ich skuteczność. (1b, A) Terapia proaktywna, np. stosowanie dwa razy w tygodniu w długoterminowej obserwacji może pomóc w zmniejszeniu nawrotów. (1b, A) Aktywna terapia za pomocą TCS może być bezpiecznie stosowana przez co najmniej 20 tygodni, co stanowi najdłuższy czas trwania badania. (1b, A) Obawy pacjentów przed skutkami ubocznymi kortykosteroidów (kortykofobia) należy rozpoznać i odpowiednio uwzględnić, aby poprawić przestrzeganie zaleceń i uniknąć nieleczenia. (4C) <p>Inhibitory kalcyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI) są ważnymi lekami przeciwzapalnymi do stosowania w AZS. (-, D) Należy rozważyć wstępne leczenie miejscowymi kortykosteroidami przed przejściem na TCI. (-, D) TCI są szczególnie wskazane na wrażliwych obszarach skóry. (1b, A) Aktywna terapia maścią takrolimusu podawaną dwa razy w tygodniu może zmniejszyć nawroty. (1b, A) Skuteczna ochrona przed słońcem powinna być zalecana pacjentom leczonym TCI. (-, D) <p>Fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie dawki UVA1 i wąskopasmowe UVB są zalecane w leczeniu AZS u dorosłych pacjentów. (1b, A) W przypadku leczenia AZS preferowane jest wąskopasmowe promieniowanie UVB w stosunku do szerokopasmowego promieniowania UVB. (1a, A) Na początku fototerapii należy rozważyć jednoczesne stosowanie miejscowych steroidów i emolientów, aby zapobiec zaostrzeniu. (C)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia PUVA nie jest terapią pierwszego wyboru ze względów bezpieczeństwa. (1b, A) • Nowe urządzenia, takie jak laser ekscymerowy 308 nm, nie są zalecane do leczenia pacjentów z AZS (-,D) <p>Leczenie przeciwświądowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów w celu kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS. (1a, A) • Zaleca się miejscowe inhibitory kalcyneuryny w celu kontrolowania świądu w AZS do czasu usunięcia wyprysku. (1a, A) • Miejscowy polidokanol może być stosowany w celu zmniejszenia świądu u pacjentów z AZS (-,D) • Rutynowe kliniczne stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych, w tym doksepiny, miejscowych agonistów receptora kannabinoidowego, antagonistów receptora opioidowego o działaniu ogólnym lub miejscowych środków znieczulających nie może być zalecane jako uzupełniająca terapia przeciwświądowa w AZS. (4, C) • Istnieją dowody, że terapia UV może być stosowana w AZS do łagodzenia świądu. Wąskopasmowe UVB i UVA1 wydają się najbardziej preferowanymi metodami leczenia. (2a, B) • Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie TCS i emolientami nie jest wystarczające. (1b, A) <p>Leczenie przeciwbakteryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótki przebieg ogólnoustrojowych antybiotyków, takich jak cefalosporyna, można rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i>. (2b, B) • Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia odporności i uczuleń. (2, D) • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym kąpielami antyseptycznymi, np. rozcieńczonym podchlorynem sodu - należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej. (4, C) • Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym podchlorynem sodu 0,005% kąpielą - można rozważyć u pacjentów z przewlekłym przebiegiem AZS opornym na leczenie. (2b, B) • Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych pacjentów z AZS. (2b, B) <p>Leczenie systemowe</p> <p>Doustne glikokortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie glikokortykosteroidami doustnymi może być opcją leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS. (-, D) • Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. U dzieci należy postępować z większą ostrożnością niż u dorosłych. (-, D) <p>Cyklosporyna A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporynę można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego. Należy uważnie monitorować potencjalne poważne skutki uboczne. (1a, A) • Cyklosporynę można stosować (pozarejestacyjnie) u dzieci i młodzieży wykazujących oporność lub ciężką postać choroby. Wskazane jest szczegółowe monitorowanie pacjenta, zwłaszcza stanu nerek. (2b, B) • Czas trwania terapii cyklosporyną zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe terapie

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>mogą być przydatne w AZS. (-,D)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częste działania niepożądane cyklosporyny (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długotrwałemu leczeniu AZS cyklosporyną. Dlatego zazwyczaj zaleca się odstęp 3-6 miesięcy. (-,D) • Zmniejszenie dawki należy rozważyć zgodnie ze skutecznością kliniczną. W wybranych przypadkach wskazane może być długotrwałe leczenie zalecające najniższą klinicznie użyteczną dawkę. (-,D) • Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-,D) <p>Azatiopryna (AZA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZA może być stosowana (pozarejestryjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (1b, A) • AZA może być również stosowana (pozarejestryjnie) u dzieci. (4, C) • AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-,D) <p>Mykofenolan mofetylu (MMF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C) • MMF może być stosowany w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży. (4, C) • Ponieważ MMF jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii. (3a, B) <p>Metotreksat (MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX może być stosowany (pozarejestryjnie) do leczenia AZS zarówno dorosłych, jak i dzieci. (4, C) • Ponieważ MTX jest teratogeny, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii. (3a, B) <p>Leczenie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest zalecany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne leczenie ogólnoustrojowe nie jest zalecane (1, A) • Dupilumab powinien być łączony z emolientami i może być łączony z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi w razie potrzeby. (2,B) • Nie można zalecić leczenia AZS tradycyjnymi lekami biologicznymi (rytuksymab, omalizumab lub ustekinumab) (4, C) • Leczenie mepolizumabem można wypróbować w wybranych przypadkach bez odpowiedzi na standardowe leczenie. (-,D) <p>Inne terapie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alitretynoinę można stosować w przypadku atopowego wyprysku dłoni u dorosłych pacjentów w wieku rozrodczym, które nie reagują na miejscową terapię steroidami. (1b, A) • Apremilast może być stosowany w wybranych przypadkach AZS bez odpowiedzi na standardową terapię. (-,D) • Immunoadsorbpcję można rozważyć u pacjentów z ciężkim AZS i wysokim poziomem IgE w surowicy, jeśli technologia jest dostępna. (4, C) <p>Poziom dowodów naukowych: 1a - Meta analiza randomizowanych badań klinicznych. 1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne. 2a - Przegląd systematyczny badań kohortowych. 2b - Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości. 3a - Przegląd systematyczny badań kontrolnych. 3b - Pojedyncze badanie kontrolne. 4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p>Zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie stopnia wiarygodności dowodów. Stopecien rekomendacji: A - 1a, 1b;</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	B - 2a, 2b, 3a, 3b; C - 4; D - opinia ekspertów.
Konsensus ekspertów - Europa Płn (Holandia, Belgia, Dania, Norwegia, Finlandia, Szwecja) (Graaf 2022) <u>[dedykowane populacji pediatrycznej]</u>	<p>Terapia systemowa jest zalecana u dzieci w wieku ≥ 2 lat z wyraźnym klinicznym rozpoznaniem ciężkiej postaci AZS i niekontrolowanej przewlekłej choroby po zoptymalizowaniu leczenia niesystemowego. Terapia systemowa powinna zapewnić długoterminową kontrolę choroby i ograniczyć krótkoterminowe interwencje.</p> <p>Zalecane są cyklosporyna A do krótkotrwałego stosowania (w każdym wieku) oraz dupilumab lub metotreksat do stosowania długoterminowego (w wieku ≥ 6 lat; w przypadku dupilumabu uważa, że jego stosowanie powinno być rozszerzone i do młodszych chorych, ale na razie brak jest rekomendacji na ten temat). Nie osiągnięto konsensusu co do najlepszych długoterminowych leków ogólnoustrojowych dla dzieci w wieku 2-6 lat. Należy unikać glikokortykosteroidów doustnych we wszystkich grupach wiekowych: Preferowane jest leczenie ukierunkowane. Również azatiopryny należy unikać u dzieci w każdym wieku - w leczeniu krótko- lub długoterminowym - ze względu na jej niekorzystny profil bezpieczeństwa.</p>
NICE 2022 NICE 2023 [dedykowany dzieciom <12 r.ż.] NICE 2021b NICE 2018 NICE Pathways (Wielka Brytania)	<p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS przedstawiono następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe takrolimus i pimekrolimus nie są zalecane w leczeniu łagodnego wyprysku atopowego lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku atopowego zapalenia skóry o dowolnym nasileniu. • Miejscowy takrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Pimekrolimus jest zalecany, zgodnie z jego wskazaniem, jako opcja drugiego rzutu leczenia umiarkowanego atopowego zapalenia skóry na twarzy i szyi u dzieci w wieku od 2 do 16 lat, którzy nie byli kontrolowani przez miejscowe kortykosteroidy, gdzie istnieje poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalne atrofie skóry. • Zaleca się, aby leczenie takrolimusem lub pimekrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (w tym lekarze ogólni) doświadczeni w leczeniu AZS, dopiero po dokładnej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z wszystkimi odpowiednimi opcjami leczenia drugiego rzutu. • Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, jeśli pacjent nie odpowiadał na co najmniej 1 inną terapię ogólnoustrojową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Należy przerwać stosowanie dupilumabu po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia. • Baricytynib jest zalecany jako opcja leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, tylko wtedy, gdy: choroba nie zareagowała na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu lub są one nieodpowiednie. Należy przerwać stosowanie baricytynibu po 8 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia. • Abrocitynib i upadacitinib oraz tralokinumab są zalecane jako opcje leczenia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które jest

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>odpowiednie do leczenia ogólnoustrojowego u dorosłych (a abrocitynib i upadacitynib również u młodzieży w wieku 12 lat i starszych), tylko wtedy, gdy choroba nie zareagowała na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny lub są one nieodpowiednie. Należy przerwać stosowanie tych leków po 16 tygodniach, jeśli pacjent nie odpowiedział na to leczenie. Odpowiednią odpowiedzią jest: co najmniej 50% obniżenie wskaźnika EASI (EASI 50) od momentu rozpoczęcia leczenia i co najmniej 4-punktowe zmniejszenie punktacji DLQI od momentu rozpoczęcia leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alitretynoina jest zalecana, w ramach jej zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, u których nie wystąpiła odpowiedź na silne miejscowe kortykosteroidy, u pacjentów z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i wynikiem DLQI równym 15 lub więcej. Leczenie alitretynołą należy przerwać: gdy tylko uzyskano odpowiednią reakcję (ręce wolne lub prawie czyste) lub jeśli wyprysk pozostaje ciężki (zgodnie z definicją PGA) po 12 tygodniach lub jeśli dostateczna odpowiedź (ręce czyste lub prawie czyste) nie zostanie osiągnięta w ciągu 24 tygodni. Leczenie alitretynołą powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie dermatolodzy lub lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej przewlekłej egzemy dłoni i stosowaniu ogólnoustrojowych retinoidów. <p>W wytycznych dedykowanych dzieciom również zaleca się stopniowe podejście do leczenia. Emolienty powinny stanowić podstawę leczenia AZS i powinny być stosowane zawsze, nawet gdy skóra jest chwilowo bez zmian. Postępowanie można następnie przyspieszyć lub zmniejszyć, w zależności od nasilenia objawów, dodając inne metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lagodna postać choroby: emolienty, miejscowe kortykosteroidy o niskiej sile działania; Umiarkowana postać choroby: emolienty, miejscowe kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, bandaże; Ciężka postać choroby: emolienty, silne miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, bandaże, fototerapia, terapia systemowa. Doustne leki przeciwhistaminowe nie powinny być rutynowo stosowane w leczeniu AZS u dzieci. Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć fototerapię lub leczenie ogólnoustrojowe w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci, gdy inne metody leczenia zawiodły lub są nieodpowiednie i gdy występuje znaczny negatywny wpływ na jakość życia. Leczenie powinno być podejmowane wyłącznie pod specjalistycznym nadzorem dermatologicznym przez personel mający doświadczenie w pracy z dziećmi. Fototerapię lub leczenie systemowe należy rozpoczynać u dzieci z AZS dopiero po ocenie i udokumentowaniu ciężkości AZS i jakości życia.
<p>SIDeMaST / AAIITO / ADOI / SIDAPA / SIAAIC (Costanzo 2022) (Włochy) [dedykowane leczeniu długofalowemu u dorosłych]</p>	<p>Postępowanie długofalowe i podejście ukierunkowane na leczenie</p> <p>Optymalne postępowanie u pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS powinno obejmować długotrwałe leczenie oraz leczenie wszelkich zaostrzeń i powikłań.</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS, u których leczenie miejscowe i/lub fototerapia jest niewystarczające, zaleca się leczenie systemowe lekami immunosupresyjnymi lub dupilumabem.</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS, w oparciu o dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, dupilumab jest preferowany w leczeniu długofalowym i/lub w przypadku współistniejących chorób atopowych.</p>
<p>SIDeMaST / ADOI / AAIITO / SIAAIC / SIAIP / SIDAPA / SIDerP (Calzavara-Pinton 2021) (Włochy) [dedykowane młodzieży]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wybór terapeutyczny należy zawsze omówić z pacjentem i jego opiekunami. Emolienty należy stosować w odpowiednich ilościach, aby przeciwdziałać uszkodzeniu bariery skórnej. Ciągłe stosowanie środków nawilżających ma krótko- i długoterminowy efekt „oszczędzający steroidy”. Środki czyszczące, z antyseptykami lub bez, powinny być wolne od drażniących alergenów lub posiadać ich niską zawartość (perfumy, izotiazolinony, parabeny) i powinny mieć postać roztworów wodnych, syropu i olejków do kąpieli. Miejscowe kortykosteroidy (TCS) są podstawą leczenia AZS, zwłaszcza ostrych i

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>zlokalizowanych postaci. Pacjenci pediatryczni są bardziej narażeni na brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza gdy stają się autonomiczni w prowadzeniu terapii. Długotrwałe stosowanie TCS o dużej mocy musi być dokładnie ocenione i monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, rozstępy poprzeczne i bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry. Z drugiej strony należy zwalczać narastające zjawisko kortykofobii poprzez edukację pacjentów i opiekunów w zakresie prawidłowego stosowania TCS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowa i ogólnoustrojowa terapia lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczna w niektórych postaciach choroby, w których czynnikiem powodującym chorobę są grzyby, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności terapii TCS i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (TCI). • Stosowanie TCI, które najlepiej rozpocząć po przejściu z TCS stosowanego w ostrej fazie, należy wziąć pod uwagę w przypadku wrażliwych obszarów skóry (twarz, szyja, fałdy i okolice narządów płciowych). U młodzieży można stosować pimekrolimus 1% lub takrolimus 0,03%; ten ostatni, w stężeniu 0,1%, może być stosowany tylko u osób w wieku ≥ 16 lat. TCI można stosować jako terapię reaktywną lub proaktywną nawet w perspektywie długoterminowej, biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa. Terapia profilaktyczna z zastosowaniem TCI (2 razy w tygodniu) może być przydatna w zwalczaniu nawrotów. • Fototerapia wąskopasmowym UVB lub UVA1 może być stosowana u młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS; jednakże należy unikać długotrwałego leczenia (> 4 miesiące na cykl) ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko rakotwórczości skóry, chociaż obecnie nie jest to poparte dowodami z literatury. Należy zawsze unikać terapii PUVA u nastolatków. • U pacjentów w wieku młodzieńczym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą TCS / TCI, wskazana jest fototerapia w zalecanych granicach czasu lub leczenie systemowe. • Ogólnoustrojowe kortykosteroidy można rozważyć w przypadku krótkotrwałego stosowania oraz w wybranych przypadkach ciężkich zaostrzeń. Nie należy ich stosować w dłuższej perspektywie ze względu na ich skutki uboczne. • Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS w wieku <16 lat. Ponadto, ze względu na potencjalne skutki uboczne, leczenie cyklosporyną wymaga starannego monitorowania kliniczno-laboratoryjnego. • Metotreksat (MTX), azatiopryna i mykofenolan mofetylu (MMF) nie są obecnie zatwierdzone do leczenia AZS. • Dupilumab został zarejestrowany dla młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej AZS, kwalifikującej się do leczenia systemowego. Na podstawie doświadczeń zdobytych u dorosłych pacjentów oraz biorąc pod uwagę jego udowodnioną skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, dupilumab można obecnie rozważać u młodzieży jako lek systemowy pierwszego wyboru.
<p>Damiani 2020 (Włochy)**</p>	<p>Przygotowane na podstawie europejskich wytycznych opartych na konsensusie w leczeniu wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry)</p> <p>U dzieci i dorosłych w ciężkim AZS (EASI 23-72, SCORAD>50) zalecane są: hospitalizacja i immunosupresyjne leki ogólnoustrojowe, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A - leczenie CsA można rozważyć w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych w ciągłym schemacie przez okres do 2 lat (A, 1a). U dzieci i młodzieży stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. <i>off label</i>) - może być stosowana w ciężkim AZS pod warunkiem uważnego monitorowania ciśnienia krwi i czynności nerek (B, 2b). U dorosłych skuteczne może być zarówno krótko-, jak i długoterminowe leczenie (D, -). Po 2 latach stosowania CsA lekarze powinni przejść na inną terapię systemową. Można rozważyć dalszy cykl CsA, nie należy go rozpoczynać 3-6 miesięcy od zakończenia pierwszego cyklu (D, -). Schematy przerywane mogą stanowić opcję zmniejszenia długoterminowej dawki skumulowanej (D, -). Nie zaleca się terapii skojarzonej z UV ze względu na właściwość fotosensybilizacji (D, -). Brak jest dowodów, ale CsA należy wstrzymać 2 tygodnie przed i rozpocząć ponownie 4-6 tygodni po szczepieniu (D, -). • metotreksat - terapia off-label w AZS zarówno u dzieci, jak i dorosłych (C, 4), ze względu na teratogenne właściwości leku podczas leczenia i 6 miesięcy po

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>odstawieniu, zarówno kobiety, jak i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję (B, 3a).</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna - może być stosowana off-label zarówno u dorosłych (A, 1b), jak i dzieci (C, 4) w przypadku braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi, a nawet gdy inne terapie systemowe są przeciwwskazane. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów heterozygotycznych z 5-metylotransferazą tiopuryny (TPMT). Przed rozpoczęciem AZA konieczne jest badanie przesiewowe TPMT ze względu na ryzyko toksyczności szpiku kostnego (A, 1b). Ciąża jest względnym przeciwwskazaniem (D, -). Odradza się łączenie z UV (D, -). • mykofenolan mofetylu - jest zalecany w przypadku leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (również u dzieci i młodzieży); jego zastosowanie należy rozważyć po niepowodzeniu terapii Cyc-A lub gdy ta ostatnia jest przeciwwskazana. Ze względu na teratogenne właściwości leku, gdy stosuje się MMF należy stosować skuteczną antykoncepcję zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (B, 3a). <p>U dorosłych poza powyższymi również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótki kurs doustnych GKS (do 1 tyg) • dupilumab - jest zalecany jako lek modyfikujący przebieg choroby u dorosłych pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy terapia miejscowa nie jest wystarczająco skuteczna i gdy inne terapie ogólnoustrojowe nie są wskazane (A, 1a). Ogólnie zaleca się długotrwałe leczenie podtrzymujące, ponieważ odpowiedź utrzymuje się przez co najmniej 1 rok ciągłego leczenia u większości pacjentów (1b). Codzienne miejscowe emolienty i miejscowe leki przeciwzapalne (TCS, TCI) - w razie potrzeby - można łączyć z leczeniem dupilumabem (B, 2b). • PUVA • alitretynoina <p>Umiarkowane AZS u dzieci i dorosłych (EASI 6-22, SCORAD 25-50): terapia proaktywna miejscowym takrolimusem lub miejscowymi GKS klasy II lub III, mokre opatrunki, terapia UV, poradnictwo psychosomatyczne, klimatoterapia.</p> <p>Łagodne AZS u dzieci i dorosłych (EASI 1-5, SCORAD <25): terapia reaktywna z miejscowymi glikokortykosteroidami klasy II lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus), środki antyseptyczne, w tym srebro lub tekstylia pokryte srebrem.</p> <p>Terapia podstawowa u dzieci i dorosłych: programy edukacyjne, emolienty, olejki do kąpieli, unikanie klinicznie istotnych alergenów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1a - Meta analiza randomizowanych badań klinicznych. 1b - Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne. 2a - Przegląd systematyczny badań kohortowych. 2b - Pojedyncze badania kohortowe oraz randomizowane badania kliniczne niskiej jakości. 3a - Przegląd systematyczny badań kontrolnych. 3b - Pojedyncze badanie kontrolne. 4 - Seria przypadków lub badania kohortowe o ograniczonej jakości.</p> <p>Stożek rekomendacji (zależny od poziomu dowodów): A - 1a, 1b; B - 2a, 2b, 3a, 3b; C - 4; D - opinia ekspertów.</p>
<p>AWMF (Niemcy) (Werfel 2021*)</p>	<p>4-stopniowe podejście (w kolejnych krokach odpowiednie środki terapeutyczne z niższych etapów nasilenia AZS i dodatkowo inne terapie):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sucha skóra - podstawowa terapia miejscowa oraz unikanie lub redukcja czynników wyzwalających; 2) postać łagodna wyprysku - miejscowe glikokortykosteroidy o mniejszej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny**.*.***; 3) postać umiarkowana wyprysku - miejscowe glikokortykosteroidy o większej sile działania i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny**.*.***; 4) Uporczywe, AZS o ciężkim stopniu nasilenia lub takie, które nie można odpowiednio leczyć samą terapią miejscową - systemowe leczenie immunomodulujące (z dupilumabem lub cyklosporyną lub leczeniem <i>off-label</i>, jeśli dotyczy)*. <p>* terapia UV jest często wskazana od poziomu 2 w górę, biorąc pod uwagę</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>ograniczenia wiekowe (niezalecana w dzieciństwie); nie łączyć z cyklosporyną A i miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny; ** terapia pierwszego rzutu: zazwyczaj miejscowe glikokortykosteroidy, w przypadku nietolerancji/nieskuteczności oraz w szczególnych lokalizacjach (takich jak twarz, obszary skóry z wybrzuszeniami, okolice narządów płciowych, skóra głowy u niemowląt) miejscowe inhibitory kalcyneuryny; *** można rozważyć dodatkowe zastosowanie środków przeciwwiędrowych i antyseptycznych.</p> <p>Rekomendacje szczegółowe dla poszczególnych terapii:</p> <p>1) GKS systemowe: Można rozważyć krótkotrwałe leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (przez okres kilku tygodni w dawce $\leq 0,5$ mg/kg masy ciała ekwiwalentu prednizolonu) w celu przerwania ostrego zaostrzenia AZS, szczególnie u dorosłych, ale w wyjątkowych przypadkach również u dzieci i młodzieży w przypadkach o ciężkim stopniu nasilenia. Ze względu na zdarzenia niepożądane nie zaleca się długotrwałego leczenia AZS ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.</p> <p>2) Dupilumab może być zalecany w leczeniu przewlekłej postaci AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u młodzieży w wieku ≥ 12 lat oraz u dorosłych, których nie można odpowiednio leczyć samymi lekami miejscowymi. Dupilumab można również rozważyć w leczeniu dzieci w wieku < 12 lat z oporną na leczenie postacią AZS o ciężkim stopniu nasilenia (off-label; dostępne są dane na temat dawkowania u dzieci ≥ 6 mies.). W przypadku wyraźnego wyprysku zaleca się skojarzenie dupilumabu z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <p>3) Cyklosporynę można rozważyć w krótko- lub średniofalowym leczeniu przewlekłej postaci AZS o ciężkim nasileniu u dorosłych. Należy ocenić indywidualny, oczekiwany stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z możliwymi alternatywami terapeutycznymi. Przed rozpoczęciem leczenia chorego należy zbadać zwłaszcza pod kątem ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Jeśli wystąpiła dobra odpowiedź na leczenie, zaleca się przerwanie leczenia po 4-6 miesiącach. W przypadku ciężkiej postaci AZS można rozważyć leczenie przez okres dłuższy niż sześć miesięcy, jeśli jest dobrze tolerowane. Cyklosporynę można również rozważyć jako opcję leczenia u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie ciężką postacią AZS (stosowanie off-label w wieku < 16 lat). Ze względu na zwiększone ryzyko raka skóry, leczenia AZS cyklosporyną nie należy łączyć z fototerapią. Podczas leczenia cyklosporyną zalecana jest optymalna ochrona przed promieniowaniem UV.</p> <p>4) Leki przeciwzapalne:</p> <p>Azatioprynę (off-label) można rozważyć w leczeniu przewlekłego, ciężkiego AZS, jeśli dupilumab lub cyklosporyna są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Zaleca się ocenę enzymu metylotransferazy tiopuryny (ang. <i>thiopurin methyltransferase</i>, TPMT) przed rozpoczęciem leczenia, aby można było zmniejszyć dawkę w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności szpiku kostnego. Dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej normalnej dawki, jeśli chory otrzymuje jednocześnie leki z inhibitorami oksydazy ksantynowej, takie jak allopuryinol, oksypuryinol lub tiopuryinol. Fototerapia podczas leczenia azatiopryną nie jest zalecana. Podczas kuracji azatiopryną zalecana jest optymalna ochrona przed promieniowaniem UV.</p> <p>Mykofenolan mofetylu można rozważyć w indywidualnych przypadkach (off-label) w leczeniu przewlekłej postaci AZS o ciężkim stopniu nasilenia zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym. Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany u kobiet i mężczyzn starających się o potomstwo.</p> <p>Stosowanie metotreksatu (off-label) można rozważyć w długotrwałym leczeniu przewlekłego AZS o ciężkim stopniu nasilenia jako terapia podtrzymująca.</p> <p>Leczenie egzemy rąk alitretynołą (off-label) w ramach zatwierdzonego wskazania można również rozważyć w przypadku AZS współistniejącego z innymi chorobami. W przypadku atopowej egzemy rąk alitretynołą można rozważyć jako leczenie systemowe.</p> <p>Leki biologiczne niezalecane: Nie zaleca się leczenia AZS omalizumabem. Nie zaleca się stosowania ustekinumabu w leczeniu AZS jako jedyne wskazania. Jeśli występują również dodatkowe rozpoznania, takie jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów lub przewlekła choroba zapalna jelit, można rozważyć leczenie ustekinumabem. Nie zaleca się leczenia AZS rytuksymabem lub tocilizumabem. Nie zaleca się leczenia AZS apremilastem.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus ekspertów (Australia) (ACD 2021)**</p>	<p>Opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwestie dotyczące eskalacji terapii: ważne jest, aby przy podejmowaniu decyzji upewnić się, czy niepowodzenie leczenia miejscowego jest spowodowane ciężkością choroby (brak skuteczności leczenia miejscowego), nieprawidłowym użyciem (dawka / aplikacja), nietolerancją lub brakiem przestrzegania zaleceń przy podejmowaniu decyzji dotyczącej rozpoczynania terapii systemowej • Definicja nietolerancji na leczenie miejscowe: opinia pacjenta dotycząca pogorszenia się zmian chorobowych po 1-2 tygodniach leczenia z nowym leczeniem miejscowym lub jakichkolwiek trudności w zastosowaniu leku (ból, pieczenie lub inne nieprzyjemne uczucie, które może wystąpić wcześniej) • Definicja oporności na leczenie miejscowe: Opinia lekarza dotycząca sytuacji z niezmiennym lub pogorszonym wynikiem klinicznym po co najmniej 4 tygodniach odpowiednio dawkowanego i przeprowadzonego leczenia; przy braku ostrej reakcji niepożądaney • Wybór fototerapii: Należy rozważyć fototerapię (wąskopasmowe ultrafioletowe B [NB-UVB] lub ultrafioletowe A1 [UVA1]) przed zastosowaniem innej terapii ogólnoustrojowej, jeśli jest dostępna i praktyczna. Fototerapia jest zwykle bezpieczna i dobrze tolerowana, ale zdarzenia niepożądane spowodowane wrażliwą skórą u pacjentów z AZS mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń • Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów: Ogólnoustrojowe kortykosteroidy są skuteczne, ale wiążą się z krótko- i długoterminowymi działaniami niepożądanymi; stosowanie powinno być ograniczone do pomostowania, terapii ratunkowej, przewidywania poważnego zdarzenia lub pacjentów z ciężką postacią AZS • Stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwdrobnoustrojowych: Ogólnoustrojowe środki przeciwdrobnoustrojowe powinny być zarezerwowane do krótkotrwałego stosowania wyłącznie u pacjentów z AZS z nadkażeniem, z wyjątkiem pacjentów z hiper-IgE i immunosupresją • Stosowanie innych terapii ogólnoustrojowych: Biorąc pod uwagę dostępne obecnie dane i profile bezpieczeństwa terapii ogólnoustrojowych, które zostały zatwierdzone przez <i>Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)</i> stosowanie dupilumabu zalecane jest w pierwszej linii leczenia systemowego u dorosłych chorych w leczeniu ciężkiego AZS, u których leczenie miejscowe nie zapewnia kontroli choroby. <p>Schemat postępowania w umiarkowanym lub ciężkim AZS (± obniżonej jakości życia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - do rozważenia fototerapia - jeśli niewłaściwa (rozważenie podatności i przestrzegania zaleceń) / niedostępna lub brak poprawy po jej zastosowaniu wprowadzić terapię ogólnoustrojową; - postać umiarkowana: AZA*, CsA, MTX*, MMF*; - postać ciężka: DUP, AZA*, CsA, MTX*, MMF* - w przypadku poprawy kontynuować daną terapię ogólnoustrojową a w przypadku braku poprawy zmienić na inną; <p>* niezarejestrowane w leczeniu AZS.</p>
<p>Konsensus ekspertów (Kanada) (Lansang 2019) [dedykowane populacji pediatrycznej]</p>	<p>Dotyczy leczenia AZS u dzieci.</p> <p>Leczenie miejscowe, w tym kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny i inhibitory fosfodiesterazy 4 (ang. <i>phosphodiesterase 4</i>, PDE4), powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w AZS u dzieci. Wybór leku powinien opierać się na czynnikach związanych z pacjentem, chorobą i leczeniem.</p> <p>TCS i TCI mogą być stosowane zarówno w leczeniu podtrzymującym jak i do leczenia zaostrzeń.</p> <p>Można rozważyć leczenie fototerapią. Preferowanym wyborem jest terapia wąskopasmowa UVB.</p> <p>Terapia ogólnoustrojowa jest uzasadniona u pacjentów pediatrycznych z AZS, u których kontrola choroby jest niewystarczająca na podstawie objawów klinicznych lub wpływu na jakość życia, pomimo odpowiedniego leczenia miejscowego i/lub fototerapii.</p> <p>Terapie ogólnoustrojowe należy dobrać w oparciu o dostępne dowody dotyczące ich stosowania w populacji pediatrycznej. Należy wziąć pod uwagę czynniki związane z pacjentem, chorobą i leczeniem. Dupilumab jest obecnie jedyną terapią systemową zatwierdzoną do długotrwałego stosowania w umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku 12-17 lat.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, pomimo obaw dotyczących bezpieczeństwa i ograniczonych dowodów na długoterminową skuteczność. Obecnie najczęściej stosuje się MTX i CsA.</p>
REKOMENDACJE OPUBLIKOWANE PRZED DATĄ REJESTRACJI DUPILUMABU	
AAD 2014 (USA)	<p>Interwencje niefarmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie środków nawilżających powinno być integralną częścią leczenia chorych z atopowym zapaleniem skóry, gdyż istnieją silne dowody naukowe sugerujące zmniejszenie stopnia ciężkości choroby i zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje farmakologiczne podczas stosowania środków nawilżających. • Kąpiele są zalecane u pacjentów z AZS jako część leczenia i terapii podtrzymującej. Nie istnieją jednak standardy dotyczące częstości i długości kąpieli. • Środki nawilżające powinny być stosowane zaraz po kąpieli w celu poprawy nawilżenia skóry. • Rekomendowane jest stosowanie ograniczonych ilości preparatów myjących nie zawierających mydła (o neutralnym pH, hipoalergicznym, bezzapachowym). • Dodawanie olejków, emolientów i środków zmiękczających skórę do kąpieli nie może być rekomendowane ze względu na niewystarczające dowody naukowe. • Rekomendowane jest stosowanie wilgotnych opatrunków (z miejscowymi kortykosteroidami lub bez) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w celu zmniejszenia ciężkości choroby i utraty wody podczas zaostrzeń. <p>Kortykosteroidy do stosowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. • Przy wyborze konkretnego kortykosteroidu miejscowego należy wziąć pod uwagę szereg czynników takich jak wiek pacjenta, obszar skóry zmieniony chorobowo oraz inne czynniki: stopień suchości skóry, preferencje chorego, koszt leku. • Rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidu 2 razy dziennie. Odnalezione dowody naukowe sugerują jednak, że stosowanie niektórych kortykosteroidów miejscowych 1 raz dziennie może być wystarczające. • Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych kortykosteroidów w leczeniu pod-trzymującym (1-2 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów. • Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w szczególności u dzieci z AZS, u których stosowane są kortykosteroidy. • Rekomendowane jest monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry podczas długoterminowego stosowania steroidów o dużej sile działania. • Nie jest rekomendowane specyficzne monitorowanie chorego z AZS pod kątem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. • Należy rozpoznać obawy pacjenta przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania miejscowych kortykosteroidów w leczeniu AZS w celu poprawy przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem. <p>Inhibitory kalcineuryny stosowane miejscowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcineuryny stosowane miejscowo są rekomendowane i skuteczne w leczeniu doraźnym, przewlekłym i podtrzymującym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, w szczególności w przypadku oporności na leczenie steroidami, zmian chorobowych na obszarach wrażliwych (twarz, odbył,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>narządy płciowe, faldy skórne), wystąpienia atrofii wywołanej steroidami oraz długoterminowego nieprzerwanego stosowania miejscowych steroidów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS. • U pacjentów z AZS <2 roku życia z łagodną do umiarkowanej postacią choroby rekomendowane może być stosowanie maści 0,03% takrolimusu lub kremu 1% pimekrolimusu poza zarejestrowanym wskazaniem. • Pimekrolimus w postaci kremu i takrolimus w postaci maści mogą powodować pieczenie i świąd skóry, w szczególności w przypadku ostrego zapalenia skóry. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami miejscowymi w celu zminimalizowania re-akcji w miejscu podania inhibitorów kalcyneuryny. • Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu podtrzymującym (2-3 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i zmniejszenia za-potrzebowania na miejscowe kortykosteroidy, i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów. • Jednoczesne stosowanie miejscowych kortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny może być rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS. • Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zakażeń wirusowych skóry podczas ciągłego lub przerywanego stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny przez okres do 5 lat, jednakże pacjent powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak danych długoterminowych. • Nie rekomenduje się rutynowego monitorowania stężenia takrolimusu i pimekrolimusu u pacjentów z AZS stosujących te leki. <p>Środki przeciwbakteryjne i antyseptyczne do stosowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS i objawami infekcji bakteryjnej może być rekomendowane stosowanie kąpieli wybielających i mupirocyny podanej donosowo w celu zmniejszenia ciężkości choroby. <p>Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych nie jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS ze względu na ryzyko wchłonięcia i wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry. <p>Fototerapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fototerapia stanowi drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (emolienty, steroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo). • Fototerapia może być stosowana jako leczenie podtrzymujące u chorych z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry. <p>Leki immunomodulujące stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane u pacjentów dorosłych lub u dzieci, u których optymalne leczenie miejscowe i fototerapia nie zapewniły wystarczającej kontroli objawów choroby. • Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane w przypadku, kiedy choroba skóry ma istotny negatywny wpływ na sferę fizyczną, emocjonalną lub społeczną. • Należy stosować minimalną skuteczną dawkę wszystkich leków immunomodulujących powodującą osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie. • Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas. • Cyklosporyna stanowi skuteczną i rekomendowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z AZS opornych na konwencjonalną terapię miejscową. • Azatiopryna jest rekomendowana w systemowej terapii opornego na

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenie AZS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat jest rekomendowany w systemowej terapii opornego na leczenie AZS. Podczas leczenia metotreksatem zalecane jest przyjmowanie kwasu foliowego. • Stosowanie mykofenolanu mofetylu może być rozważone jako terapia alternatywna o niepewnej skuteczności w opornym na leczenie atopowym zapaleniu skóry. • Stosowanie interferonu gamma o niepewnej umiarkowanej skuteczności może być rozważone jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów dorosłych lub dzieci, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazań do stosowania innych terapii systemowych lub fototerapii. • Stosowanie steroidów systemowych powinno być ograniczone do ostrych i ciężkich zaostrzeń choroby, jako terapia krótkoterminowa. <p>Leki przeciwbakteryjne stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie antybiotyków systemowych w leczeniu niezainfekowanego atopowego zapalenia skóry nie jest rekomendowane. • Antybiotyki systemowe stanowią właściwą metodę leczenia i są rekomendowane u chorych z infekcjami bakteryjnymi, w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem AZS (np. stosowanie miejscowych kortykosteroidów). • Systemowe leki przeciwwirusowe powinny być stosowane w leczeniu wyprysku opryszczkowego. <p>Leki przeciwhistaminowe stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie istnieją wystarczające dowody kliniczne uzasadniające rekomendację ogólnego stosowania przeciwhistaminowych leków systemowych w leczeniu AZS. • Krótkoterminowe, przerywane stosowanie leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym może być korzystne w przypadku zaburzeń snu związanych ze swędzeniem. <p>Leki przeciwhistaminowe nie wykazujące działania uspokajającego nie są rekomendowane jako rutynowa terapia AZS w przypadku braku pokrzywki lub innych objawów atopowych, takich jak zapalenie spojówek.</p>
<p>BAD/RCGP 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p>Emolienty stanowią podstawę leczenia AZS i utrzymania remisji. Kolejność, w jakiej powinny być stosowane emolienty i miejscowe kortykosteroidy nie jest znana. Wskazane jest stosowanie emolientu 10-15 minut przed zastosowaniem kortykosteroidu, gdyż może to zwiększyć wchłanianie kortykosteroidu. Regularne stosowanie emolientów może zmniejszyć zapotrzebowanie na kortykosteroidy.</p> <p>Steroidy do stosowania miejscowego o słabej sile działania powinny być stosowane na obszarze twarzy i genitaliów, natomiast steroidy do stosowania miejscowego o umiarkowanej lub dużej sile działania - na każdym innym obszarze ciała. Steroidy są zwykle stosowane przez 3-5 dni w celu uzyskania kontroli objawów oraz przez okres do 2 tygodni w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS. Stosowanie steroidów o dużej sile działania w ramach leczenia podtrzymującego (2 dni w tygodniu), w skojarzeniu ze stosowaniem emolientów, może zmniejszyć częstość występowania zaostrzeń w porównaniu do stosowania samych emolientów.</p> <p>Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus i takrolimus) powinny być stosowane krótkoterminowo u chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu leczenia pierwszej linii. Inhibitory kalcyneuryny są zarejestrowane do stosowania u chorych powyżej 2 roku życia. Są stosowane na obszarach takich jak twarz i okolice zgięć oraz u chorych, którzy wymagają częstego stosowania steroidów o dużej sile działania. Leczenie pod-trzymujące takrolimusem przez 2 kolejne dni w tygodniu może być stosowane.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w nocy w celu łagodzenia swędzenia skóry, jednak nie powinny być stosowane długoterminowo.</p> <p>Wtórna infekcja <i>Staphylococcus aureus</i> występuje powszechnie w AZS i może być leczona flukloksacyną.</p> <p>Fototerapia wąskopasmowym UVB może być pomocna w kontroli objawów AZS i utrzymaniu poprawy, jednak istnieje ryzyko wystąpienia raka skóry.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Doustne leki immunosupresyjne są stosowane w leczeniu ciężkiego AZS w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie. Cyklosporyna stosowana doustnie oraz azatiopryna stanowią skuteczną metodę leczenia systemowego.</p>
AAAAI/ACAAI 2012 (USA)	<p>Leczenie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensywność leczenia AZS jest podyktowana nasileniem choroby, która dotyczy wpływu AZS na jakość życia pacjenta i jego rodziny. (A) • Lekarz powinien ustalić cele leczenia z pacjentem. (D) • Lekarze powinni stosować wielotorowe podejście, obejmujące nawodnienie skóry, miejscowe leki przeciwzapalne, terapię przeciwświądową, środki przeciwbakteryjne i eliminację czynników nasilających. Lekarze powinni ocenić skuteczność podejścia i zmodyfikować plan leczenia, jeśli to konieczne. (A) • Zaleca się stosowanie nawilżaczy jako terapii pierwszego rzutu. (D) • Jeśli AZS nie jest kontrolowana przez same środki nawilżające, wówczas lekarz powinien zalecić leczenie za pomocą stosowanych miejscowo kortykosteroidów. (A) • Kortykosteroidy o niskiej sile działania są zalecane do leczenia podtrzymującego, podczas gdy kortykosteroidy o średniej i wysokiej sile działania powinny być stosowane w leczeniu klinicznego zaostrzenia choroby w krótkim okresie czasu. (A) • Lekarze nie powinni przepisywać silnie fluorowanych kortykosteroidów do stosowania na twarz, powieki, genitalia i obszary międzykręgowość lub u małych dzieci. (D) • Lekarze powinni zalecać stosowanie kortykosteroidów o bardzo dużej sile działania tylko przez bardzo krótkie okresy (1-2 tygodnie). (D) • Lekarze mogą rozważyć zastosowanie takrolimusu w postaci maści, która, jak wykazano, jest skuteczna i bezpieczna zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w wieku powyżej 2 lat w leczeniu AZS, a większość pacjentów doświadcza zmniejszenia świądu w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia. (A) • Po uzyskaniu kontroli nad chorobą, lekarz może rozważyć przepisanie maści takrolimusu dwa razy na dobę, dwa razy w tygodniu na obszary podatne na wypryski, aby zapobiec przyszłym zaostrzeniom. (A) • Lekarze powinni rozważyć miejscowe zastosowanie pimekrolimusu w postaci kremu, który zmniejsza liczbę zaostrzeń, zmniejsza potrzebę stosowania kortykosteroidów, nie powoduje atrofii skóry i kontroluje świąd. (A) • Chociaż preparaty węglowe są szeroko stosowane w leczeniu AZS, nie ma randomizowanych kontrolowanych badań, które wykazały ich skuteczność. (A) • Lekarze nie powinni zalecać preparatów węglowych do skóry z ostrym zaostrzeniem, ponieważ może to spowodować dodatkowe podrażnienie skóry. (D) • Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwhistaminowych do łagodzenia świądu związanego z AZS. (C) • Leczenie AZS miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi na ogół nie jest zalecane ze względu na potencjalne uczulenie skórne. (C) • Pacjenci z AZS mogą korzystać z suplementacji witaminą D, szczególnie jeśli mają udokumentowane niskie stężenie lub niskie spożycie witaminy D. (B) • Lekarze powinni rozważyć dodanie rozcieńczonych kąpieli w wybielaczu dwa razy w tygodniu, aby zmniejszyć nasilenie AZS, szczególnie u pacjentów z nawracającymi infekcjami skóry. (A) <p>Leczenie ciężkiego AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicysta powinien skierować pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu do specjalisty w dziedzinie AZS. (D) • Lekarz powinien zalecić stosowanie opatrunków na mokro w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami do leczenia opornego AZS. (A) Opatrunki

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>na mokro pomagają w odbudowie bariery skórnej, zwiększają skuteczność miejscowych sterydów, gdy są stosowane jednocześnie, i chronią skórę przed ciągłym drapaniem, pozwalając na szybsze gojenie się uszkodzonych zmian. (B)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Środki immunomodulujące, takie jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, IFN-γ i kortosteroidy, przynoszą korzyść pacjentom z ciężkim, opornym na leczenie AZS, chociaż lekarz powinien rozważyć ich potencjalne poważne działania niepożądane. (A) • Terapia UV może być użyteczna w leczeniu opornego AZS. (A) • Klinicysta może rozważyć hospitalizację, co może doprowadzić do poprawy poprzez usunięcie ze środowiska pacjenta alergenów, czynników drażniących i stresorów oraz przez zapewnienie edukacji pacjenta/opiekuna, zajęcie się zaburzeniami snu i problemami psychospołecznymi, nasilenia leczenia i lepszego przestrzegania reżimu leczenia. (D) • Na podstawie wielu badań lekarz może rozważyć immunoterapię alergenową u wybranych pacjentów z AZS z nadwrażliwością alergenową. (B) • Istnieją zabiegi badawcze (dożylna immunoglobulina, omalizumab i rytuksymab), które zaproponowano do leczenia AZS. Nie zalecamy korzystania z nich, ponieważ w tej chwili nie są one jeszcze udoskonalone. <p>Kategoria dowodów</p> <p>Ia - Dowód z metaanalizy randomizowanych badań Ib - Dowody z co najmniej 1 randomizowanego badania IIa - Dowody z co najmniej 1 kontrolowanego badania bez randomizacji IIb - Dowody z co najmniej 1 badania quasi-eksperymentalnego III - Dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze IV - Dowody z raportów komisji eksperckich, opinii lub doświadczenia klinicznego uznanych organów lub obu z nich</p> <p>Siła zalecenia</p> <p>A - Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I B - Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I C - Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II D - Bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III LB - oparte na miarach laboratoryjnych NR - nie ocenione</p>
SIGN 2011 (Szkocja)	<ul style="list-style-type: none"> • Według wytycznych <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> z 2011 roku u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry powinno stosować się emolienty [D]. • W celu zoptymalizowania stosowania się pacjentów do zaleceń dotyczących terapii emolientami, stosowane mogą być różne postacie farmaceutyczne (kremy, płyny, maści lub ich kombinacje), w zależności od wyboru pacjenta. • Pacjenci i rodzice/opiekunowie dzieci powinni być poinformowani o konieczności regularnego stosowania emolientów na obszar suchej skóry z wypryskiem, nawet w przypadku odpowiedniej kontroli zmian chorobowych. • Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania emolientów obficie i często (co najmniej 2-4 razy dziennie). Szczególnie ważne jest stosowanie emolientów podczas lub po kąpieli. • Wybór GKS do stosowania miejscowego powinien być dostosowany do wieku pacjenta, obszaru ciała ze zmianami chorobowymi oraz stopnia stanu zapalnego skóry. Dla delikatnych obszarów skóry, takich jak twarz

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>I okolice zgięć, zalecane są preparaty o słabej lub umiarkowanej sile działania. W przypadku zmian chorobowych na twarzy, w szczególności u dzieci, zaleca się rozpoczęcie leczenia od preparatu o słabej sile działania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy poinformować pacjentów o konieczności kontynuacji stosowania emolientów podczas terapii GKS do stosowania miejscowego [A]. • GKS do stosowania miejscowego u chorych z atopowym zapaleniem skóry powinny być stosowane raz dziennie [B]. • W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię stosowaną raz dziennie częstość stosowania miejscowych GKS powinna być zwiększona do dwóch razy dziennie. • Stosowanie miejscowych GKS dwa razy dziennie należy rozważyć u chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy często doświadczają nawrotów objawów [A]. • Pacjenci stosujący przerywane cykle leczenia miejscowymi GKS powinni być poddawani obserwacji co 3-6 miesięcy (w zależności od sily działania GKS oraz miejsca podania) w celu określenia odpowiedzi na leczenie i oceny skóry pod kątem potencjalnie odwracalnych zmian atopowych. • Miejscowe GKS powinny być stosowane z ostrożnością w okolicy oczu [B]. • Jednostka opuszki palca (ang. <i>finger tip unit</i>) powinna być stosowana w celu określenia wymaganych ilości GKS stosowanych miejscowo. • Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności stosowania miejscowych GKS w ilości wystarczającej do odpowiedniego pokrycia obszaru skóry z objawami choroby, nawet w przypadku znacznych uszkodzeń bariery naskórkowej. • Miejscowe stosowanie takrolimusu (inhibitora kalcyneuryny) należy rozważyć u pacjentów w wieku od 2 lat jako krótkoterminowa, przerywana terapia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które nie było wystarczająco kontrolowane terapią miejscowymi GKS lub w przypadku poważnego ryzyka wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych w przypadku kontynuacji terapii miejscowymi GKS, w szczególności atrofii skóry [C]. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie powinny być stosowane na powierzchnię skóry, która wydaje się być zainfekowana. • Pacjentów z niezainfekowanym umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry należy poinformować o konieczności przykrycia zmienionego chorobowo miejsca suchym opatrunkiem w celu zapewnienia fizycznej bariery przed zadrapaniami oraz poprawy utrzymania emolientu. • Doustne antybiotyki nie są rekomendowane jako rutynowa terapia niezainfekowanego atopowego zapalenia skóry [B]. Obecną standardową praktykę kliniczną stanowi krótkoterminowa doustna antybiotykoterapia. • Krótkoterminowe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno być rozważone u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i zaburzeniami snu. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badania typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1+ Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>2++ Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2+ Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2- Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>3 Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków).</p> <p>4 Opinia eksperta.</p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A - co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników.</p> <p>B - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+.</p> <p>C - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++.</p> <p>D - Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+.</p> <p>Pozostałe wytyczne - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.</p>

* Źródło: APD do Zlecenia nr 11/2022 (AOTMIT BIP); ** Źródło: Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)”. Nr: OT.4331.11.2020. Data ukończenia: 23.07.2020 r. Analiza weryfikacyjna https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%202020.07.24_bip.pdf [dostęp: 20.09.2021 r.].

2.2 Wybór populacji docelowej

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampulko-strzykawki po 200 mg i 2 ampulko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W programie tym (w osobnych grupach limitowych) refundowane są również: upadacytynib (u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej) i baricytynib (u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej).

Kryteria kwalifikacji do obecnego programu stanowi ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI \geq 20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób pomiędzy 12 a 18 r.ż./ w wieku 18 lat i powyżej:

- niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej/ leczenia cyklosporyną, albo
- przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej / cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo
- wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej/ leczenia cyklosporyną.

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego programu lekowego dla dupilumabu skierowanego do osób z ciężką postacią AZS w wieku 6 lat i więcej o chorych młodszych, w wieku 6 miesięcy do 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Wprowadzenie finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną przy racjonalnym wykorzystaniu środków płatnika publicznego.

Treść proponowanego programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 7.1.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz populacji pacjentów leczonych dupilumabem w ramach proponowanego programu lekowego w kolejnych latach w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie: [REDACTED] Dupilumab (Dupixent[®]) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2023.

3 Interwencja

W oparciu o wyniki badania Liberty AD PRESCHOOL dupilumab został zarejestrowany w leczeniu AZS u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat (Paller 2022).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dupilumabu.

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

Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę - 05909991341435* Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp-strzyk. po 1,14 ml - 05909991404741*
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów Kod ATC: D11AH05
Substancja czynna	Dupilumab
Wskazanie rejestracyjne	<u>M.in. atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u chorych w wieku 6 miesięcy - 5 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Dawkowanie w AZS	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> <u>Dorośli</u> 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. <u>Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży poniżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży powyżej masy ciała wynoszącej 60

	<p>kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci z masą ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg to dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia, kolejne dawki to 300 mg co 4 tygodnie (Q4W), zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci powyżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci z masą ciała od 5 kg do mniej niż 15 kg to dawka 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) co 4 tygodnie (Q4W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci z masą ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg to dawka 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) co 4 tygodnie (Q4W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego (MKS) lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.</p> <p><u>Pominięta dawka</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.</p> <p>W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia.</p> <p>W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</u></p> <p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p>
Droga	<p>Podanie podskórne.</p> <p>Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej</p>

podania	<p>12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampulko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji.</p> <p>Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.</p> <p>Każda ampulko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.</p> <p>Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach dupilumabu po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca.</p> <p>Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny.</p> <p>Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjent i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” w ulotce dla pacjenta.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.</p>

* wnioskowane preparaty; dostępne są również inne preparaty dupilumabu (https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/dupixent-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 23. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u> Dorośli i młodzież Dupilumab jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub)</p>

	<p>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>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</p> <p>Dupilumab 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 eozynofili w 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> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i>)</u></p> <p>Dupilumab jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p> <p><u>Świerzbiączka guzkowa (PN, ang. <i>Prurigo Nodularis</i>)</u></p> <p>Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Eozynofilowe zapalenie przelyku (EoE, ang. <i>Eosinophilic Esophagitis</i>)</u></p> <p>Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przelyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Kompetencje personelu	Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

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

3.1.3 Przedawkowanie

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

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP 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. U pacjentów z EoE zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego 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 tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 24. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenia 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 Rzadko	alergiczne zapalenie spojówek* zapalenie rogówki** 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, opuchlizna i zasinienie)

* 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.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego, choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu.

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 5-letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP i PN częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP lub PN nie odnotowano przypadków wystąpienia zapalenia rogówki. Wśród pacjentów z EoE, częstość występowania zapalenia spojówek była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju EoE nie stwierdzono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki.

Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 5-letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5-letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z PN nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofiliów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EoE, średnia i mediana liczby eozynofiliów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania (w częściach A i B badania TREET).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u <3% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 i SINUS-52, PRIMIE i PRIME2, TREET części A i B).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ($\geq 5\ 000$ komórek/mikrolitr) odnotowano u 8,4% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofiliów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia.

Zakażenia

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 5-letniej obserwacji.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,0% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST, ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,4% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PN. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EoE, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab (32,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (24,8%). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Immunogenność

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

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

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała

przeciwciałkowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwale odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z PN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat.

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

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwciałkowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwale odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące.

U około 1% pacjentów z EoE, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW lub 300 mg Q2W przez 24 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; 0% pacjentów wykazywało trwale odpowiedzi ADA, a około 0,5% miało przeciwciała neutralizujące.

Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwale odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące.

U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowicznej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

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

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1652) z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS oceniano w badaniu (AD-1539) z udziałem 161 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w którym uwzględniono podgrupę 124 pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry.

Astma

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Do 52-tygodniowego badania QUEST włączono łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 89 uczestników z grupy młodzieży, którzy zostali włączeni do otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (TRAVERSE). W ramach tego badania pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w badaniu TRAVERSE był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach z udziałem pacjentów z astmą w okresie do 52 tygodni leczenia.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie VOYAGE) zgłoszono występowanie owsicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie otrzymującej dupilumab i żadnego w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie przypadki owsicy były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a pacjenci otrzymali leczenie przeciwcobacze bez przerywania leczenia dupilumabem.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofiliów $\geq 3\ 000$ komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

EoE

Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EoE. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526, AD-1652 oraz AD-1539. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

W wielośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

Astma

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

CRSwNP

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Eozynofilowe zapalenie przetyku

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie atopowego zapalenia skóry dupilumabem jest refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia dla osób w wieku ≥ 6 r.ż. jedynie z ciężką postacią choroby, u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i

kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów:

a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.:

- niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej

albo

- przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie,

albo

- wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej,

b) u osób w wieku 18 lat i powyżej:

- niepowodzenie leczenia cyklosporyną,

albo

- przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie,

albo

- wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu

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

Tab. 25. Wnioskowany sposób finansowania.

Dawka	200 mg	300 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	Bezpłatny	Bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN	0,00 PLN
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa

Tab. 26. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym*	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 6 mies. do 5 lat; 2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI ≥ 20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dupilumabem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu pozostają bez zmian w stosunku do obecnego programu lekowego leczenia AZS.**</p>
Kryteria uniemożliwiające zakwalifikowanie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) wynikające z ChPL (tj. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą); 2) aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii dupilumabem.
Określenie czasu leczenia dupilumabem	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu (patrz niżej).
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia substancją czynną ujętą w programie lekowym rozumiany jako spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem <i>Eczema Area and Severity Index score</i> (EASI), oraz b) nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali CDLQI/IDQOL o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji, 2) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną; 3) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 4) rezygnacja pacjenta; 5) spełnienie któregokolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	Dawkowanie dupilumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania wykonywane przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a. stężenie kreatyniny,

do leczenia	<ul style="list-style-type: none"> b. stężenie mocznika, c. odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d. stężenie AlAT, e. stężenie AspAT; <ul style="list-style-type: none"> 3) badanie ogólne moczu; 4) RTG klatki piersiowej z opisem, maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją (w przypadku pacjentów w wieku od 6 mies. do 18 lat - do decyzji lekarza prowadzącego); 5) EKG z opisem w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia dupilumabem (pacjenci w wieku od 6 mies. do 18 lat - do decyzji lekarza prowadzącego); 6) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 7) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 8) ocena jakości życia wg u dzieci od 4 lat skalą CDLQI, a u dzieci od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	<p>Badania po 16 tygodniach (+/- 14 dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 14 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> 2.1. stężenie kreatyniny, 2.2. stężenie mocznika, 2.3. odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP), 2.4. stężenie AlAT, 2.5. stężenie AspAT; 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI; 5) ocena jakości życia u dzieci od 4 lat skalą CDLQI, a u dzieci od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL; 6) ocena skuteczności zastosowanej terapii
Monitorowanie programu	<ul style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Inne	-

* Rozszerzenie nie dotyczy chorych w wieku ≥ 6 r.ż. (tj. zapisy dla tej populacji pozostają bez zmian); ** 5. Ponowne włączenie do programu: 1) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej ujętej w programie lekowym i zastosowanej zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta; 2) do programu mogą zostać włączane, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjentki te w momencie ponownego włączania do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampułko-strzykawki po 200 mg i 2 ampułko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” (załącznik B.124 do Obwieszczenia MZ) u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej oraz w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ) u dorosłych chorych, w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry refundowane są również (w osobnych grupach limitowych): upadacetynib (u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej) i baricycynib (u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej).

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego programu lekowego dla dupilumabu skierowanego do osób z ciężką postacią AZS w wieku 6 lat i więcej o chorych młodszych, w wieku 6 miesięcy do 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Treść proponowanego programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 7.1.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

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

3.2.3 Wnioskowana cena

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dupilumab nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu. Agencja oceniała natomiast dupilumab w zbliżonych wskazaniach refundacyjnych dotyczących finansowania leku w ramach programu lekowego, tj. w leczeniu ciężkiego AZS u dorosłych (Zlecenie nr 59/2020), w leczeniu AZS od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat (w subpopulacji IMNO; Zlecenie nr 85/2021), w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci w wieku 6-11 lat (Zlecenie nr 29/2022) oraz w ramach ratunkowego dostępu do leków (Zlecenie nr 171/2020) – patrz Tab. 29.

Zarówno Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 47/2020) jak i Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 47/2020) pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie objęcia refundacją dupilumabu w leczeniu ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych. Biorąc pod uwagę tę decyzję Rada Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020) i Prezes (Opinia nr 91/2020 AOTMiT) wydali również pozytywne opinie w odniesieniu do dupilumabu stosowanego w ramach RDTL u chorego leczonego dotychczas: miejscowymi glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym (cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy – Encorton, Metypred). Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 99/2021) jak i Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 99/2021) pozytywnie wypowiedzieli się także odnośnie objęcia refundacją dupilumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, a także w ciężkiej postaci u dzieci w wieku 6-11 lat (Rekomendacja nr 56/2022, Stanowisko nr 54/2022).

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampulko-strzykawki po 200 mg i 2 ampulko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w atopowym zapaleniu skóry przedstawiono w Tab. 30 – wyszukiwanie przeprowadzono na stronie internetowej AOTMiT ze zleceniami MZ (<http://bipold.aotm.gov.pl/>) 12.09.2023 r.

Należy zaznaczyć, że technologie oceniane dotychczas we wskazaniu atopowego zapalenia skóry przez AOTMiT są technologiami starszymi, które w większości przypadków nie są dedykowane i/lub zarejestrowane we wskazaniu leczenia atopowego zapalenia skóry.

Wyjątek stanowią ocenione przez AOTMiT w 2023 r. tralokinumab (Zlecenie nr 139/2022) a w 2022 r. inhibitory kinaz janusowych (iJAK), tj. upadacytynib (Zlecenie nr 11/2022), baricytynib (Zlecenie nr 24/2022) i abrocycytynib (Zlecenie nr 78/2022), z których dwa (upadacytynib i baricytynib) refundowane są obok dupilumabu (ale w węższej populacji) w programie leczenia ciężkiej postaci AZS od listopada 2022.

Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, a wprowadzenie jej finansowania zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące dupilumabu w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2022 z dnia 6 czerwca 2022 r.; Rekomendacja nr 56/2022 z dnia 6 czerwca 2022 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435, • Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0 i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>(...)</p> <p>Należy zmodyfikować opis programu lekowego dotyczący dawkowania na: „Dawkowanie dupilumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Dupixent (dupilumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i odnosi się do pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Brak jest refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6-11 lat. Produkt leczniczy Dupixent podlegał ocenie Agencji 3-krotnie (u dorosłych, w ramach RDTL, u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat) uzyskując pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii w porównaniu z PLC + mGKS we wszystkich ocenianych punktach końcowych, tj. wyniku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” u dzieci w wieku od 6 do 11 lat pod warunkiem (...) i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD PEDS oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W analizowanej populacji, tj. dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, leczenie dupilumabem wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania. Odnotowano korzyści w odniesieniu do zwiększenia odsetka pacjentów z przynajmniej 75% poprawą nasilenia choroby w skali oceny objawów EASI (Eczema Area and Severity Index) oraz zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą ogólnego nasilenia atopowego zapalenia skóry wg skali IGA (Investigator Global Assessment). (...)</p> <p>Podkreślenia wymaga, że dostępne są leki stosowane off-label, np. cyklosporyna, które nie zostały uwzględnione w analizie jako dodatkowy komparator, co wpływa na niepewność oszacowań.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, (...)</p> <p>Przedstawione oszacowanie jest obciążone niepewnością z uwagi na ograniczenia modelu ekonomicznego oraz brak uwzględnienia komparatorów zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną (CsA).</p> <p>(...) Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne jest wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.</p> <p>Uwzględniono ponadto, że analizowany lek był przedmiotem oceny w Agencji w zakresie leczenia atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat (...) oraz uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności jego finansowania. Aktualnie pozostaje odniesienie do postaci choroby i ewentualnej kontynuacji leczenia po osiągnięciu określonego wieku.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>IGA=0 lub 1, uzyskania 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI, redukcję punktacji w skali POEM, ponad 4-punktowej poprawy w skali NRS; redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi i redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI. (...)</p> <p>Odnaleziono wytyczne kliniczne, które rekomendują stosowanie dupilumabu w ocenianej populacji w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent, powinno dojść do zmniejszenia stosowania cyklosporyny i doustnych GKS w analizowanej populacji dzieci.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Wyniki badań naukowych wskazują, że oceniana technologia lekowa wykazuje skuteczność kliniczną w omawianym wskazaniu, akceptowalny profil bezpieczeństwa, a analiza ekonomiczna wskazuje na możliwą efektywność kosztową. Dodatkowo należy podkreślić brak refundowanej technologii w ciężkiej postaci AZS, zgodność z rekomendacjami klinicznymi, pozytywne oceny refundacyjne w innych krajach, a także możliwe korzystne działanie na choroby towarzyszące (np. astmę).</p>	<p>(...)</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 r.; Rekomendacja nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 r. Prezesa AOTMIT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435, • Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie (...) postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod ww. warunkiem.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Rada Przejrzystości uważa (...) za niewystarczającą. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie Problem decyzyjny Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13, które mają zasadniczy wpływ na przebieg choroby. Dowody naukowe Pochodzą z badania wysokiej jakości LIBERTY AD ADOL, w którym dupilumab porównano do placebo, co nie w pełni odpowiada zaproponowanemu programowi, w którym leczenie dupilumabem (...), w tym miejscowych glikokortykosteroidów. Analiza skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzona w populacji ITT, wykazała istotnie statystycznie większą szansę poprawy nasilenia choroby w skalach EASI-50, 75, i 90 oraz znamienne poprawę jakości życia. Problem ekonomiczny (...) Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność w niezaspokojonej potrzebie medycznej. • Rekomendacje większości wytycznych. 	<p>technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD ADOL oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W najbardziej zbliżonej do analizowanej populacji, tj. młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, leczenie dupilumabem wykazuje (...)</p> <p>Pod uwagę wzięto również, że według wytycznych postępowania medycznego dupilumab stanowi opcję zalecaną w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Jednocześnie, zgodnie z praktyką kliniczną, alternatywą dla wnioskowanej technologii jest najlepsze leczenie wspomagające, obejmujące stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych oraz emolientów. Można zatem stwierdzić, że w populacji chorych, określonych kryteriami wnioskowanego programu lekowego, tj. u których terapie ogólnoustrojowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, (...).</p> <p>Uwzględniono ponadto, że analizowany lek był przedmiotem oceny w Agencji w zakresie leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności jego finansowania. Powyższe oznacza, że aktualnie wnioskowana populacja różni się nie tylko kryterium wieku chorych objętych leczeniem, ale także postacią choroby, tj. bieżący wniosek uwzględnia również umiarkowaną postać atopowego zapalenia skóry, której to postaci nie uwzględniono we wniosku dla populacji osób dorosłych. W kontekście różnic w opisach ocenianych programów lekowych, istotną kwestią jest rozstrzygnięcie w jaki sposób te różnice we wskazaniach miałyby być zniwelowane (ewentualna luka we wskazaniach skutkuje brakiem możliwości kontynuacji leczenia tych chorych z umiarkowaną postacią choroby, którzy wymagają kontynuacji leczenia pomimo osiągnięcia wieku wykluczającego z programu). Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne wydaje się (...).</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.; Opinia nr 91/2020 z dnia 21 sierpnia 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampulkostrzykawka 300 mg, we	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
AOTMIT	<p>wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0). Uzasadnienie 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.]. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. Zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów. Najczęściej występującymi objawami są: świąd, rogowacenie i lichenifikacja. W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia) Dotychczasowe leczenie wnioskowanego pacjenta: miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy (Encorton, Metypred) okazały się mało skuteczne. Skuteczność kliniczna i praktyczna Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach.</p>	<p>pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Jednocześnie Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości widzi konieczność usankcjonowania finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka i negocjacji cenowych, które nie mogą być zastosowane przypadku trybu RDTL. Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby i ich nasilenia w różnych skalach, w tym w zakresie jakości życia pacjentów. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach. Jednocześnie zdarzenia te odpowiadały tym wykazanym w badaniach klinicznych. Dupilumab jest zalecany przez wytyczne kliniczne jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Zgodnie z ChPL Dupixent, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: 26 455,03 (brutto). Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent we wskazaniu ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) w ramach programu lekowego (numer zlecenia w BIP Agencji: 59/2020). We wniosku otrzymanym z MZ dla tej technologii wskazano (...).</p> <p>Ze względu na możliwe zróżnicowane zużycie preparatu, wynikające z nieznanej powierzchni skóry zajętej przez stan chorobowy w obliczeniach uwzględniono 3 różne warianty. Koszt 3 miesięcznej terapii Takrolimusem wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy założeniu zużycia 12 opakowań po 30 g (1 tubka w tyg.) - 1 679,64 PLN brutto; • przy założeniu zużycia 24 opakowań po 30 g (2 tubki w tyg.) - 3 359,28 PLN brutto; 	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>• przy założeniu zużycia 48 opakowań po 30 g (4 tubki w tyg.) - 6 718,56 PLN brutto.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>W oparciu o oszacowania przedstawione w AWA nr: OT.4331.11.2020: „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)-” można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. (...) osób. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u (...) pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: (...) PLN brutto.</p> <p>W przypadku technologii alternatywnej (Takrolimus w postaci maści), w zależności od przyjętego zużycia, koszt leczenia (...) pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od 335 928 PLN do 1 343 712 PLN brutto.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologii alternatywną stanowią preparaty Takrolimusu w postaci maści, jednak skuteczność jest mniejsza niż substancji już stosowanych u pacjenta.</p> <p>Uwaga Rady</p> <p>Rada sugeruje jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane przypadku RDTL.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 r.; Rekomendacja nr</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego: Program</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
47/2020 z dnia 18 sierpnia 2020 r. Prezesa AOTMIT	<p>osłonką na igłę, EAN: 05909991341435, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa (...).</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rada uważa za konieczne precyzyjne zdefiniowanie nietolerancji cyklosporyny.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze, bardzo obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. Leczeniem pierwszego rzutu są leki przeciwzapalne (kortykosteroidy) i leki immunosupresyjne (cyklosporyna C).</p> <p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, stosowanym w drugiej lub trzeciej linii leczenia, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13, wywierając silne swoiste dla atopowego zapalenia skóry działanie przeciwzapalne.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Pochodzą z badania CAFE oraz badania CHRONOS. (...)</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Leczenie w scenariuszu istniejącym jest często nieskuteczne, lecz również bardzo drogie. (...)</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Jedyna terapia u chorych, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu lub takie leczenie się u nich nie powiodło.</p> <p>Podstawowym problemem jest bardzo wysoka cena. W opinii Rady, lek powinien być refundowany, pod warunkiem (...).</p>	<p>lekowy „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono bezpośrednie porównanie stosowania dupilumabu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) vs samo BSC na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych CAFE i CHRONOS. W większości punktów końcowych dot. nasilenia choroby i jej objawów uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w zakresie jakości życia uzyskano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących dupilumab. Ocena bezpieczeństwa wykazała jego akceptowalny profil, z niewielkimi różnicami na niekorzyść dupilumabu jedynie w badaniu CAFE, w zakresie łagodnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zapalenia spojówek.</p> <p>Wyniki badań CAFE i CHRONOS zostały potwierdzone wynikami otwartej przedłużonej fazy badania (ang. open-label extension, OLE), która wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie, aczkolwiek dotyczyła ona innego dawkowania dupilumabu niż przewidziane w programie lekowym i charakterystyce produktu leczniczego Dupixent. Przy wypracowywaniu ostatecznej wersji opisu programu lekowego należałoby zwrócić na to uwagę.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja (...). Analiza wpływu na budżet wykazała (...). płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dupilumabu. Z tego względu konieczne jest pogłębienie proponowanego RSS, pozwalające na osiągnięcie co najmniej progu efektywności kosztowej ocenianego leku.</p>

(...) oznacza dane zaczerpnięte:

Tab. 30. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2023 z dnia 22 maja 2023 r.; Rekomendacja nr 53/2023 z dnia 26 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adtralza (tralokinumab), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 150 mg, 4 amp. -strzyk. 1 ml (op. zbiorcze), GTIN: 03400930230268, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” wyłącznie w ciężkiej postaci AZS, podobnie jak pozostałych leków w tym programie, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego koszty stosowania wnioskowanego leku są nie wyższe niż koszty stosowania komparatora w tym programie lekowym, a także wprowadzenia mechanizmu polegającego na ograniczeniu maksymalnych wydatków płatnika publicznego (CAP).</p> <p>Rada uważa za zasadne cykliczne monitorowanie terapii (ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości tralokinumabu nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z ciężką AZS, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. 2. Żadna z obecnie refundowanych technologii w ramach programu lekowego B.124 nie obejmuje grupy pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby, niemniej oszacowany ICUR dla tej populacji jest wyższy od wartości progowych niezależnie od perspektywy oceny. 3. Uwzględnienie w badaniach głównie postaci ciężkiej AZS. 	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adtralza (tralokinumab), w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” pod warunkiem ograniczenia (...).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Pacjenci z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS) aktualnie mają możliwość leczenia w programie lekowym: dupilumabem, baricytynibem i upadacytynibem. Zgodnie z proponowanym wskazaniem tralokinumab miałby być dostępny w leczeniu chorych dorosłych z (...) AZS.</p> <p>Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją (ECZTRA-3, ECZTRA-7) wykazała, że terapia tralokinumabem względem placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie redukcji zmian AZS w skali EASI i redukcji zmian na podstawie skali IGA (pierwszorzędowe punkty końcowe). (...)</p> <p>Należy podkreślić, że większość pacjentów, z włączonych do analizy klinicznej badań, stanowili chorzy z ciężką postacią AZS (wg skali EASI), co uzasadnia ograniczenie populacji do tych chorych, czyli objęcie programem grupy pacjentów, która uzyska najwyższe korzyści z leczenia.</p> <p>Ponadto należy mieć na względzie, że wyniki dostępnych analiz sieciowych wskazują, że terapia tralokinumabem wiąże się z najmniejszym efektem klinicznym, a 2 z 3 najlepiej ocenionych terapii są aktualnie objęte refundacją. Zatem terapia tralokinumabem jest dodatkową opcją, ale z najmniej korzystnym efektem zdrowotnym.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie tralokinumabu jet (...) BSC, dupilumab oraz baricytynib i upadacytynib.</p> <p>Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do (...) wydatków płatnika publicznego (oszacowane na ok. (...) w II roku refundacji).</p> <p>Wyniki dodatkowych oszacowań Agencji wskazują, że</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>tralokinumab (...) przestrzeń do obniżenia kosztów terapii. Konieczność obniżenia kosztu terapii wynika również z oceny klinicznej, która jak napisano powyżej wskazuje na niższą korzyść zdrowotną niż refundowane komparatory.</p> <p>W trzech rekomendacjach refundacyjnych wydanych w 2021 i 2022 roku pozytywnie oceniono zastosowanie tralokinumabu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. Natomiast w przypadku dwóch z odnalezionych dokumentów przedstawiono argumenty za niefinansowaniem leku Adtralza (koszty, niezaspokojenie potrzeb leczenia AZS).</p> <p>Według wytycznych klinicznych tralokinumab obok dupilumabu i inhibitorów JAK (baricytynib i upadacytynib) jest rekomendowany u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p>Podsumowując powyższe, sugeruje się finansowanie leczenia w ciężkim AZS, (...).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2022 z dnia 5 grudnia 2022 r.; Rekomendacja nr 121/2022 z dnia 6 grudnia 2022r. Prezesa AOTMIT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cibinqo (abrocycytnib), tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384558, • Cibinqo (abrocycytnib), tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384565, • Cibinqo (abrocycytnib), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05415062384572, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Według wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskich (PTD/PTA/PTP/ PTMR 2019/2020) jak i europejskich (ETFAD/EADV 2020), w postępowaniu z pacjentami z umiarkowaną postacią AZS nie jest zalecane leczenie systemowe, zarówno terapie konwencjonalne (cyklosporyna, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu), jak i terapie nowe (leki biologiczne, inhibitory JAK). Standardowa 	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572 w populacji chorych z ciężką postacią AZS, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy z komparatorów dostępnych w PL B.124 oraz pod warunkiem włączenia do istniejącego programu B.124.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572 w populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>(...)W porównaniu ABRO vs DUPI po 16 tygodniach obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w obserwowanym spadku nasilenia objawów choroby, co sugeruje wyrównanie efektu terapeutycznego ABRO i DUPI przy terapii >16 tygodni. Dla najdłuższego okresu obserwacji</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>farmakoterapia w umiarkowanej postaci AZS składa się z: emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny (np. takrolimus lub pimekrolimus).</p> <ul style="list-style-type: none"> W analizie skuteczności i bezpieczeństwa produktu Cibinqo (abrocycytnib) komparatorami były: lek biologiczny Dupixent (dupilumab) oraz dwa inne inhibitory JAK, tj. Rinvoq (upadacycynib) i Olumiant (baricycynib). Wszystkie te leki, mimo, że we wskazaniach rejestracyjnych mają wymienioną umiarkowaną postać AZS, zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego B.124: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, co jest zgodne z wyżej przywołanymi rekomendacjami towarzystw naukowych. W proponowanym programie lekowym, jako jedno z niezbędnych kryteriów, jest wymieniony zapis, że do programu kwalifikowani są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Warunek ten jest niemożliwy do spełnienia, ponieważ konwencjonalne leczenie systemowe nie jest aktualnie w ogóle zalecane u pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. <p>Uwagi Rady</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badań bezpośrednich, a przede wszystkim badania głównego JADE COMPARE, wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizami oraz rekomendacje kliniczne, Rada Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Cibinqo (abrocycytnib), mógłby zostać objęty refundacją w ramach istniejącego programu lekowego B.124: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> zawężenia wnioskowanej populacji do chorych z ciężką postacią AZS, obniżenia kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy komparator spośród włączonych do 	<p>obniżona dawka ABRO (100 mg) uzyskała wynik istotnie statystycznie słabszy niż DUPI. Nie odnotowano także istotnej statystycznie różnicy w ocenianych w badaniu domenach jakości życia, tj. dotyczących lęku, depresji i zaburzeń snu.</p> <p>(...)Należy jednak wskazać, że w przedłużonej fazie badania „JADE EXTEND” w 48 tygodniu odpowiedź na leczenie utrzymywała się u jedynie około połowy pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu. (...) Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. (...) Rozważono także wpływ na budżet płatnika publicznego. (...)</p> <p>Rekomendacje kliniczne pacjentom z AZS jako leczenie pierwszego rzutu zalecają stosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. W przypadku braku poprawy zalecają dołączenie leczenia systemowego, które obejmuje m.in. leczenie przeciwdrobnoustrojowe, glikokortykosteroidy doustne, fototerapię, cyklosporynę A, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu czy leczenie biologiczne (w tym DUPI) i inhibitory JAK. W postaci umiarkowanej AZS brak jest zaleceń stosowania terapii systemowej. Rekomendacje refundacyjne odnoszą się do finansowania ABRO w AZS zarówno w sposób pozytywny jak i negatywny. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także zalecenia zawarte w rekomendacjach klinicznych i refundacyjnych, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianej technologii w populacji chorych wyłącznie z ciężką postacią AZS, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy z komparatorów dostępnych obecnie w PL B.124. Dostępne dowody naukowe nie potwierdzają uzyskiwania dodatkowych korzyści zdrowotnych dla stosowania ABRO w porównaniu z DUPI, co wskazuje na brak zasadności ponoszenia wyższych kosztów ocenianej terapii względem komparatora. Z kolei rekomendacje kliniczne nie zalecają wdrażania terapii systemowej u chorych z umiarkowaną postacią AZS.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>programu lekowego B.124,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ujednoczenia zapisów programu lekowego zgodnie z treścią programu lekowego załączonego do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1.11.2022 r., szczególnie w zakresie skali EASI>20. 	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2022 z dnia 23 maja 2022 r.; Rekomendacja nr 48/2022 z dnia 27 maja 2022r. Prezesa AOTMIT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant (baricitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170825; • Olumiant (baricitinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., EAN: 03837000170740; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia (...).</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</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>BARI nie został uwzględniony w rekomendacjach, aczkolwiek jest wzmianka o obiecujących badaniach z jego wykorzystaniem, co może być związane z rejestracją BARI 17 września 2020 r, czyli dopiero po opublikowaniu większości wytycznych.</p> <p>Dowody naukowe W 4 badaniach III fazy wykazano wyższość baricytynibu w łagodzeniu objawów atopowego zapalenia skóry w porównaniu z placebo w monoterapii lub skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w istniejącym programie lekowym w leczeniu chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (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). Leczenie BARI w dawce 4 mg wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu z PLC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania, czyli zwiększenia odsetka pacjentów z przynajmniej 75% poprawą nasilenia choroby w skali oceny objawów EASI (Eczema Area and Severity Index), OR=2,22 (1,11; 4,44), p=0,025, wynik dla 16 tyg. okresu obserwacji. Należy zauważyć, że efekt nie utrzymywał się w czasie i po 24 tyg. leczenia nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami. Wynik dla tego punktu końcowego był nieistotny statystycznie dla dawki BARI 2 mg w przypadku 16 i 24 tygodni leczenia.</p> <p>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).</p> <p>(...)</p> <p>Wyniki analizy (...) Natomiast (...)</p> <p>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>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>udziałów w rynku analizowanych leków.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Baricytynib jest podobnie skuteczny jak obecnie refundowany dupilumab (w ramach programu lekowego B.124), (...). 2. Znaczne poszerzenie populacji, o chorych z umiarkowanym przebiegiem AZS, upoważnia do wnioskowania o obniżenie kosztów BARI (...). 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 refundacyjne 4 rekomendacje pozytywne BARI (NICE, szkocką, francuskiego HAS i niemiecką), w tym 3 warunkowe) i tylko jedną rekomendację negatywną (irlandzka, z uwagi na wysoki koszt). 	<p>W populacji chorych (...)</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, (...) Ewentualne rozszerzenie programu o umiarkowaną postać AZS powinno być poprzedzone (...)</p> <p>Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne wydaje się (...)</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 r.; Rekomendacja nr 34/2022 z dnia 12 kwietnia 2022r. Prezesa AOTMIT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, 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, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, 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 (...) w stopniu zapewniającym osiągnięcie (...) oraz zabezpieczenia budżetu płatnika.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji (z wyłączeniem wieku 12 lat i powyżej) winny być dostosowane do kryteriów 	<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)”.</p> <p>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, (...)</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.</p> <p>W badaniu Ad Up otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść upadacytynibu vs BSC m.in. w odpowiedzi EASI-75,</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>obowiązujących w programie lekowym „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”;</p> <p>2) Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu wymagają uzupełnienia o aktywne zakażenie pasożytnicze, infekcję, chorobę nowotworową, które w opinii lekarza stanowią przeciwwskazanie do terapii upadacytynibem;</p> <p>3) Kryteria wyłączenia z programu wymagają uzupełnienia o nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenianej co 16 tygodni za pomocą skali DLQI o minimum 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji;</p> <p>4) Badania przy kwalifikacji do leczenia wymagają uzupełnienia o badanie EKG.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Pochodzą z wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań o wysokiej jakości: Ad Up i Heads Up</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>1) Wyższa skuteczność terapii upadacytynibem i akceptowalne bezpieczeństwo względem BSC i DUPI wykazane w badaniach Ad Up i Heads Up;</p> <p>2) Brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu z innymi terapiami systemowymi finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;</p> <p>3) (...) we wnioskowanym wskazaniu przy proponowanych warunkach finansowych;</p> <p>4) Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych w większych grupach pacjentów;</p> <p>5) Bardzo wysoki koszt kuracji jednostkowej stosowanej przewlekłe: (...)</p>	<p>odpowiedzi vIGA-AD oraz w poprawie wyniku WP-NRS o ≥ 4 punkty w ocenie nasilenia świądu w 16. tygodniu. (...)</p> <p>W badaniu Head Up istotnie statystycznie częściej w grupie UPA w porównaniu z grupą DUPI występowała odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu (71,0% vs 61,0%) oraz minimalnie klinicznie istotna poprawa w ocenie świądu (tj. poprawa o ≥ 4 punkty względem wartości początkowej wg WP-NRS) (55,3% vs 35,7%).</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że upadacytynib jest skuteczniejszy w porównaniu z komparatorami w analizowanych populacjach w relatywnie krótkiej obserwacji. Należy również pamiętać, że są to trwające badania, a więc aktualnie końcowe wyniki nie są znane.</p> <p>(...)</p> <p>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, (...)</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>6) (...) nie zabezpiecza wydatków płatnika publicznego i nie uzależnia przychodu wnioskodawcy od osiągniętych efektów klinicznych;</p> <p>7) Według danych Wnioskodawcy (...);</p> <p>8) Według danych Wnioskodawcy maksymalna cena zbytu netto waha się od (...) we Francji do (...) w Estonii w tym: CZN w Rumunii (...), CZN w Bułgarii (...)</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 258/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji preparatów loratadyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry, • alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia, • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 2 roku życia. <p>Loratadyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p> <p>O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leky te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.</p> <p>Na przeciwwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowanie przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.</p> <p>Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 257/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa -u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego -u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Uzasadnienie</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji Lewocetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry, • alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia, • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia. <p>Lewocetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p>	

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 256/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetirizinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji cetyryzyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atopowe zapalenie skóry, • alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia, • reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 6 miesiąca życia. <p>Cetyryzyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>przede wszystkim sedacji ponieważ cetyryzyna jest metabolitem hydroksyzyny.</p> <p>Wytyczne EDF 2018 wskazują na brak dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) zarówno I jak i II generacji w leczeniu świądu w przebiegu AZS.</p> <p>Odnalezione wytyczne EAACI 2018 i ASCIA 2019 rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Badania dotyczące cetyryzyny obejmujące populację pediatryczną wykazały efekt w przypadku pokrzywki wywołanej pokarmem.</p> <p>O ile I generacja leków antyhistaminowych posiada działanie antagonistyczne (odwrotnie agonistyczne) w stosunku do innych receptorów oprócz receptora H1 tak antyhistaminiki II generacji z założenia były konstruowane jako leki swoiste dla receptora H1. Leky te nie hamują w związku z tym objawów reakcji alergicznej wywołanych przez inne mediatory. Mogą natomiast potencjalnie przyczyniać się do zmniejszania uwalniania innych mediatorów reakcji zapalnych w tym reakcji alergicznych.</p> <p>Na przeciwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania leków przeciwhistaminowych II generacji zwracają uwagę prace odwołujące się do hamowania przez te leki procesu uwalniania mediatorów z komórki tucznej i bazofilów, a także obniżenia stężenia ICAM-1, RANTES, IL-8 po stymulacji alergenem.</p> <p>Aktualnie są prowadzone intensywne badania nad wyżej wymienionymi dodatkowymi działaniami niektórych antyhistaminików II generacji na elementy komórkowe fazy alergicznego zapalenia, ponieważ mogłoby to rozszerzyć wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzone w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest odniesienie się możliwości przedłużenia stosowania azatiopryny we wskazaniach pozarejestacyjnych czyli głównie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nefropatia IgA nieautoimmunologiczna, • nieswoiste zapalenie jelit nieautoimmunologiczne, • zapalenie naczyń nieautoimmunologiczne, • sarkoidoza, • stwardnienie rozsiane, • myastenia gravis, • stan po przeszczepie: kończyny, rogówki; 	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<ul style="list-style-type: none"> • śródmiąższowe zwłóknienia płuc, • atopowe zapalenie skóry, • pemfigoid postać pęcherzowa, • przewlekłe słoneczne zapalenie skóry, • rumień wielopostaciowy, • liszaj płaski, • pityriasis rubra pilaris, <p>oraz inne choroby autoimmunizacyjne nie ujęte w ChPL dla azatiopryny.</p> <p>Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Pomimo stosunkowo niskiej jakości dowodów skuteczności azatiopryny, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność. Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu azatiopryny jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności. Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi. W przypadku azatiopryny większość odnalezionych nowych przeglądów systematycznych i metaanaliz od roku 2016 dotyczyła nieswoistych chorób zapalnych jelit. Ponadto odnaleziono dodatkowe dowody naukowe dotyczące leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. Odnalezione dowody nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku; Rekomendacja nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki à 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki à 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Taryfikacji	Rada podtrzymuje stanowisko przyjęte w 2014 r., że refundowanie kromoglikanu sodowego w alergiach pokarmowych oraz w atopowym zapaleniu skóry nie jest wskazane, ze względu na brak wysokiej jakości badań klinicznych i niejednoznaczne wyniki lub brak badań niższej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.	<p>wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (Natrii cromoglicas), we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dla wskazań alergia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry nie odnaleziono badań opublikowanych po 2014 r., oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej. Natomiast badania wykorzystane do oceny leku w roku 2014 stanowią publikacje o niskiej wiarygodności ze względu na brak zaślepienia w części badań oraz małą liczebność grup badanych. W zakresie chorób zapalnych jelit odnaleziono 3 badania randomizowane dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG). Badania dotyczące WZJG wskazują na niższą skuteczność kromoglikanu sodu względem sulfasalazyny dla ocenianych punktów końcowych. Natomiast badanie dotyczące ChLC przeprowadzono w porównaniu z placebo, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnej w Polsce aktywnej terapii. W zakresie eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit odnaleziono jedynie serie przypadków i opisy przypadków, które znacząco ograniczają wnioskowanie co do zasadności stosowania ocenianego leku w tych wskazaniach. Oszacowania Agencji wskazują, że cena zbytu netto jednego opakowania leku była zmienna na przestrzeni lat 2013 - 2017 i zawierała się w przedziale 121 - 320 zł. Należy przy tym mieć na uwadze, że cena ta nie zawiera marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych, co w rzeczywistych warunkach wpłynąć będzie na wyższą cenę leku.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że koszt refundacji wnioskowanego leku dla 7 pacjentów wynosić może co najmniej 29 120 zł. Mając na uwadze konieczność doliczenia marż hurtowych rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku; Rekomendacja nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441, we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, pod warunkiem obniżenia ceny leku.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Taryfikacji	<p>kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania”, z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Furoinian mometazonu (Momecutan) jest dobrze znanym glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których na ogół nie działa ogólnoustrojowo. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne tego leku jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Momecutan jest stosowany zewnętrznie w wielu chorobach skóry: w tym łuszczycy, atopowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry. Dermatolodzy używają go chętnie w leczeniu wszelkich stanów zapalnych przebiegających ze świądem. Zastosowany na skórę raz dziennie wykazuje działanie antymitotyczne, przeciwświądowe, przeciwzapalne oraz zężające naczynia krwionośne. Lek należy do preparatów o dużym profilu bezpieczeństwa i przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podobnych leków produkowanych przez inne firmy, które od wielu lat są na rynku. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie leczenia był łagodny lub umiarkowany ból głowy. Występują też łagodne lub umiarkowane klucia w skórze, swędzenia i pieczenia skóry. Odnotowano przypadki atrofii objawiającej się teleangiektazją i jaśnieniem skóry. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan. Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie. Refundowanym komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które wynikają m.in. z niskiej jakości włączonych badań oraz braku badań dla populacji z kontaktowym zapaleniem skóry, dzieci z łuszczycą oraz dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe skuteczniejsze w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w modelu została uwzględniona wartość parametru efektywności klinicznej oszacowana na podstawie wyników dla dodatkowego punktu końcowego, co wpływa na niepewność oszacowań. Zgodnie z analizą wpływu na budżet (w 2 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ), objęcie refundacją mometasonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego o 1,2 mln zł i 1,1 mln zł. Natomiast z perspektywy Wspólnej wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje spadek wydatków świadczeniobiorców.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami zapalnymi skóry. Należy podkreślić, że Momecutan jest lekiem działającym objawowo, nie zaś wpływającym na przebieg choroby podstawowej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Podsumowując: lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczyca i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Dwa badania kliniczne (niskiej jakości) wskazały na jego wyższą skuteczność w porównaniu do wybranego komparatora tj. flutykazonu, który stosowany jest dwa razy dziennie. Należy podkreślić, że tego typu leki w chorobach skóry są ordynowane u pacjentów bardzo często i ocenia się, że 25% osób korzystających z pomocy dermatologa wychodzi z receptą na jeden z takich leków. Cena leku wyliczona w oparciu na dawkę jest identyczna jak inne podobne leki obecnie refundowane. Ocenia się, że dodatkowy koszty 50% refundacji leku Momecutan dla płatnika publicznego wyniosą ok. miliona złotych rocznie. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: loratadinum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	-
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: levocetirizinum</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>dihydrochloridum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: cetirizinum, wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie</p>	-
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 r.; Rekomendacja nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna, atopowe zapalenie skóry, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Nie odnaleziono wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne.</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach. Wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. Rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w atopowym zapaleniu skóry. Tylko jedna z ośmiu rekomendacji klinicznych wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej. Również zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.</p>	<p>wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność.</p> <p>W przypadku alergii pokarmowej, jeden z ekspertów widzi miejsce ocenianej technologii w praktyce klinicznej w ramach uzupełnienia leczenia dietetycznego ciężkich alergii wielopokarmowych z objawami ze strony przewodu pokarmowego. Jednakże stanowisko to nie znalazło poparcia w wytycznych klinicznych, gdyż tylko jedna z ośmiu rekomendacji wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej (w alergicznym eozynofilowym zapaleniu przetyku / żołądka i jelit).</p> <p>Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.</p>	<p>Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) oraz atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.</p>	<p>-</p>

BARI - baricytynib.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 12.09.2023 r.):

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

W związku z niedawnym zarejestrowaniem dupilumabu w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci od 6 mies. do 6 r.ż., jest on refundowany głównie u starszych chorych. Pojawiło się jednakże już kilka pierwszych decyzji w odniesieniu do tej populacji.

W 2022 r. we Francji udzielono pozwolenie na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego. Następnie w maju 2023 r. opublikowano **pozytywną decyzję refundacyjną** HAS dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (jako leczenie ogólnoustrojowe pierwszego rzutu w przypadku ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry po niepowodzeniu miejscowego leczenia kortykosteroidami).

Ponadto w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji - *NHS England and Improvement* zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

Dupilumab w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego został oceniony w 2023 r. przez NCPE – brak jest jednak na razie informacji na temat decyzji HSE w odniesieniu do refundacji dupilumabu w tym wskazaniu.

Wniosek dotyczący dzieci w wieku od 6 mies. jest już w trakcie oceny w agencji kanadyjskiej (CADTH) i niemieckiej (G-BA).

Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
NICE 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną co najmniej jedną linię leczenia w postaci cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, lub gdy terapie te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane u pacjentów.
NICE	<u>W związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji - NHS England and Improvement zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat (https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11031)</u>	
SMC 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Dupilumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię systemową np. cyklosporynę, lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana.
SMC 2020	Leczenie pacjentów (≥12 do <18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Dupilumab został dopuszczony do stosowania w leczeniu pacjentów (≥12 do <18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego i którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na istniejące układowe leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, lub u których takie leczenie uważa się za nieodpowiednie.
AWMSG 2017	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Produkt leczniczy został oceniony przez NICE (patrz powyżej).
AWMSG 2019	Leczenie pacjentów (≥12 do <18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Dupilumab jest zalecany jako opcja do leczenia atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u młodzieży w wieku ≥ 12 do <18 lat, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego, tylko jeśli nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej jedną inną terapię

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
		systemową lub takie terapie są przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Dupilumab nie jest zalecany do stosowania poza tą subpopulacją.
AWMSG 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego i u których istniejące terapie systemowe są niewskazane.
NCPE 2019	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	NCPE zaleca refundację dupilumabu, jeśli poprawiona zostanie opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. HSE zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych w kwietniu 2021 r.
NCPE 2020	Leczenie pacjentów (≥ 12 do < 18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	HTA nie jest zalecane. NCPE zaleca, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy proponowanej cenie. HSE zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych w kwietniu 2021 r.
NCPE 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego. HSE zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych w maju 2022 r.
NCPE 2023	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Pełne HTA nie jest zalecane. NCPE zaleca, aby dupilumab nie był rozpatrywany do refundacji przy proponowanej cenie. Brak na razie informacji na temat decyzji HSE.
HAS 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	HAS rekomenduje umieszczenie dupilumabu na liście leków refundowanych we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy wymagają terapii systemowej, w przypadku niepowodzenia terapii cyklosporyną lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
HAS 2020	Leczenie pacjentów (≥ 12 do < 18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Dupilumab został zatwierdzony w leczeniu pacjentów (≥ 12 do < 18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
HAS 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (jako druga linia leczenia po niepowodzeniu terapii miejscowymi kortykosteroidami).
HAS 2022	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Udzielenie pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.
HAS 2023	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (jako leczenie ogólnoustrojowe pierwszego rzutu w przypadku ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry po niepowodzeniu miejscowego leczenia kortykosteroidami).
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Dupilumab został zatwierdzony w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020	Leczenie pacjentów (≥ 12 do < 18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.	Dupilumab został zatwierdzony w leczeniu pacjentów (≥ 12 do < 18 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy są kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.	Dupilumab został zatwierdzony w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-	Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6	W trakcie (zakończenie procesu

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
BA) 2023	miesiące do 5 lat, które są kandydatami do ciągłego leczenia systemowego.	planowane na wrzesień 2023).
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2020	Leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych.	Dupilumab został dopuszczony do stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.*
PBAC 2022	dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką postacią AZS, które nie zareagowały na leczenie miejscowe	W marcu 2022 została wydana pozytywna decyzja PBAC w odniesieniu do umieszczenia dupilumabu w PBS w leczeniu dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką postacią AZS, jednakże wskazanie to nie zostało jeszcze dodane do PBS**
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.^
CADTH 2023	Leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy terapie te nie są wskazane i/lub którzy są oporni na leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (tj. z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub konieczności długotrwałego leczenia).	Dupilumab jest rekomendowany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych terapii lub gdy terapie te nie są wskazane^^.
CADTH 2023	Leczenie pacjentów w wieku od 6 mies. do 12 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy takie terapie są niewskazane.^^^	W trakcie przygotowywania.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

PBS - ang. *pharmaceutical benefits schemes*;

* szczegółowe wskazanie patrz: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12291X-12292Y-12293B-12294C-12302L-12309W-12310X-12313C-12316F-12318H>;

** marzec 2022: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/dupilumab-psd-march-2022.pdf>, listopad 2022: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/dupilumab-psd-11-2022.pdf>; firma farmaceutyczna nie poinformowała, czy zamierza kontynuować postępowanie w ciągu 60 dni od otrzymania protokołu PBAC, w związku z czym proces umieszczania na liście jest nieaktywny (<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/835.html>), jednakże planowana jest ocena dupilumabu w

AZS w lipcu 2023 r. (<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2023/PBAC-meeting-agenda-July-2023.pdf>)

^ negatywna ocena, ale nie wiadomo w jakim wskazaniu (<https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/nppa-applications/nppa-outcome-data/>);

^^ szczegółowe warunki patrz: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SF0754REC-Dupixent-RfA.pdf>;

^^^ dupilumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich (<https://www.cadth.ca/dupilumab-5>).

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampulko-strzykawki po 200 mg i 2 ampulko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W programie tym (w osobnych grupach limitowych) refundowane są również: upadacytynib (u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej) i baricytynib (u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej).

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego programu lekowego dla dupilumabu skierowanego do osób z ciężką postacią AZS w wieku 6 lat i więcej o chorych młodszymi, w wieku 6 miesięcy do 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ), w Polsce w atopowym zapaleniu skóry refundowane są także:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę;
- glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (krótkotrwałe leczenie zaostrzeń);
- leki przeciwhistaminowe;
- cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego).

Fototerapia refundowana jest w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (57/2023/DSOZ).

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

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

- cetyryzyna i lewocetyryzyna: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.
- loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.

Cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności ryczałt, patrz poniższa tabela), w tym w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów ≥ 16 r.ż., u których konieczne jest leczenie ogólne.

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

Azatiopryna oraz **metotreksat** refundowane są (za odpłatnością ryczałtową) m.in. we wskazaniu *off-label* - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (potencjalnie również w AZS).

Preparaty mykofenolanu mofetylu również finansowane są w ramach wskazań pozarejstracyjnych m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych, ale jedynie u pacjentów z niedoborami odporności (odpłatność ryczałtowa).

W ramach **immunoterapii alergenowej** finansowane są preparaty Novo-Helisen® i Purethal® – odpowiednio alergeny kurzu domowego oraz alergoidy pyłków roślinnych, a więc alergenów powietrzno pochodnych mających wpływ na przebieg AZS w aspekcie prowokowania zaostrzeń stanu zapalnego skóry (Silny 2001). Wyciągi alergenowe/alergeny kurzu domowego Novo-Helisen® przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa *itd.*, wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta (odpłatność ryczałtowa; Novo-Helisen ChPL), czyli potencjalnie może być też finansowany w AZS. Preparaty Purethal® (pyłki roślinne) refundowane są do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytku nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym, a więc w chorobach współistniejących z AZS, ale nie konkretnie w AZS (Purethal ChPL). Preparat Acarizax[™] refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E), a więc w chorobach współistniejących z AZS, ale nie konkretnie w AZS oraz w dodatku tylko u osób w wieku 12-17 lat (Obwieszczenie MZ).

Preparaty takrolimusu, feksofenadyny, pimekrolimusu oraz interferon gamma, a więc leków wymienionych w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS, nie są aktualnie refundowane w analizowanym wskazaniu.²

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

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

Tab. 32. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
Program lekowy			
dupilumab	wiek 6 lat i powyżej; ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI \geq 20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów: a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.: niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej albo przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej, b) u osób w wieku 18 lat i powyżej: niepowodzenie leczenia cyklosporyną, albo przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które	1230.0, Dupilumab	bezpłatny

² Takrolimus refundowany w innych wskazaniach (tylko w postaci doustnej), pozostałe 3 leki w ogóle nierefundowane.

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
	uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną		
upadacytynib	<p>wiek 12 lat i powyżej</p> <p>ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI\geq20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz w przypadku osób powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów: a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.: niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej albo przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej, b) u osób w wieku 18 lat i powyżej: niepowodzenie leczenia cyklosporyną, albo przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną</p>	1244.0, Upadacytynib	bezpłatny
baricytynib	<p>wiek 18 lat i powyżej</p> <p>ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI\geq20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz spełniają jedno z poniższych kryteriów: niepowodzenie leczenia cyklosporyną, albo przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie</p>	1192.0, Baricytynib	bezpłatny

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
	leczenia cyklosporyną		
Spoza programu			
hydrokortyzon	atopowe zapalenie skóry	55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	50%
klobetazol, mometazon	<ul style="list-style-type: none"> klobetazol: trudne w leczeniu choroby skóry, których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne mometazon: atopowe zapalenie skóry. 	56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	50%
betametazon	atopowe zapalenie skóry (wyprysk pieniążkowaty)	81.1 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	50%
deksametazon	początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złączające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła	81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	ryczałt
metylprednizolon	atopowe zapalenie skóry, w przypadku, kiedy tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne	82.2 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon - postacie przedłużonym uwalnianiu 0	50%
		82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednizolon	ryczałt
prednizolon	atopowe zapalenie skóry, ciężkie	82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
	choroby skóry	glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	
prednizon	atopowe zapalenie skóry	82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	ryczałt
triamcynolon	atopowe zapalenie skóry, oporne na inne metody leczenia	82.6 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	30%
metotreksat	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	120.2 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	ryczałt
mykofenolan mofetylu	<ul style="list-style-type: none"> choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności (tj. w specyficznej podgrupie chorych) 	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	ryczałt
cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów ≥ 16 r.ż., u których konieczne jest leczenie ogólne 	137.1 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	ryczałt
cyklosporyna	leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne	138.2 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
		farmaceutyczne	
azatiopryna	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	140.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	ryczałt
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> cetyryzyna/ dichlorowodorek cetyryzyny i lewocetyryzyna/ dichlorowodorek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry; loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia. 	207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30%
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> dichlorowodorek cetyryzyny, dichlorowodorek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry; loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia. 	207.2 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	30%
alergeny kurzu domowego/ wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	<ul style="list-style-type: none"> do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd. 	214.1, Alergeny kurzu domowego	ryczałt

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna (...) porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (Rozporządzenie MZ).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku ocenianą interwencję należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ). Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję) (AOTMiT 2016).

Zgodnie z zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenia atopowego zapalenia skóry (patrz rozdz. 2.1.7), standardowe postępowanie w tej chorobie stanowi zastosowanie emolientów, mokrych opatrunków, odpowiedniej diety oraz unikania czynników ryzyka. W przypadku gdy postępowanie takie nie przyniesie odpowiednich rezultatów, rekomendowane jest zastosowanie kortykosteroidów do stosowania miejscowego oraz inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo. Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych. W okresie zaostrzeń zaleca się mGKS o średniej sile działania.³ Długotrwale stosowanie mGKS, szczególnie z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi (Nowicki 2019a, Wollenberg 2018a). W celu złagodzenia świądu można stosować terapię UV lub leki przeciwhistaminowe. Fototerapia wąskozakresowym UVB wymieniana jest jako opcja leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w **wieku szkolnym** i dorosłych, natomiast UVA i PUVA jedynie u dorosłych. Wytyczne zwracają jednakże uwagę na małą

³ Wybierając miejscowy kortykosteroid, należy wziąć pod uwagę kilka czynników, w tym siłę działania danej substancji czynnej, formulację, stan pacjenta i obszar ciała, na które będzie stosowany lek. W przypadku zaostrzeń choroby rekomendowana jest intensyfikacja terapii miejscowymi kortykosteroidami.

dostępność tej metody leczenia dla pacjentów. II linię leczenia, zalecaną w przypadku niepowodzenia terapii miejscowej stanowi terapia ogólnoustrojowa. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (DUPI ChPL), dupilumab zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci (6 miesięcy - 5 lat), którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, a więc, zgodnie z powszechną praktyką kliniczną, dupilumab może być zastosowany jedynie w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazania do leczenia miejscowego. W związku z tym, w **praktyce klinicznej, dupilumab nie zastąpi kortykosteroidów do stosowania na skórę.**

Refundowane w Polsce we wskazaniu leczenia atopowego zapalenia skóry leki **przeciwhistaminowe**, zgodnie z zaleceniami (Nowicki 2019b), można zastosować w leczeniu świądu, jeśli standardowe leczenie mGKS i emolientami nie jest wystarczające, nie ma jednak dowodów, aby stosować to leczenie (nie mają widocznej istotnej różnicy w stosowaniu w porównaniu z placebo - ISAD/OPENED 2020 a najnowsze wytyczne europejskie nie zalecają ich stosowania - EuroGuiGerm 2022), w związku z czym nie można uznać tych leków jako rutynowej terapii, która mogłaby być zastąpiona przez dupilumab w praktyce klinicznej, a tym samym leków tych nie można uznać za efektywny komparator dla dupilumabu w omawianym wskazaniu. Dodatkowo w zaleceniach leki przeciwhistaminowe zajmują inne miejsce w schemacie leczenia AZS i mogą być rozpatrywane co najwyżej jako element najlepszej terapii wspomagającej (BSC).

Zgodnie ze stanowiskiem polskich (Nowicki 2019b) oraz europejskich (EuroGuiDerm 2022, Wollenberg 2020, Wollenberg 2018b) ekspertów, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu AZS **glikokorykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym nie są rekomendowane do stosowania u chorych w analizowanej grupie wiekowej. Leki te** stosowane są jedynie w krótkotrwałym (do 1 tygodnia) leczeniu zaostrzeń choroby w wyjątkowych przypadkach AZS i wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w związku z tym **nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu.** Podobnie jak leki przeciwhistaminowe, glikokorykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym mogą być rozpatrywane co najwyżej jako element najlepszej terapii wspomagającej (BSC).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi zastosowanie cyklosporyny u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b). CsA ma wąski indeks terapeutyczny i wymaga ścisłego monitorowania ciśnienia krwi i objawów niewydolności nerek (Wollenberg 2020, Wollenberg 2018b). Ze względu na ryzyko nefrotoksyczności **niezalecane jest długotrwałe stosowanie cyklosporyny** (ISAD/OPENED 2020, Wollenberg 2018b, Graaf 2022). Co więcej, stosowanie CsA w AZS u dzieci w wieku <16 lat jest **wskazaniem off-label**. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii i alergologii nie stanowi ona komparatora dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego AZS u małych dzieci. Ankietowani podkreślili również, że cyklosporyną charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa u chorych oraz nie powinna być stosowana w leczeniu długoterminowym (patrz Zlecenie nr 29/2022 dotyczące populacji pediatrycznej w wieku 6-11 lat). Podsumowując **CsA ma ograniczone znaczenie w**

populacji pediatrycznej, stąd nie stanowi adekwatnego komparatora dla dupilumabu w omawianym wskazaniu.

Po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, wytyczne kliniczne rekomendują użycie innych terapii systemowych, m.in. **azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu** (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b) lub **fototerapii**. Fototerapia, jak opisano powyżej wymieniana jest w wytycznych klinicznych jako opcja leczenia w umiarkowanym AZS, którą można kontynuować w kolejnych etapach leczenia tj. ciężkiego AZS (Nowicki 2019a).

Azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu stosowane są w AZS *off-label*. Żaden z wymienionych powyżej preparatów nie został zarejestrowany do leczenia AZS (stosowanie pozarejestrycyjne), a dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone i cechują się niską jakością (Nowicki 2015). Wymienione technologie lekowe wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz teratogennością (Nowicki 2019b). Z uwagi na szerokie wskazanie refundacyjne azatiopryny i metotreksatu (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; mykofenolan mofetylu dodatkowo zawężony do pacjentów z niedoborami odporności), w ramach którego potencjalnie można zakwalifikować leczenie AZS, nie jest możliwe określenie, czy leki te rzeczywiście są refundowane w tym wskazaniu. Jednakże, ze względu na omówioną specyfikę tych substancji, uważa się, że leki te charakteryzują się niskim zużyciem i to w zdecydowanie starszej populacji niż wnioskowana. Najpierw powinny być stosowane opcje zarejestrowane w danej populacji, dopiero jeżeli brak jest opcji ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu AZS u dzieci, konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe mogą być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, pomimo obaw dotyczących bezpieczeństwa i ograniczonych dowodów na długoterminową skuteczność (Lansang 2019). Ponadto na rzadkie stosowanie tych opcji leczniczych u chorych z AZS w Polsce wskazują oszacowania AOTMiT przeprowadzone w Analizie Weryfikacyjnej dla leku tralokinumab (Zlecenie nr 139/2022; AOTMiT BIP), obarczone wyżej wspomnianym ograniczeniem możliwości szerszego stosowania tych leków (w innych jednostkach chorobowych). W związku z powyższym, **azatiopryna, metotreksat oraz mykofenolanu mofetylu nie stanowią adekwatnego komparatora dla dupilumabu w omawianym wskazaniu** (analogicznie jak w przypadku CsA u młodzieży w wieku 12-17 lat i u dzieci w wieku 6-11 lat - patrz Zlecenie nr 85/2021 i Zlecenie nr 29/2022). Należy przy tym podkreślić, że powyższe terapie ogólne **nie są zarejestrowane w leczeniu AZS u chorych w wieku 6 miesięcy - 5 lat.**

Fototerapia zalecana w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna w leczeniu AZS cechuje się jednak małą dostępnością kliniczną, spowodowaną kosztem zakupu odpowiednich urządzeń, ich utrzymania oraz obecności wykwalifikowanej kadry (Wollenberg 2018a, Rodenbeck 2016). Ponadto wytyczne europejskie (Wollenberg 2018a) zwracają uwagę na konieczność częstych wizyt pacjenta w ośrodku oferującym fototerapię (3 do 5 razy w tygodniu przez 6-12 tygodni), co stanowi dodatkowe ograniczenie dla pacjentów do podjęcia takiej terapii. W trakcie oceny dupilumabu przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2018), również uznano, że fototerapia, ze względu na specyfikę leczenia i jej ograniczony dostęp, nie będzie zastępowana przez dupilumab i w tym sensie nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora. Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry nie jest realizowane powszechnie za pomocą fototerapii – na pojedyncze przypadki zastosowania fototerapii w

Polsce wskazano w Analizie Weryfikacyjnej dla leku tralokinumab (Zlecenie nr 139/2022; AOTMiT BIP). Ponadto nie jest zalecana we wnioskowanej grupie chorych. W związku z powyższym, **fototerapia, nie będzie zastępowana przez dupilumab w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu.**

W wytycznych klinicznych pojawiają się również inhibitory kinaz janusowych (iJAK) w ramach leczenia systemowego, jednak żaden z nich nie jest zarejestrowany w tak młodej populacji jak wnioskowana. Baricytynib i upadacytynib od niedawna refundowane są w obecnym programie leczenia AZS („Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”) obok dupilumabu. Kryteria kwalifikacji dla wszystkich 3 leków różnią się jedynie wiekiem chorych - dupilumab stosowany jest od 6. r.ż., upadacytynib od 12 r.ż. a baricytynib jedynie u dorosłych. Leki te pomimo starań o szerszą populację, nie uzyskały jej (Zlecenie nr 11/2022 i Zlecenie nr 24/2022; AOTMiT BIP). Niedawno przez AOTMiT został oceniony również trzeci inhibitor JAK - abrocycynib. Prezes Agencji nie rekomenduje jego stosowania w postaci umiarkowanej a w postaci ciężkiej rekomenduje pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy z komparatorów dostępnych w istniejącym programie leczenia AZS oraz pod warunkiem włączenia do istniejącego programu leczenia AZS (Zlecenie nr 78/2022; AOTMiT BIP). Wszystkie te leki dotyczą starszej populacji niż wnioskowana – **nie stanowią zatem komparatora dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu.**

Z kolei nierefundowany w Polsce, oceniony przez AOTMiT w 2023 r. tralokinumab nie jest zarejestrowany w tak młodej populacji jak wnioskowana (TRALO ChPL) i również zlecenie, które wpłynęło do AOTMiT dotyczy starszej populacji (Zlecenie nr 139/2022; AOTMiT BIP) – **nie stanowi on zatem komparatora dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu.**

Ponadto należy wspomnieć o **ciężkich działaniach niepożądanych** (choroby sercowo-naczyniowe, zakrzepy, rak i poważne infekcje) w przypadku ich stosowania w przewlekłych zaburzeniach zapalnych (w tym AZS) (EMA iJAK). W dniu 23 stycznia 2023 r. Komitet ds. Leków u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków zatwierdził środki zalecane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) w celu zminimalizowania ryzyka poważnych działań niepożądanych inhibitorów kinazy janusowej (JAK) stosowanych w leczeniu kilku przewlekłych chorób zapalnych. Te działania niepożądane obejmują choroby sercowo-naczyniowe, zakrzepy krwi, raka i poważne infekcje. Leki te należy stosować u następujących pacjentów tylko wtedy, **gdy nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia w następujących grupach chorych:** osoby w wieku 65 lat lub starsze, osoby ze zwiększonym ryzykiem poważnych problemów sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar), osoby palące lub palące od dłuższego czasu w przeszłości oraz osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka. Inhibitory JAK należy stosować **ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka** zakrzepów w płucach i żyłach głębokich (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ŻChZZ) innymi niż wymienione powyżej. Ponadto, jeśli to możliwe, **należy zmniejszyć dawki w grupach pacjentów**, u których występuje ryzyko ŻChZZ, raka lub poważnych problemów sercowo-naczyniowych. Zalecenia wynikają z przeglądu dostępnych danych, w tym ostatecznych wyników badania klinicznego (Ytterberg 2022) inhibitora JAK Xeljanz (tofacitinib) oraz wstępnych wyników badania obserwacyjnego z udziałem leku

Olumiant (Salinas 2022). Przegląd obejmował również porady grupy ekspertów złożonej z reumatologów, dermatologów, gastroenterologów i przedstawicieli pacjentów. W przeglądzie potwierdzono, że Xeljanz zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych problemów sercowo-naczyniowych, raka, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poważnych infekcji i zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z lekami należącymi do klasy inhibitorów TNF-alfa. EMA stwierdziła obecnie, że te ustalenia dotyczące bezpieczeństwa mają zastosowanie do wszystkich zatwierdzonych zastosowań inhibitorów JAK w przewlekłych chorobach zapalnych (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, atopowe zapalenie skóry i łysienie plackowate). EMA podkreśliła również, że informacje o produkcji dla inhibitorów JAK stosowanych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych zostaną zaktualizowane o nowe zalecenia i ostrzeżenia. Ponadto odpowiednio zmienione zostaną materiały edukacyjne dla pacjentów i pracowników służby zdrowia (EMA iJAK).

Komunikat wydany przez EMA ma odzwierciedlenie w najnowszych rekomendacjach. Zgodnie z rekomendacją refundacyjną we Włoszech dla abricytynibu, lek ten uzyskał refundację w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry (EASI ≥ 24) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego w populacjach pacjentów bez czynników ryzyka wskazanych przez EMA, u których odpowiedź na cyklosporynę była niewystarczająca lub u których takie leczenie jest przeciwwskazane lub nietolerowane, a u pacjentów z czynnikami ryzyka wskazanymi przez EMA tylko w przypadku niepowodzenia⁴ wszystkich opcji terapeutycznych refundowanych we wskazaniu (cyklosporyna i anty-interleukiny) (ABRO IT). Z kolei zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi CADTH abrocytynib i upadacytynib refundowane są u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne leki ogólnoustrojowe (np. sterydowe lub biologiczne) lub u których te terapie nie są wskazane (CADTH Cibinqo, CADTH RINVOQ; podczas gdy dupilumab refundowany jest u chorych z chorobą niewystarczająco kontrolowaną przez miejscowe terapie, lub gdy te terapie nie są wskazane; CADTH Dupixent).

Podsumowując, **inhibitory JAK nie stanowią komparatorów dla dupilumabu w analizowanym problemie decyzyjnym.**

Wymieniana niekiedy w wytycznych swoista immunoterapia alergenowa jest metodą leczenia przyczynowego AZS (Nowicki 2019), niezalecaną jako ogólna opcja leczenia i dotyczącą **jedynie wybranych pacjentów** (Wollenberg 2020 - u wybranych pacjentów z uczuleniem na pyłki kurzu domowego, brzozy lub traw, z **ciężką** postacią AZS i zaostrzeniem klinicznym w wywiadzie po ekspozycji na alergen wywołujący lub z dodatnim wynikiem testu atopowego, EuroGuiDerm 2022 - u wybranych pacjentów z uczuleniem na alergeny wziewne i wywiadem zaostrzenia klinicznego po ekspozycji na alergen sprawczy), Ponadto w Polsce preparaty immunoterapii alergenowej nie są dedykowane konkretnie

⁴ Niepowodzenie jest definiowane jako nieskuteczność/utrata skuteczności, wystąpienie zdarzeń niepożądanych lub czynników stanowiących przeciwwskazanie do leczenia.

AZS⁵. Swoista immunoterapia alergenowa w związku z powyższym **nie stanowi komparatora dla dupilumabu.**

Z uwagi na brak refundowanej terapii systemowej we wnioskowanym wskazaniu (części rozszerzającej obecny program), uznano, że **odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a więc, zgodnie z przytoczonymi powyżej wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego.** Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny (emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy jako najlepsze leczenie wspomagające przyjmowane są w skojarzeniu z terapiami systemowymi, w związku z czym stanowią również uzupełnienie analizowanej interwencji). W związku z tym najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowano jako kontynuacja stosowania emolientów oraz innych preparatów miejscowych stosowanych w przypadku zaostrzeń choroby. Należy pamiętać, że leki refundowane w tym wskazaniu **stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.**

Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC. Dla zachowania najwyższej wiarygodności wyników, badanie kliniczne przeprowadzono z zaślepieniem badanej próby, co wymusza uwzględnienie **formalnego komparatora tj. placebo** i taki został przyjęty w raporcie HTA. Opis komparatora, PLA+BSC lub BSC, nie wpływa na fakt braku technologii opcjonalnej.

⁵ Refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Wyciągi alergenowe/alergeny kurzu domowego Novo-Helisen® przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta (odpłatność ryczałtowa; Novo-Helisen ChPL), czyli potencjalnie może być też finansowany w AZS. Preparaty Purethal® (pyłki roślinne) refundowane są do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym, a więc w chorobach współistniejących z AZS, ale nie konkretnie w AZS (Purethal ChPL). Preparat Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E), a więc w chorobach współistniejących z AZS, ale nie konkretnie w AZS oraz w dodatku tylko u osób w wieku 12-17 lat

4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC

Ze względu na wybrany komparator, tj. najlepsze leczenie wspomagające, zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego, jak również stosowanie tego leczenia w ramach ocenianej interwencji (w skojarzeniu z dupilumabem), w ramach charakterystyki komparatorów przedstawiono charakterystykę przykładowego leku stosowanego w ramach leczenia standardowego, tj. kortykosteroidu do stosowania miejscowego - hydrokortyzonu (jedynej substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania) oraz miejscowego inhibitora kalcyneuryny tj. takrolimusu (substancji nie refundowanej w postaci miejscowej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry, ale zalecanej przez wytyczne kliniczne; patrz rozdz. 2.1.7). Dodatkowo, w przypadku leczenia zaostrzeń choroby, przedstawiono również charakterystykę kortykosteroidu do stosowania na skórę o dużej sile działania - mometazonu, tj. substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania. Wybór mometazonu spośród substancji czynnych refundowanych w ramach wspomnianej grupy limitowej podyktowany był największą sprzedażą. Dodatkowo w aneksie opisano przykładowy lek histaminowy jako że leki histaminowe mogą również wchodzić w skład BSC. Należy pamiętać, że leki te stanowią wyłącznie element terapii BSC, do której dupilumab jest dodawany a nie technologię opcjonalną.

4.2.1 Hydrokortyzon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące hydrokortyzonu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Hydrocortisonum AFP® (jedyne refundowanego preparatu hydrokortyzonu stosowanego na skórę; ChPL Hydrocortisonum) dostępnej na stronie <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.

Tab. 33. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

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

obkurczające naczynia krwionośne.

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny hydrokortyzonu.

Tab. 34. Status rejestracyjny hydrokortyzonu.

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

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu:

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

- we współistniejącej grzybicy układowej.

4.2.1.3 Przedawkowanie

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

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

4.2.1.4 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia naczyniowe: powierzchowne rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny;

Zaburzenia oka: jaskra lub zaćma.

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

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

4.2.2 Takrolimus

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

Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Protopic® 0,03% maść: 1 tuba 10 g, 05909990007271, Rp, 1 tuba 30 g, 05909990004973, Rp, 1 tuba 60 g, 05909990004980, Rp</p> <p>Protopic® 0,1% maść: 1 tuba 10 g, 05909990007288, Rp, 1 tuba 30 g, 05909990004997, Rp, 1 tuba 60 g, 05909990005000, Rp</p>
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne kod ATC: D11AH01</p>
Substancja czynna	<p>Takrolimus</p>
Wskazanie	<p>Atopowe zapalenie skóry:* - 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat - 0,1% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (16 lat i powyżej)</p>
Dawkowanie	<p><u>Leczenie fazy ostrej</u> Maść może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale. Leczenie maścią należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i> Leczenie należy rozpocząć od stosowania takrolimusu 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść.</p> <p>Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczą-ce tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i> U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian.</p> <p>Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować</p>

	<p>maści u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i></p> <p>Pacjenci dorośli powinni stosować 0,1% maść. Maść, aby zapobiec zaostrzeniu choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści.</p> <p>Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).</p> <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i></p> <p>U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt o mniejszej mocy - 0,03% maść. Maść, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby.</p> <p>Maści nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat do czasu uzyskania dalszych danych.</p>
Droga podania	<p>Cienką warstwę maści należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane.</p> <p>Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-α i IFN-γ.</p> <p>In vitro, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie</p>

	<p>na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.</p> <p>U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenie skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.</p> <p>U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.</p>
--	--

* **Leczenie fazy ostrej:** 1) Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) – leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów. 2) Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) – leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. **Leczenie podtrzymujące:** Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstotliwością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne).

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny takrolimusu.

Tab. 36. Status rejestracyjny takrolimusu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 lutego 2002. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Takrolimus 0,03% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.</p> <p>Leczenie fazy ostrej</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i></p> <p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.</p> <p><i>Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)</i></p> <p>Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstotliwością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne)</p>

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wazelina biała, parafina ciekła, propyleny węglan, воск biały, parafina stała, butylohydroksytoluen (E321), all-rac- α - tokoferol).

4.2.2.3 Przedawkowanie

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

4.2.2.4 Działania niepożądane

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

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

Tab. 37. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic).

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

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu; ** częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Leczenie podtrzymujące

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

4.2.3 Mometazon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące mometazonu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Momecutan® dostępnej na stronie <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.

Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Momecutan® (maść 1 mg/g, 100 g), 05909991236199, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy o silnym działaniu kod ATC: D07AC13
Substancja czynna	Furoinian mometazonu
Wskazanie	M.in. atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	<p>Jeśli nie przepisano inaczej, Momecutan należy stosować raz na dobę.</p> <p>Cienką warstwę produktu Momecutan należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze.</p> <p>Momecutan (zawierający mniej niż 5% wody, posiadający natłuszczające, okluzyjne działanie) powinien być stosowany do leczenia bardzo suchej, łuszczącej się i spierzchniętej skóry.</p> <p>Należy unikać kontaktu z oczami. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Momecutan długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż 20% powierzchni ciała).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Momecutan na skórę twarzy nie powinno trwać dłużej niż 5 dni.</p> <p>W przypadku poprawy klinicznej, często można zalecić stosowanie słabiej działających glikokortykosteroidów.</p> <p>Często przydatna jest tak zwana terapia tandemu, polegająca np. na stosowaniu raz na dobę produktu leczniczego Momecutan, a następnie 12 godzin później odpowiedniego zewnętrznego środka bez substancji czynnej.</p> <p>Odpowiednie może być również leczenie przerywane, to znaczy zamienne stosowanie produktu leczniczego Momecutan i środka stosowanego zewnętrze bez substancji</p>

	<p>czynnej w schemacie tygodniowym.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie są dostępne wystarczające badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania maści zawierającej mometazon przez czas dłuższy niż 3 tygodnie.</p> <p>U dzieci, Momecutan powinien być stosowany przez najkrótszy możliwy okres leczenia i w najmniejszej możliwej dawce, zapewniającej skuteczność terapeutyczną. Czas stosowania wynosi maksymalnie 3 tygodnie dla dzieci powyżej 6 lat.</p> <p>U dzieci Momecutan powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (mniej niż 10% powierzchni ciała).</p>
Droga podania	Podanie na skórę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dane kliniczne potwierdzają, że mometazonu furoinian należy do klasy silnie działających glikokortykosteroidów. W przeprowadzonym na myszach teście z olejem krotonowym, mometazonu furoinian (ED₅₀ = 0,2 µg/ucho) był tak samo skuteczny, jak betametazonu walerianian po jednorazowym zastosowaniu i około 8 razy silniejszy po 5 dniach aplikacji (ED₅₀ = 0,002 µg/ucho na dobę wzgl. 0,014 µg/ucho na dobę).</p> <p>Podczas badania innych typowych działań glikokortykosteroidów, ustalono, że mometazonu furoinian (ED₅₀ = 5,3 µg/ucho/dzień), po 5 dniach stosowania u myszy, miał znacząco mniejsze działanie hamujące na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza niż betametazonu walerianian (ED₅₀ = 3,1 µg/ucho/dzień). W porównaniu z betametazonu walerianianem, eksperymentalnie określony indeks terapeutyczny mometazonu furoinianu jest taki, że można oczekiwać 3 - 10-krotnie większego teoretycznego bezpieczeństwa. Indeks terapeutyczny został określony przy zastosowaniu standardowych procedur laboratoryjnych i jest oparty na stosunku, który może być obliczony z ED₅₀ ogólnej aktywności (odpowiednio lizy komórek grasicy i zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza) i miejscowego działania przeciwzapalnego.</p>

4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny mometazonu.

Tab. 39. Status rejestracyjny mometazonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 30 kwietnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 października 2018.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Mometazon jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i swiądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, mometazonu furoinian, inne glikokortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wazelina biała (zawiera all-rac- α -Tokoferol), wosk biały, glikolu propylenowego monopalmitynostearynian, glikol heksylenowy, kwas fosforowy, rozcieńczony 10%).

Stosowanie mometazonu jest przeciwwskazane w przypadku występowania trądziku różowatego, trądziku pospolitego, zaniku skóry, zapalenia skóry wokół ust, świądu w okolicy odbytu i narządów płciowych, pieluszkowego zapalenia skóry, zakażeń bakteryjnych (np. liszajec, ropne zapalenie skóry), wirusowych (np. opryszczka zwykła, półpasiec i ospa wietrzna, brodawki zwykłe, kłykciny kończyste, mięczak zakaźny), pasożytniczych lub grzybiczych skóry (np. wywołanych przez drożdżaki i dermatofity), w przypadkach zakażenia wirusem opryszczki-półpaśca, gruźlicy, kity lub odczynów poszczepiennych. Mometazonu nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.

Ze względu na bardzo niewielkie ryzyko wystąpienia jaskry prostej lub zaćmy podtorebkowej, na ogół należy unikać stosowania w obrębie oka i powieki.

Mometazonu nie należy nakładać na rany lub owrzodzenia skóry.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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

Dalsze postępowanie należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta.

4.2.3.4 Działania niepożądane

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko zapalenie mieszków włosowych

Częstość nieznana zakażenia, czyraki

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko uczucie pieczenia

Częstość nieznana parestezje

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko jaskra

Częstość nieznana nieostre widzenie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często mrowienie, klucie

Niezbyt często powstawanie grudek, krosty

Częstość nieznana kontaktowe zapalenie skóry, niedobór barwnika, nadmierne owłosienie, rozstępy, trądzikopodobne zapalenie skóry, zanik skóry

Bardzo rzadko świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana ból w miejscu podania, reakcje w miejscu stosowania

Podczas miejscowego stosowania glikokortykosteroidów w pojedynczych przypadkach obserwowano następujące miejscowe działania niepożądane: suchą skórę, podrażnienie skóry, zapalenie skóry, zapalenie skóry wokół ust, macerację skóry, potówki, teleangiektazje i wtórne zakażenia.

Działania niepożądane o częstości nieznannej: Podczas stosowania miejscowych glikokortykosteroidów może wystąpić odwracalne zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga.

Dzieci i młodzież

Ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała, dzieci i młodzież mogą wykazywać większą niż dorośli wrażliwość w odniesieniu do zaburzeń czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zespołu Cushinga, wywołanych przez miejscowo stosowane glikokortykosteroidy.

Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W przeglądzie systematycznym Rehal 2011 poszukiwano punktów końcowych w badaniach klinicznych dla AZS w latach 1985-2010, identyfikując najczęstsze. Zidentyfikowano 382 randomizowane badania kliniczne, w których wykorzystywano 20 instrumentów oceniających nasilenie choroby oraz 14 instrumentów dotyczących jakości życia. Najczęściej wykorzystywanymi instrumentami w latach 1985-2010 były:

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

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

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

Międzynarodowa grupa *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME) rekomenduje 4 domeny i narzędzia do uwzględnienia we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry (Williams 2022):

- objawy pacjenta mierzone za pomocą pomiaru *Patient-Oriented Eczema Measure* i szczytu dla nasilenia świądu w ciągu 24 godzin wg *Numerical Rating Scale*,
- objawy kliniczne mierzone za pomocą *Eczema Area and Severity Index*,
- jakość życia mierzona za pomocą *Dermatology Life Quality Index* - serii dla dorosłych, dzieci i niemowląt
- oraz długoterminowa kontrola mierzona za pomocą *Recap* (dla AZS) lub *Atopic Dermatitis Control Tool* (ADCT).

Również istotny jest profil bezpieczeństwa leku.

Międzynarodowa grupa *Harmonising Outcome Measures for Eczema in Clinical Practice* (HOME-CP) rekomenduje w praktyce klinicznej do kontroli choroby wykorzystanie *Recap of Atopic Eczema* (RECAP) i *Atopic Dermatitis Control Tool* (ADCT), a do pomiaru intensywności świądu 3 NRS i PROMIS (Leshem 2022).

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

SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD

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

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

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

Przeprowadzono wiele badań nad walidacją tej skali i uznano ją za wiarygodne narzędzie zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce klinicznej. SCORAD wykazuje wysoką korelację z ogólną oceną nasilenia choroby oraz EASI. Cechuje się dobrą odtwarzalnością u dzieci i dorosłych z różnym stopniem nasilenia choroby, chociaż niektóre badania wykazały wysoką zmienność między poszczególnymi osobami w ocenie lichenizacji i rozległości zmian skórnych. Ponadto SCORAD wykazuje dobrą czułość na zmiany, jest łatwa w interpretacji, a jedynie niewielki odsetek badanych uzyskuje maksymalny lub minimalny wynik (Bożek 2016, Oranje 2011).

Eczema Area and Severity Index, EASI

Jest drugą co do częstości stosowaną skalą oceniającą nasilenie atopowego zapalenia skóry. Została ona stworzona w 2001 roku i przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Jest zmodyfikowaną wersją wskaźnika PASI służącego do oceny nasilenia łuszczycy. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczosa 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 zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty.

Wskaźnik EASI cechuje się dobrą powtarzalnością i mniejszą niż w przypadku SCORAD odtwarzalnością - duża zmienność występuje zwłaszcza w przypadku oceny nacieku. Jest spójny wewnętrznie i czuły na klinicznie istotne zmiany. Zaletą tej skali jest również jej jednowymiarowość - uwzględnia tylko objawy kliniczne, które są oceniane w z góry określonych obszarach ciała, w przeciwieństwie do SCORAD, gdzie wybór miejsca należy do oceniającego. Uważa się, że skala EASI jest przydatna, bardziej niż SCORAD, do oceny

skuteczności leczenia, zwłaszcza w badaniach klinicznych. Dotychczas główną wadą EASI był brak określonych wartości wyniku dla łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby. W 2015 roku zaproponowano po raz pierwszy następującą interpretację wyniku EASI:

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

Investigator Global Assessment, IGA

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

Nierzadko IGA jest uznawana za złoty standard, z którym są porównywane nowo opracowane narzędzia. Jest skalą często stosowaną w badaniach klinicznych. Analiza 317 badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, wykazała, że w 32% z nich stosowano IGA jako wskaźnik oceny skuteczności leczenia. Występuje jednak duża zmienność pomiędzy różnymi badaniami w stosowanych wersjach tej skali, jej interpretacji i nazewnictwie (Bożek 2016, Futamura 2016).

Patient-oriented Eczema Measure, POEM

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

Numerical Rating Scale, NRS

NRS składa się z jednej domeny, która może przyjąć wynik od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorszy możliwy do wyobrażenia”). Pacjenci proszeni są o ocenę intensywności swędzenia za pomocą tej skali. Charakteryzuje się wysoką niezawodnością i aktualnością, a

także jest popularnym wyborem dla wszystkich pacjentów ze względu na jej prosty format (NRS).

Global Individual Signs Score, GISS

Poszczególne zmiany chorobowe związane z atopowym zapaleniem skóry są oceniane globalnie (dla całego ciała, a nie według regionu anatomicznego) w 4-punktowej skali (0 - brak do 3 - ciężkie) przy użyciu kryteriów klasyfikacji ciężkości EASI. Łączny wynik, który wynosi od 0 do 12, jest sumą czterech składników, przy czym wyższy wynik wskazuje większą ciężkość choroby (Guttman-Yassky 2019).

Dermatology Life Quality Index, DLQI

Kwestionariusz *Dermatology Life Quality Index* służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3-bardzo często). Wskaźnik DLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia. Wynik DLQI można przedstawiać jako sumę uzyskanych punktów lub jako procent, jaki stanowi suma uzyskanych punktów w stosunku do wartości maksymalnej (30) (Finlay 1994).

Childrens' Dermatology Life Quality Index, CDLQI

Childrens' Dermatology Life Quality Index jest zwalidowanym kwestionariuszem przeznaczonym do pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia (ang. *quality of life*, QOL) u dzieci w wieku ≥ 4 lat (Lewis-Jones 1995). Celem kwestionariusza jest zmierzenie, jak bardzo problem skórny pacjenta wpłynął na pacjenta w okresie ostatniego tygodnia. Aby wypełnić kwestionariusz, pacjenci muszą udzielić odpowiedzi na 10 pytań (pytania koncentrują się na domenach, takich jak objawy, uczucia związane z chorobą, wpływ choroby na czas wolny, szkołę lub wakacje, relacje osobiste, sen, skutki uboczne leczenia choroby skóry. Jeśli wymagana jest pomoc rodzica lub dorosłego opiekuna, zaleca się, aby ta sama osoba asystowała pacjentowi przez cały czas trwania badania. Wersja rysunkowa CDLQI wykorzystuje ten sam tekst i system punktacji, co oryginalna CDLQI, ale zawiera 10 kolorowych rysunków psa ilustrujących temat każdego pytania. Ocena dotyczy 7 ostatnich dni. Dziewięć z 10 pytań ocenia się w następujący sposób: bardzo = 3, całkiem sporo = 2, tylko trochę = 1, wcale = 0, pytanie bez odpowiedzi = 0. Pytanie 7 ma dodatkową możliwą odpowiedź (uniemożliwione pójście do szkoły), której przypisuje się 3 punkty. CDLQI dla pacjenta to suma punktów każdego pytania, przy czym maksymalna liczba punktów wynosi 30, a minimalna 0. Im wyższy wynik, tym większy wpływ na QOL. CDLQI można również wyrazić jako procent maksymalnego możliwego wyniku 30. Wynik można interpretować w następujący sposób: 0-1 pkt. - brak wpływu na jakość życia; 2-6 pkt. - mały wpływ na jakość życia; 7-12 pkt. - umiarkowany wpływ na jakość życia; 13-18 pkt - duży wpływ na jakość życia; 19-30 pkt - wyjątkowo duży wpływ na jakość życia (Olsen 2016).

Infants' Dermatology Quality of Life Index, IDQOL

Infants' Dermatology Quality of Life Index jest zwalidowanym kwestionariuszem opracowanym w celu pomiaru wpływu chorób skóry na jakość życia niemowląt i dzieci w

wieku przedszkolnym <4 lat (Lewis-Jones 2001). Kwestionariusz IDQOL wypełnia rodzic lub opiekun dziecka. Zaleca się, aby przez cały czas trwania badania kwestionariusz w imieniu pacjenta wypełniała ta sama osoba. Kwestionariusz składa się z 10 pytań dotyczących świądu i drapania, nastroju dziecka, ile czasu zajmuje dziecku zasypianie, czy wyprysk przeszkadzał dziecku w zabawie, pływaniu lub uczestnictwie w innych zajęciach rodzinnych, problemów podczas posiłków, problemów spowodowanych leczeniem, poziomu komfortu podczas ubierania lub rozbierania dziecka i problemów podczas kąpieli. Każde pytanie dotyczy wpływu w poprzednim tygodniu i jest oceniane w skali od 0 (minimalny wpływ) do 3 (maksymalny wpływ). IDQOL dla pacjenta jest sumą punktów każdego pytania, przy czym maksymalna liczba punktów wynosi 30, a minimalna 0. Im wyższy wynik, tym większy wpływ na QOL (bardziej pogarsza się jakość życia). IDQOL można również wyrazić jako procent maksymalnego możliwego wyniku 30. Ujemna zmiana w stosunku do wartości początkowej wskazywała na poprawę QoL.

Dermatitis Family Index, DFI

Wpływ na życie rodzinne został udokumentowany w rodzinach dzieci z bardzo ciężkim AZS. DFI (*Dermatitis Family Index*) było pierwszym narzędziem oceniającym wpływ posiadania dziecka z AZS na QOL rodziny (Lawson 1998). 10-punktowy kwestionariusz specyficzny dla choroby został utworzony po wywiadach etnograficznych i grupach fokusowych, które ujawniły obszary QOL rodziny dotknięte AZS. Narzędzie do samodzielnego stosowania wypełnia dorosły członek rodziny dziecka dotkniętego zapaleniem skóry. Zaleca się, aby przez cały czas trwania badania kwestionariusz w imieniu pacjenta wypełniała ta sama osoba. Pozycje dotyczą prac domowych, przygotowywania posiłków, snu, spędzania wolnego czasu przez rodzinę, zakupów, wydatków, zmęczenia, niepokoju emocjonalnego, związków i wpływu pomocy w leczeniu na życie głównego opiekuna. Pytania DFI są oceniane na czterostopniowej skali Likerta w zakresie od 0 do 3, tak więc całkowity wynik DFI mieści się w zakresie od 0 do 30. Ramy czasowe odniesienia to ostatni tydzień. Wyższy wynik DFI wskazuje na większe upośledzenie rodzinnej jakości życia związane z AZS.

RECAP

RECAP to siedmiopunktowy kwestionariusz przeznaczony do uchwycenia doświadczenia kontroli wyprysku we wszystkich grupach wiekowych i nasileniu wyprysku. Istnieją dwie wersje: wersja zgłaszana przez samego pacjenta dla dorosłych/starszych dzieci oraz wersja zgłaszana przez opiekuna dla młodszych dzieci. Każde z siedmiu pytań w RECAP ma taką samą wagę i jest oceniane od 0 do 4 (łączy wynik 0-28). Jeśli jedno pytanie pozostanie bez odpowiedzi, otrzymuje wynik 0, a wyniki są sumowane i wyrażane jak zwykle z maksymalnie 28 punktów. Jeśli dwa lub więcej pytań pozostaje bez odpowiedzi, kwestionariusz nie jest punktowany. Jeśli wybrano dwie lub więcej opcji odpowiedzi, należy odnotować opcję odpowiedzi z najwyższym wynikiem. Tabela pokazująca, w jaki sposób zasady punktacji odnoszą się do odpowiedzi na każde pytanie, dostępna jest na stronie <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/recap.aspx> [dostęp 09.08.2022 r.]. Brak polskiej wersji kwestionariusza.

Atopic Dermatitis Control Tool, ADCT

ADCT to zwalidowane (u dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż.), zwięzłe i łatwe do oceny narzędzie do stosowania w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych. Sześć zwięzłych pytań pozwala pacjentom i lekarzom ocenić różne wymiary postrzeganej przez pacjenta

kontroli AZS (ogólne nasilenie objawów AZS, częstotliwość intensywnych epizodów świądu, nasilenie dolegliwości związanych z AZS, wpływ na częstotliwość snu, wpływ AZS na codzienne czynności, wpływ AZS na nastrój lub emocje). Każde z pytań oceniane od 0 do 4 pkt., łącznie do uzyskania od 0 do 24 pkt. Wyższy wynik wskazuje na mniejszą kontrolę AZS - AZS może nie być dobrze kontrolowane, jeśli: całkowity wynik ADCT wynosi co najmniej 7 punktów LUB Jedna z odpowiedzi pacjenta znajduje się w niebieskim polu w tabeli ADCT (patrz stron podana poniżej). Ponadto zmiana o 5 punktów to próg znaczącej zmiany (klinicznie istotnej poprawy kontroli lub klinicznie istotnego pogorszenia). ADCT może być stosowany samodzielnie przez pacjentów i wykorzystywany podczas rutynowych konsultacji, a jego celem jest ułatwienie konstruktywnej dyskusji między pacjentem a lekarzem na temat kontroli AZS. Pytania i punktacja dostępne są na stronie <https://www.adcontroltool.com/adct-how-to-use/adct-in-clinical-practice> [dostęp 09.08.2022 r.]. Dostępne jest tłumaczenie kwestionariusza na język polski.

Podsumowanie

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono odpowiedź na leczenie, wyrażoną w postaci poprawy ocenianej zmiany mierzonej za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała, a także jakość życia i tzw. przeżycie leku. Do oceny zmian skórnych stosowane są zobiektywizowane skale m.in. SCORAD, EASI, które pozwalają ocenić stan wyjściowy chorego w zakresie zarówno objawów podmiotowych jak i objawów przedmiotowych. Do oceny jakości życia wykorzystuje się specyficzne skale stosowane w chorobach dermatologicznych. Stąd pomimo przewlekłego charakteru choroby (brak możliwości oceny wpływu leczenia na przeżycie całkowite) istnieje szereg narzędzi umożliwiających wiarygodną ocenę skuteczności leczenia. Ponadto, zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Rehal 2011, Hill 2016, Williams 2022) dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych dla AZS wykazują, że narzędzia wskazane w niniejszym rozdziale są szeroko stosowane do oceny stanu zdrowia pacjentów oraz określenia skuteczności leczenia, co pozwala wnioskować, że te punkty końcowe są istotne z perspektywy chorego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono m.in.:

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

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z emolientami i/lub miejscowymi sterydami oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dupilumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry lekowego u pacjentów w wieku 6 miesięcy - 5 lat (dopuszczono również badania dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS, jeśli dodatkowo wydzielono wyniki dla postaci ciężkiej a w przypadku braku takich badań po prostu dotyczące chorych w tym wieku z umiarkowanym lub ciężkim AZS).

5.2 Wielkość populacji w badaniach klinicznych

Wielkość populacji w badaniach klinicznych

W opracowaniach dotyczących prawidłowego projektowania badań klinicznych podkreśla się wagę starannie określonej liczebności badanej populacji pacjentów. Właściwie dobrana wielkość populacji umożliwia racjonalne wykorzystanie zasobów takich jak przewidziany czas trwania badania, wysiłek pacjentów i zasoby pieniężne. Opis szacowania wielkości populacji, który uzasadnia liczbę włączonych do badania pacjentów powinien być jasno przedstawiony w protokole i zawierać takie elementy jak przyjęta moc testów statystycznych, poziom istotności statystycznej oraz wielkość minimalnego efektu terapeutycznego badanej interwencji. Autorzy publikacji dotyczących szacowania wielkości populacji zwracają uwagę na powiązanie wielkości populacji z oczekiwanym efektem terapeutycznym interwencji. Jeśli przewidywana wielkość efektu terapeutycznego danej interwencji jest mała to niezbędne jest przeprowadzenie badania na większej populacji. **Przy dużym efekcie terapeutycznym wyrażonym istotnością statystyczną ale również przewagą kliniczną interwencji (ocena ekspertów, wyniki badań pilotażowych, inne znane przesłanki) wystarczająca jest niewielka liczebność badanej populacji** (Kirby 2002, Rohrig 2010, Jalian 2014). Należy też podkreślić, że precyzyjne szacowanie wielkości populacji docelowej podyktowane jest tym, aby próba badana nie była ani zbyt duża ani zbyt mała. Niedoszacowanie wielkości próby powoduje nieosiągnięcie celu badania (np. brak istotności statystycznej różnicy), natomiast przeszacowanie liczebności próby powoduje wzrost kosztów oraz niepotrzebne narażenie części pacjentów na udział w badaniu. Jeśli zatem w badaniu wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego to oznacza, że liczebność próby została prawidłowo oszacowana.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego, w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

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

Tab. 40. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniający kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C):	Placebo w dodaniu do BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI; ○ IGA; ○ SCORAD; ○ POEM; ○ NRS; ○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Program lekowy: LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY (ICD-10: L20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <p>1) wieku</p> <p>a) wiek 6 miesięcy i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii dupilumabem,</p> <p>lub</p> <p>b) wiek 12 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii upadacytynibem,</p> <p>lub</p> <p>c) wiek 18 lat i powyżej- w przypadku kwalifikacji do terapii baricytynibem;</p> <p>2) ciężka postać atopowego zapalenia skóry (EASI₁≥20) u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego oraz, w przypadku osób powyżej 6 r.ż., u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne, a w przypadku osób</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1) dupilumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2) upadacytynib i baricytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) badania biochemiczne:</p> <p>a) stężenie kreatyniny,</p> <p>b) stężenie mocznika,</p> <p>c) odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>d) stężenie aminotransferazy alaninowej AIAT,</p> <p>e) stężenie aminotransferazy asparaginianowej AspAT,</p> <p>f) lipidogram w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub baricytynibem;</p> <p>3) badania wirusologiczne w</p>

<p>powyżej 12 r.ż. spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej albo - przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej, <p>b) u osób w wieku 18 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie leczenia cyklosporyną, albo - przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną; <p>3) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego substancji czynnej, którą odbywa się leczenie.</p> <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dupilumabem, upadacytynibem lub baricytynibem w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p>		<p>przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub baricytynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) obecność antygeny HBs, b) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową, c) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); <p>4) badanie ogólne moczu;</p> <p>5) RTG klatki piersiowej z opisem, maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją (w przypadku pacjentów w wieku od 6 mies. do 18 lat - do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>6) EKG z opisem w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia dupilumabem (pacjenci w wieku od 6 mies. do 18 lat - do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub baricytynibem;</p> <p>8) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>9) ocena nasilenia objawów choroby</p>
---	--	---

<p>2. Kryteria uniemożliwiające włącznie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym; 2) aktywne zakażenie pasożytnicze lub infekcja, która w opinii lekarza jest przeciwwskazaniem do terapii dupilumabem; 3) ciąża lub laktacja. <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>Lekarz prowadzący może w każdym momencie czasowym przerwać bądź zakończyć leczenie zgodnie ze swoją wiedzą medyczną.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi ocenianej po 16 tygodniach leczenia substancją czynną ujętą w programie lekowym rozumiany jako spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI), oraz b) nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI/CDLQI/IDQOL o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji, oraz c) w przypadku leczenia dupilumabem osób w wieku od 6 do 11 lat brak kwalifikacji do zwiększenia dawki; 2) w przypadku osób w wieku od 6 do 11 lat, u których zwiększono dawkę, brak odpowiedzi ocenianej po maksymalnie 52 tyg. leczenia dupilumabem rozumianej jako nieuzyskanie co 		<p>wg EASI;</p> <ol style="list-style-type: none"> 10) ocena jakości życia wg DLQI u osób ≥ 18 r.ż., u osób od 4 r.ż. do 18 r.ż. skalą CDLQI, a u osób od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL; 11) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania po 16 tygodniach (+/- 14dni), a następnie co 3 miesiące (+/- 14 dni):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem,; 2) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika; c) odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AlAT, e) stężenie AspAT, f) lipidogram w przypadku monitorowania leczenia upadacytynibem lub baricytynibem; 3) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 4) ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;
---	--	---

<p>najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem Eczema Area and Severity Index score (EASI);</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>4) ciąża lub laktacja;</p> <p>5) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich;</p> <p>6) rezygnacja pacjenta;</p> <p>7) spełnienie któregośkolwiek z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami określonymi w punkcie 3.</p> <p>5. Ponowne włączenie do programu</p> <p>1) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej ujętej w programie lekowym i zastosowanej zgodnie z treścią programu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta;</p> <p>2) do programu mogą zostać włączane, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu z powodu ciąży lub laktacji, które w momencie wyłączenia nie spełniały innych kryteriów wyłączenia z programu. Pacjentki</p>		<p>5) ocena jakości życia wg DLQI u osób ≥ 18 r.ż., u osób od 4 r.ż. do 18 r.ż. skalą CDLQI, a u osób od 6 mies. do poniżej 4 lat skalą IDQOL;</p> <p>6) ocena skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--

te w momencie ponownego włączenia do programu nie mogą spełniać żadnego z kryteriów wyłączenia.		
---	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 41. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego										
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	B.124,	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp.-strzyk. po 1,14 ml	05909991404741	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	B.124,	bezpłatny	0
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	1244.0, Upadacytynib	3341,52	3508,60	3508,60	B.124,	bezpłatny	0
Baricitinibum	Olumiant, tabl. powł., 2 mg	35 szt.	03837000170740	1192.0, Baricytynib	5194,85	5454,59	5454,59	B.124,	bezpłatny	0
Baricitinibum	Olumiant, tabl. powł., 4 mg	35 szt.	03837000170825	1192.0, Baricytynib	5194,85	5454,59	5454,59	B.124,	bezpłatny	0

* wymieniono program dotyczący AZS, ale wszystkie te preparaty finansowane są również w ramach innych programów lekowych.

Tab. 42. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Hydrocortisoni acetatas	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	05909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	4,81	5,05	7,07	7,07	50%	3,54
Clobetasoli propionas	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997013800	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,82	13,46	17,51	16,90	50%	9,06
Clobetasoli propionas	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997196497	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,83	13,47	17,52	16,90	50%	9,07
Clobetasoli propionas	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909990369928	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	16,63	17,46	21,51	16,90	50%	13,06
Mometasoni furoas	Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,71	12,30	16,35	16,35	50%	8,18

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mometasoni furoas	Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	24,57	25,80	32,12	32,12	50%	16,06
Mometasoni furoas	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	21,60	22,68	28,75	28,75	50%	14,38
Mometasoni furoas	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	15,12	15,88	19,93	16,90	50%	11,48
Mometasoni furoas	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,42	13,04	17,09	16,90	50%	8,64
Mometasonum	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,34	11,91	15,79	15,79	50%	7,90
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	54,00	56,70	66,87	66,87	50%	33,44
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,83	27,65	ryczałt	6,38
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,53	55,30	ryczałt	8,92
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	250,34	262,86	281,95	276,48	ryczałt	33,91
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991472535	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	250,56	263,09	282,18	276,48	ryczałt	34,14
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,63	265,26	284,35	276,48	ryczałt	36,31
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,52	53,05	62,82	55,30	ryczałt	13,21
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	527,27	552,95	552,95	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	100,33	105,35	119,12	110,59	ryczałt	19,91
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,06	106,11	119,88	110,59	ryczałt	20,67
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,96	17,81	21,95	13,82	ryczałt	11,33
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,66	265,29	284,38	276,48	ryczałt	36,34
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,53	53,06	62,83	55,30	ryczałt	13,22
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,48	8,90	11,38	6,91	ryczałt	7,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,07	106,12	119,89	110,59	ryczałt	20,68
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,48	11,00	14,71	14,71	50%	7,36
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,80	11,34	15,04	14,71	50%	7,69
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,40	34,02	42,81	42,81	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	9,23	8,03	ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Mepreton, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,06	22,11	28,47	28,47	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Mepreton, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	9,23	8,03	ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Mepreton, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	11,34	15,41	15,41	ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	32,10	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	ryczałt	4,38
Prednisolonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,75	10,22	1,46	ryczałt	10,22

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,21	25,07	14,56	ryczałt	13,71
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,35	34,39	29,12	ryczałt	9,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,48	36,40	36,40	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,81	15,08	7,28	ryczałt	11,00
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,64	16,42	21,20	21,20	30%	6,36
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,375 ml	05907626701852	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,375 ml	05907626701869	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,30	75,92	87,34	87,34	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,5 ml	05907626701920	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,39	101,21	114,33	114,33	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,75 ml	05907626702040	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,59	151,82	167,24	167,24	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 1 ml	05909990735242	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,79	202,43	219,56	219,56	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 1,25 ml	05909990735273	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,98	253,03	271,30	271,30	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 1,5 ml	05909990735303	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,18	303,64	323,06	323,06	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,15 ml	05909990791286	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. po	05909990791347	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty -	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		0,2 ml		<i>metotreksat do stosowania podskórnego</i>						
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	361,26	379,32	400,48	400,48	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	505,76	531,05	555,67	555,67	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	650,27	682,78	710,86	710,86	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	794,77	834,51	866,05	866,05	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	867,41	910,78	944,04	944,04	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	18,07	18,97	23,92	22,27	ryczałt	4,85
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	24,09	25,29	31,25	29,69	ryczałt	4,76
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	30,11	31,62	38,45	37,12	ryczałt	4,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	36,15	37,96	45,65	44,54	ryczałt	4,31
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	42,15	44,26	52,80	51,96	ryczałt	4,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	48,19	50,60	59,72	59,39	ryczałt	3,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	54,19	56,90	66,60	66,60	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,24	63,25	73,51	73,51	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,28	75,89	87,31	87,31	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,28	75,89	87,31	87,31	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,38	101,20	114,32	114,32	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	151,80	167,22	167,22	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,76	202,40	219,52	219,52	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,95	253,00	271,27	271,27	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	151,80	167,22	167,22	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,76	202,40	219,52	219,52	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po	05055565731048	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty -	385,52	404,80	426,52	426,52	ryczałt	6,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		0,4 ml		<i>metotreksat do stosowania podskórnego</i>						
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	481,90	506,00	530,04	530,04	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	314,88	330,62	350,04	350,04	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	120.2, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	209,24	219,70	232,84	108,46	ryczałt	127,58
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	107,68	113,06	124,20	77,47	ryczałt	49,93

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	107,68	113,06	124,20	77,47	ryczałt	49,93
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	62,64	65,77	76,90	76,90	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	70,20	73,71	84,84	77,47	ryczałt	10,57
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	66,80	70,14	81,27	77,47	ryczałt	7,00
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	134.0, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	66,80	70,14	81,27	77,47	ryczałt	7,00
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosparyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosparyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosparyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	119,41	133,87	133,87	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	137.1, Lek przeciwnowotworowy immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosparyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,72	119,41	133,87	133,87	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,13	ryczałt	26,93
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	245,01	257,26	275,73	267,74	ryczałt	11,19
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,19	64,25	74,72	66,94	ryczałt	10,98
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	137.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	122,18	128,29	142,76	133,87	ryczałt	12,09
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480424	138.2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	268,37	281,79	301,56	301,56	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	138.2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	268,38	281,80	301,57	301,57	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	138.2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	138.2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	307,30	322,67	342,44	310,64	ryczałt	35,00
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,25	8,02	30%	3,64
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,02	10,52	13,94	12,03	30%	5,52
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,76	12,03	30%	6,34
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,75	12,03	30%	6,33
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,39	20,36	25,75	24,05	30%	8,92
Cetirizini dihydrochloridum	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,10	7,46	9,91	8,02	30%	4,30
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,01	12,03	30%	7,59
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	26,46	27,78	32,91	22,45	30%	17,20
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,40	10,92	14,34	12,03	30%	5,92

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
m										
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	20 szt.	05909990656929	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,37	10,89	13,34	8,02	30%	7,73
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990656936	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	17,97	11,22	30%	10,12
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990656943	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,55	16,33	19,75	12,03	30%	11,33
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991462475	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,23	32,79	39,67	36,08	30%	14,41
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991192600	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,67	38,50	45,38	36,08	30%	20,12
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,27	32,83	39,71	36,08	30%	14,45
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990904129	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,85	15,59	18,83	11,22	30%	10,98
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05906414000726	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,06	21,06	26,19	22,45	30%	10,48
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05906414000733	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,17	33,67	30%	14,60
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990790807	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,77	10,26	13,49	11,22	30%	5,64
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05902020241133	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,63	20,61	25,74	22,45	30%	10,03
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 szt.	05902020241140	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	29,45	30,92	37,51	33,67	30%	13,94
Levocetirizini dihydrochloridum	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991060589	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,81	10,30	13,53	11,22	30%	5,68

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levocetirizini dihydrochloridum	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781720	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,19	11,75	14,98	11,22	30%	7,13
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,53	15,26	18,49	11,22	30%	10,64
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	29,97	31,47	38,06	33,67	30%	14,49
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,01	12,03	30%	7,59
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,92	25,12	30,51	24,05	30%	13,68
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	38,23	40,14	47,02	36,08	30%	21,76
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	12,71	16,13	12,03	30%	7,71
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,91	25,11	30,50	24,05	30%	13,67
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,96	37,76	44,64	36,08	30%	19,38
Loratadinum	Loratan, kaps. miękke, 10 mg	30 szt.	05909990909049	207.1, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	13,04	16,46	12,03	30%	8,04
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 10 ml	05909991103811	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	6,79	7,13	9,59	8,58	30%	3,58
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 butelka 20 ml	05909991103835	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,70	16,70	30%	5,01
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but. po 100 ml	05909990851119	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,98	10,48	12,94	8,58	30%	6,93
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. po 75 ml	05909990781515	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,29	8,70	10,66	6,43	30%	6,16
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	16,47	16,47	30%	4,94
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991457020	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,40	13,02	17,13	17,13	30%	5,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzedowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cetirizini dihydrochloridum	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	05909990184736	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,42	13,04	17,15	17,15	30%	5,15
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990904099	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,91	18,81	22,92	17,15	30%	10,92
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,59	17,42	21,53	17,15	30%	9,53
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909991376550	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,63	17,46	21,57	17,15	30%	9,57
Levocetirizini dihydrochloridum	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	05909990619627	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	19,38	20,35	24,46	17,15	30%	12,46
Loratadinum	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	05909990739318	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,29	9,75	12,60	10,29	30%	5,40
Loratadinum	Loratan, syrap, 5 mg/5 ml	125 ml	05909990839018	207.2, Lek przeciwhistaminowy do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	15,42	10,72	30%	7,92
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	214.1, Alergeny kurzu domowego	357,39	375,26	397,14	397,14	ryczałt	19,41
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	214.1, Alergeny kurzu domowego	529,20	555,66	576,28	343,68	ryczałt	249,40
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	214.1, Alergeny kurzu domowego	1058,40	1111,32	1140,06	687,36	ryczałt	486,30

7.3 Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dichlorowodorku cetyryzyny. Dane dotyczące technologii stosowanej w ramach BSC opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Zyrtec 10 mg (ChPL Zyrtec) dostępnej na stronie <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.

Tab. 43. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Zyrtec, 10 mg, tabletki powlekane 05909990184637, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R06A E07
Substancja czynna	Dichlorowodorek cetyryzyny
Wskazanie	Atopowe zapalenie skóry (pozarejestacyjne)
Dawkowanie	<p>Dorośli:</p> <p>10 mg (1 tabletki) raz na dobę.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Brak danych wskazujących na konieczność zmniejszenia dawki leku u osób w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest u nich prawidłowa.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Brak danych określających stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ cetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z tabelą w ChPL Zyrtec.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów, u których występują wyłącznie zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej: „Zaburzenia czynności nerek”).</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki.</p> <p>Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę).</p> <p>Młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg raz na dobę (1 tabletki).</p> <p>U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny, wieku oraz masy ciała pacjenta.</p>

Droga podania	Doustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem <i>in vitro</i> nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1.

Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cetyryzyny.

Tab. 44. Status rejestracyjny cetyryzyny.

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

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian Opadry Y-1-7000), hydroksyzynę lub pochodne piperazyny.

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

Przedawkowanie

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

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

Działania niepożądane

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

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

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

Dostępne są ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących cetyryzynę z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi w zalecanych dawkach (10 mg na dobę dla cetyryzyny). W badaniach uczestniczyło ponad 3 200 pacjentów leczonych cetyryzyną. W badaniach kontrolowanych placebo, z zastosowaniem cetyryzyny w dawce 10 mg obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością 1% lub większą:

Tab. 45. Działania niepożądane.

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie	1,63%	0,95%
Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy i ból głowy	1,10% i 7,42%	0,98% i 8,07%
Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności	0,98%, 2,09% i 1,07%	1,08%, 0,82% i 1,14%
Zaburzenia psychiczne: senność	9,63%	5,00%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zapalenie gardła	1,29%	1,34%

Mimo iż senność występowała statystycznie częściej u pacjentów stosujących cetyryzynę niż w grupie otrzymującej placebo, w większości przypadków miała ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Inne, obiektywne badania nie wykazały wpływu cetyryzyny w zalecanych dawkach dobowych na zwykłą, codzienną aktywność młodych, zdrowych ochotników

Dzieci i młodzież

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

Tab. 46. Działania niepożądane.

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

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano następujące przypadki działań niepożądanych.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zwiększenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: pobudzenie

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

Bardzo rzadko: tiki

Częstość nieznana: myśli samobójcze, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: parestezja

Rzadko: drgawki

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

Częstość nieznana: amnezja, osłabienie pamięci

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy

Zaburzenia serca

- Rzadko: tachykardia
- Zaburzenia żołądka i jelit
 - Niezbyt często: biegunka
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
 - Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, GGTP i zwiększone stężenie bilirubiny)
 - Częstość nieznana: zapalenie wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
 - Niezbyt często: świąd, wysypka
 - Rzadko: pokrzywka
 - Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa
 - Częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
 - Częstość nieznana: bóle stawów
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych
 - Bardzo rzadko: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu
 - Częstość nieznana: zatrzymanie moczu
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie
 - Rzadko: obrzęki
- Badania diagnostyczne
 - Rzadko: zwiększenie masy ciała

Spis rysunków

Ryc. 1. Częstość występowania objawów AZS u dzieci w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC (Beasley 1998).	23
Ryc. 2. Nasilenie atopowego zapalenia skóry według kraju w oparciu o różne skale oceny (Barbarot 2018).	27
Ryc. 3. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015).	29

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	10
Tab. 2. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Szczeklik 2016).	15
Tab. 3. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).....	16
Tab. 4 Kryteria AAD rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018).....	17
Tab. 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 mies. do <6 lat oraz ciężkość AZS oszacowane w badaniu EPI-CARE (Silverberg 2021).	25
Tab. 6. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych.....	28
Tab. 7. Populacja określonych podgrup pacjentów w badaniu, w odniesieniu do populacji Polski 2016 r. (Economedica 2020, APD do Zlecenia nr 24/2022).	30
Tab. 8. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów dorosłych z rozpoznaniem AZS (ICD-10: L20) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 59/2020 i AWA do Zlecenia nr 24/2022).	31
Tab. 9. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (≥ 12 r.ż. < 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 85/2021).*	31
Tab. 10. Dane z bazy NFZ – populacja pacjentów pediatrycznych (6-11 r.ż.) z rozpoznaniem ICD 10: L20.8 (Inne postacie atopowego zapalenia skóry) oraz L20.9 (Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone) (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 29/2022).*	31
Tab. 11. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ - oszacowania analityków Agencji (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022 i AWA do Zlecenia nr 11/2022).	34
Tab. 12. Liczebność populacji dla upacytynibu według ankietowanych ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 11/2022).	35
Tab. 13. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji dla baricytynibu według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP AWA do Zlecenia nr 24/2022).	36
Tab. 14. Łączna liczba pacjentów: z rozpoznaniem L20 (Metoda I), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem (Metoda II), z rozpoznaniem L20, u których zrealizowano recepty na wyselekcjonowane technologie, sugerujące występujące u pacjenta AZS w stadium od umiarkowanego do ciężkiego (Metoda III) (AWA do Zlecenia nr 139/2022; AOTMiT BIP).....	40
Tab. 15. Warianty oszacowania liczebności populacji chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia w programie lekowym (PL; Raport AZS 2022).	42
Tab. 16. Populacja objęta programem leczenia AZS w Polsce wg Uchwał Rady NFZ.*	43
Tab. 17. Skorygowany o czas trwania roczny wskaźnik absencji* na pacjento-rok w 16. tygodniu (Bruin-Weller 2020).	49
Tab. 18. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.	53
Tab. 19. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji dupilumabu.	59

Tab. 20. Podsumowanie terapii rekomendowanych w wytycznych opublikowanych przed datą rejestracji dupilumabu.	61
Tab. 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.	62
Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).	88
Tab. 23. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	90
Tab. 24. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).	93
Tab. 25. Wnioskowany sposób finansowania.	99
Tab. 26. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	100
.....	103
.....	103
Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące dupilumabu w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.	105
Tab. 30. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.	112
Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.	134
Tab. 32. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).	140
Tab. 33. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	151
Tab. 34. Status rejestracyjny hydrokortyzonu.	152
Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	154
Tab. 36. Status rejestracyjny takrolimusu.	156
Tab. 37. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic).	158
Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	159
Tab. 39. Status rejestracyjny mometazonu.	160
Tab. 40. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).	171
Tab. 41. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).	177
Tab. 42. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).	177
Tab. 43. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	190
Tab. 44. Status rejestracyjny cetyryzyny.	191
Tab. 45. Działania niepożądane.	192
Tab. 46. Działania niepożądane.	193

Bibliografia

- 88/2019/DSOZ Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- AAAAI/ACAAI 2012 Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012, *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295-9.
- AAD 2014a Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32.
- AAD 2014b Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
- AAD 2014c Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec; 71 (6): 1218-33.
- ABRO IT ITALIASalute.it. Abrocitinib per la dermatite atopica. Approvata da Aifa la rimborsabilità del farmaco, <https://www.italiasalute.it/8820/Abrocitinib-per-dermatite-atopica.html> [dostęp: 09.02.2023 r.]
- ACD 2021 The Australian College of Dermatologist. Consensus statement. Management of atopic dermatitis in adults. 9 March 2021. <https://www.dermcoll.edu.au/wp-content/uploads/2021/05/ACD-Consensus-Statement-Management-of-Atopic-dermatitis-in-adults-March-2021.pdf> [dostęp: 12.08.2021 r.]
- Ahmed 2013 Ahmed A, Leon A, Butler DC, Reichenberg J. Quality-of-life effects of common dermatological diseases. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Jun;32(2):101-9. doi: 10.12788/j.sder.0009.
- Analiza kliniczna ██████████ Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2023.
- AOTMIT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMIT BIP Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- Augustin 2022 Augustin M, et al. Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36 Suppl 7:3-16. doi: 10.1111/jdv.18168.
- AWA Ozempic AOTMIT. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym

poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 kwietnia 2019.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf [dostęp: 12.11.2019 r.]

- AWMF 2021** Werfel T., Heratizadeh A, Aberer W. i in., Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ddg.14371>, 2021, 19.1: 151-167.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), Reference No. 2457, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2457> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dupilumab-dupixent/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dupilumab-dupixent5/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- BAD/RCGP 2012** Baron SE, Cohen SN, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2012 May; 37 Suppl 1: 7-12.
- Baran 2005** Baran E, Szpietowski J, Kruszewski J, Czarnecka-Operacz M, Kurzawa R, Gliński W, Silny W. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii, *Przew Lek* 2005, 1, 28-49.
- Barbarot 2018** Barbarot S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;1284-93.
- Barbarot 2022** Barbarot S, et al. Family impact of atopic dermatitis in infants/preschoolers from EPI-CARE: an international survey. *British Journal of Dermatology*, Volume 186, Issue 4.
- Beasley 1998** Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998 Apr 25; 351 (9111): 1225-32.
- Beattie 2006** Beattie PE, Lewis-Jones MS. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol.* 2006 Dec;155(6):1249-55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
- Bieber 2017** Bieber, T., D'Erme, A.M., Akdis, C.A., Traidl-Hoffmann, C., Lauener, R., Schäppi, G., Schmid-Grendelmeier, P., 2017. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 139, 558-64.
- Blauvelt 2017** Blauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC-H, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, i in. (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389(10086):2287-2303.

- Boguniewicz 2017** Boguniewicz M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov-Dec;5(6):1477-1487. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.031.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przegl Dermatol* 2016, 103; 479-485.
- Breborowicz 1995** Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. [Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in schoolchildren]. *Pneumonol Alergol Pol.* 1995; 63 (3-4): 157-61. [Article in Polish]
- Bruin-Weller 2018** Bruin-Weller M de, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. (2018) Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology* 178(5):1083-1101.
- Bruin-Weller 2020** de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab reduces absenteeism in patients with moderate to severe atopic dermatitis: Pooled results from the LIBERTY AD SOLO clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1499-1501. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.142. Epub 2020 Jun 3.
- Bruin-Weller 2022** de Bruin-Weller M, Pink AE, Ferrucci SM, Patrizi A, Svensson A, Schuttelaar MLA, Tauber M, Ardeleanu M, Jayawardena S, Daoud M. Use of systemic therapies in adults with atopic dermatitis: 12-month results from the European prospective observational study in patients eligible for systemic therapy for atopic dermatitis (EUROSTAD). *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2565-2570. doi: 10.1080/09546634.2022.2038361. Epub 2022 Mar 8.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab-0> [dostęp: 23.09.2023 r.]
- CADTH 2023** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab-4> [dostęp: 23.09.2023 r.]
- CADTH Cibinqo** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Abrocitinib, <https://www.cadth.ca/abrocitinib> [dostęp: 09.02.2023 r.]
- CADTH Dupixent** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab-4> [dostęp: 09.02.2023 r.]
- CADTH RINVOQ** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Upadacitinib, <https://www.cadth.ca/upadacitinib-1> [dostęp: 09.02.2023 r.]
- Calzavara-Pinton 2021** Calzavara-Pinton P., Fortina A.B., Bonamonte D. et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP), *G Ital Dermatol Venereol*, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7.
- Chiesa Fuxench 2019** Chiesa Fuxench ZC, 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 Mar;139(3):583-590. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028. Epub 2018 Oct 30.
- Chopra 2017** Chopra R, Vakharia P.P, Sacotte R, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1708-1710.e1.

ChPL Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 28.02.2023 r.]
ChPL Momecutan	Momecutan®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 28.02.2023 r.]
ChPL Protopic	Protopic®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2023 r.]
ChPL Zyrtec	Zyrtec®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 28.02.2023 r.]
Cork 2020	Cork MJ, Danby SG, Ogg GS Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2020 Dec;31(8):801-809. doi: 10.1080/09546634.2019.1655137. Epub 2019 Oct 21.
Costanzo 2022	Costanzo A, Amerio P, Asero R, Chiricozzi A, Corazza M, Cristaudo A, et al; Italian AD Study Group. Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis. <i>Ital J Dermatol Venereol</i> 2022;157:1-12. DOI: 10.23736/S2784-8671.21.07129-2.
Damiani 2020	Damiani, Giovanni & Calzavara-Pinton, Piergiacomo & Luca, Stingeni & Hansel, Katharina & Cusano, Francesco & Ambientale, Paolo. (2019). Italian Guidelines for therapy of Atopic Dermatitis- adapted from Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). <i>Dermatologic Therapy.</i> 32. 10.1111/dth.13121.
DATOP	de Frutos FJO, et al. Patient perspectives on triggers, adherence to medical recommendations, and disease control in atopic dermatitis: the DATOP study. <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2014 Jun;105(5):487-96. doi: 10.1016/j.ad.2014.01.004. Epub 2014 Mar 13.
Drucker 2016	Drucker A.M, Wang A.R, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association, <i>Journal of Investigative Dermatology</i> (2016), Volume
Drucker 2017	Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2017 Jan 1;38(1):3-8. doi: 10.2500/aap.2017.38.4005.
Deleuran 2020	Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, Bissonnette R, Reich K, Soong W, Hussain I, Foley P, Hide M, Bouaziz JD, Gelfand JM, Sher L, Schuttelaar MLA, Wang C, Chen Z, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Staudinger H, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Feb;82(2):377-388.
DUPI ChPL	Dupilumab®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.04.2023 r.]
DUPI SPC	Dupilumab®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s046lbl.pdf [dostęp 28.02.2023 r.]
EAACI 2020	Agache, I., et al. (2021). "EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 76(4): 988-1009.
ECAP	Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesnej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce”.

- http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf [dostęp 06.11.2019 r.]
- Economedica 2020** Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnecka-Operacz M. i in. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economedica AD; JHPOR*, 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
- EFA 2018** European Federation of Allergy and Airways, Atopic Eczema, Itching for life, Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe; http://www.efanet.org/images/2018/EN_-_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Eichenfield 2014** Eichenfield, L.F., Tom, W.L., Chamlin, S.L., Feldman, S.R., Hanifin, J.M., Simpson, E.L., Berger, T.G., Bergman, J.N., Cohen, D.E., Cooper, K.D., Cordoro, K.M., Davis, D.M., Krol, A., Margolis, D.J., Paller, A.S., Schwarzenberger, K., Silverman, R.A., Williams, H.C., Elmets, C.A., Block, J., Harrod, C.G., Smith Begolka, W., Sidbury, R., 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 70, 338-351.
- Elsawi 2022** Elsawi R, et al. The Multidimensional Burden of Atopic Dermatitis Among Adults: Results From a Large National Survey. *JAMA Dermatol*. 2022 Jun 29:e221906. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1906. Online ahead of print.
- EMA iJAK** European Medicinal Agency; Janus Kinase inhibitors (JAKi); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> [dostęp: 23.11.2022 r.].
- EMA report** European Medicinal Agency; Dupixent, Assessment report. EMA/66726/2023. 26 January 2023. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 03.04.2023 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicinal Agency; Clinical efficacy and safety: dermatologicals; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety/clinical-efficacy-safety-dermatologicals> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- EuroGuiDerm 2022** EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA, Version 2.1, December 2022. <https://www.edf.one/home/Guidelines/Guidelines.html>, <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf> [dostęp: 03.04.2022 r.]
- Fasseeh 2022** Fasseeh AN, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Dec;12(12):2653-2668. doi: 10.1007/s13555-022-00819-6. Epub 2022 Oct 5.
- Futamura 2016** Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L.: A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 288-294.
- G-BA 2018** Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/beschluesse/3314/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- G-BA 2020** Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/> [dostęp: 30.03.2020 r.]
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/637/> [dostęp: 03.04.2023 r.]
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/932/#beschluesse> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- Gandhi 2016** Gandhi N. A, Bennett B.L, Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease, *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jan;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624. Epub 2015 Oct 16.
- Gliński 2013** Gliński W. Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Stanowisko Panelu

- Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- Graaf 2022** de Graaf M, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥ 2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jul 6. doi: 10.1111/jdv.18410. Online ahead of print.
- Guttman-Yassky 2019** Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022. Epub 2018 Sep 5.
- Haeck 2011** Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, Velsen SGA van, Bruin-Weller MS de, Bruijnzeel-Koomen CAFM. (2011) Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64(6):1074-1084.
- Harper 2000** Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJ, Graham-Brown RA, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. (2000) Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br. J. Dermatol.* 142(1):52-58.
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab), non-corticosteroid dermatitis medicine, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2865400/en/dupixent-dupilumab-non-corticosteroid-dermatitis-medicine [dostęp: 06.11.2019 r.]
- HAS 2020** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168602/en/dupixent-dupilumab [dostęp: 12.09.2023 r.]
- HAS 2021** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique sévère enfant, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262655/en/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-enfant [dostęp: 12.09.2023 r.]
- HAS 2022** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique (enfant 6 mois - 5 ans), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3383104/en/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-enfant-6-mois-5-ans [dostęp: 12.09.2023 r.]
- HAS 2023** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433401/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-de-l-enfant-age-de-6-mois-a-5-ans [dostęp: 12.09.2023 r.]
- Hernandez 2022** Hernandez, N., et al. (2022). "POSA200 Characterization of Atopic Dermatitis Patients Treated in Colombia." *Value in health* 25(1): S126.
- Hill 2016** Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):906-917.
- Hryniewicz-Gwóźdź 2018** Hryniewicz-Gwóźdź A. Atopowe zapalenie skóry - patogeneza, rozpoznanie, leczenie, *Puls Medycyny*, 2018, źródło: <https://pulsmedycyny.pl/atopowe-zapalenie-skory-patogeneza-rozpoznanie-leczenie-930846> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- ISAD/OPENED 2020** Misery L, 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.
- Jalalian 2014** Jalalian P. (2014) Sample Size Determination for Clinical Trial. https://www.whitman.edu/Documents/Academics/Mathematics/2014/jalali_pr.pdf [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Jang 2000** Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. (2000) Clinical

- improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42(6):1033-1040.
- Jaworek 2018** A.K. Jaworek, A. Wojas-Pelc, Clinical phenotypes of atopic dermatitis, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 273-284.
- Joost 1994** Joost T van, Heule F, Korstanje M, Broek MJ van den, Stenveld HJ, Vloten WA van. (1994) Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br. J. Dermatol.* 130(5):634-640.
- Kabashima 2018** Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M, Ruzicka T. (2018) Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142(4):1121-1130.e7.
- Kamer 2013** Kamer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztejn H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. *Postępy Dermatol Alergol.* 2013 Oct;30(5):277-81.
- Kaszania-Kocot 2014** Kaszania-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry, *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine*, 2014, Vol. 17, No. 2, 42-51.
- Kirby 2002** Kirby A, GebSKI V, Keech A. Determining the sample size in a clinical trial. *The Medical journal of Australia*, 2002, 177:256-7.
- Koweszko 2017** Koweszko T, Gierus J, Kosiński M, Mosiołek A. Epidemiology of suicidal thoughts and behaviours in patients of the Clinic of Psychiatry at the Faculty of Health Sciences of Medical University of Warsaw (April 2016-March 2017). *Psychiatria*, 2017, 14(3):168-174.
- Kupryś-Lipińska 2009** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. [Epidemiology of atopic dermatitis in general population of the Lodz province's citizens]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(2):145-51.
- La Rosa 1995** La Rosa M, Musarra I, Ranno C. (1995) A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research* 56(7):.
- Lansang 2019** Lansang P, Lara-Corrales I, Bergman JN, et al. Approach to the Assessment and Management of Pediatric Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section IV: Consensus Statements on the Assessment and Management of Pediatric Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg. Nov/Dec 2019;23(5_suppl):325-395. doi: 10.1177/1203475419882654.*
- Lawson 1998** Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens, RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the dermatitis family impact questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138:107-13.
- Leshem 2015** Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
- Leshem 2022** Leshem YA, et al. Measuring Atopic Eczema Control and Itch Intensity in Clinical Practice: A Consensus Statement From the Harmonising Outcome Measures for Eczema in Clinical Practice (HOME-CP) Initiative. *JAMA Dermatol.* 2022 Dec 1;158(12):1429-1435. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.4211.
- Lewis-Jones 1995** Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Childrens' Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995 Jun;132(6):942-9. PubMed PMID: 7662573.
- Lewis-Jones 2001** Lewis-Jones MS, et al. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001 Jan;144(1):104-10. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x.
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Matolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Sep-

- Oct;23(5):757-62.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Świątły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce - wyniki badania ISAAC. *Alergia* 2003; 3: 16-17.
- Małolepszy 2000** Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyński B, Pisiewicz K, Plusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5 (Suppl. 2): 163-169.
- Mancini 2008** Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2008 Jan-Feb;25(1):1-6. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x.
- Meggitt 2006** Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. (2006) Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367(9513):839-846.
- Mohn 2018** Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184145.
- Mozaffari 2007** Mozaffari H, Pourpak Z, et al. Quality of life in atopic dermatitis patients, *J Microbiol Immunol Infect*. 2007; 40: 260-264.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent-hta-id-19056/> [dostęp: 19.11.2020 r.]
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <https://www.ncpe.ie/dupilumab-dupixent-for-severe-atopic-dermatitis-in-children-6-to-11-years-old-hta-id-21035/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <https://www.ncpe.ie/dupilumab-dupixent-hta-id-23042/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence, Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis, Technology appraisal guidance [TA534], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis Technology appraisal guidance Published: 3 March 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681> [dostęp: 02.08.2022 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence, Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance Published: 3 August 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814> [dostęp: 03.08.2022 r.]
- NICE pathways** National Institute for Health and Excellence, Eczema overview - NICE Pathways; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema> [dostęp: 19.11.2020 r.]
- Nomura 2020** Nomura T, et al. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1840-1852. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.
- Nowicki 2015** Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokolowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarek M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petrunyuk A. (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of

- Dermatology. Adv Dermatol Allergol* 32(4):239-249.
- Nowicki 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69-80.
- Nowicki 2019b** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106.
- Nowicki 2020** Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine, *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (5): 617-624.
- NRS** Pruritus symposium, Numerical Rating Scale, <http://www.pruritussymposium.de/numericalratingscale.html> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 12.09.2023 r.].
- Odihambo 2009** Odihambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1251-8.e23.
- Olsen 2016** Olsen JR, et al. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016 Apr;174(4):853-61. doi: 10.1111/bjd.14361. Epub 2016 Mar 6.
- Oranje 2011** Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149-55.
- Pacor 2004** Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. (2004) Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin. Exp. Allergy* 34(4):639-645.
- Paller 2018** Paller A, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Dec;19(6):821-838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4.
- Paller 2022 (Liberty AD PRESCHOOL)** Paller AS, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
- PBAC 2020** Public Summary Document - November 2020 PBAC Meeting; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-atopic-dermatitis-psd-nov-2020.pdf> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- PBAC 2022** Public Summary Document - March 2022 PBAC Meeting; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac->

- meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-atopic-dermatitis-psd-nov-2020.pdf [dostęp: 12.09.2023 r.]
- Pisiewicz 2002** Pisiewicz K, Haluszka J, Lesiak-Bednarek A, Zakrzewski J, Willim G, Doniec Z. Częstość występowania objawów i chorób alergicznych w latach 1989 i 1999. *Pneumonol., Alergol. Pol.*, 2002
- Plisko 2020** Plisko R., Indirect costs of atopic dermatitis (AD) - systematic review and Polish perspective, *JHPOR*, 2020, 1.
- Prescrire 2019** Dupilumab (dupixent®) in adults with atopic dermatitis. An option for very troublesome eczema after failure of ciclosporin. *Prescrire International*. 2019; 28 (204): 121.
- Raciborski 2019** Raciborski F, Jahnz-Rozyk K, Kłak A, Sybiński AJ, Grąbczewska AM, Brzozowska M, Śliwczyński AM. Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008-2017). *Postępy Dermatol Alergol*. 2019 Dec;36(6):727-733.
- Ramirez 2019a** Ramirez FD, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 May 1;173(5):e190025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0025. Epub 2019 May 6.
- Ramirez 2019b** Ramirez FD, et al. Assessment of Sleep Disturbances and Exhaustion in Mothers of Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2019 May 1;155(5):556-563. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5641.
- Raport Amicus** Gałązka-Sobotka M, Samselska D. Raport Amicus Fundacji Luszczycy i LZS PT. Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Amicus Fundacja Luszczycy i LZS. Warszawa, 2020.
- Raport AZS 2021** Jahnz-Rozyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021. <https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf> [dostęp: 05.08.2022 r.]
- Raport AZS 2022** Jahnz-Rozyk K, i in. AZS - proponowane zmiany w programie lekowym. Unique Work, Warszawa 2022.
- Rehal 2011** Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Review. Erratum in; *PLoS One*. 2011; 6(6).
- Ricci 2006** Ricci G, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):765-71. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.064. Epub 2006 Jun 27.
- Ricci 2007** Ricci G, et al. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 May;18(3):245-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x.
- Rodenbeck 2016** Rodenbeck B.A, Silverberg J.I, Silverberg N.B. Phototherapy for Atopic Dermatitis, *Clin Dermatol*. 2016; 34 (5): 607-13.
- Rohrig 2010** Röhrig B, Prel J-B du, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(31-32):552-556.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Rullo 2008** Rullo V.E., Segato A., Kirsh A., Sole D.: Severity scoring of atopic dermatitis:

- a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36, 205-211.
- Salek 1993** Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, Graham-Brown RA, Khan GK, Marks R, Motley RJ. (1993) Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 129(4):422-430.
- Salinas 2022** Salinas C. Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther.* 2022 Nov 13 : 1-23.
- Schmitt 2010** Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. (2010) Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br. J. Dermatol.* 162(3):661-668.
- Schmitt 2014** Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS et al. The Harmonising outcome measures for eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 800-807.
- Schram 2011** Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. (2011) A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128(2):353-359.
- SIGN 2011** Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of atopic eczema in primary care, A national clinical guideline, <https://www.sign.ac.uk/assets/sign125.pdf> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Silny 2013** Silny W. Atopowe zapalenie skóry. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Silverberg 2015** Silverberg JI, et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):56-66. doi: 10.1038/jid.2014.325. Epub 2014 Aug 31.
- Silverberg 2021** Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Apr;126(4):417-428.e2. doi: 10.1016/j.anai.2020.12.020. Epub 2021 Jan 6.
- Simpson 2016** Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour J-P, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, 1 in. (2016) Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 375(24):2335-2348.
- Simpson 2022** Simpson EL, et al. Poor control of atopic dermatitis in young children in the USA: results from the EPI-CARE survey. *British Journal of Dermatology*, Volume 187, Issue 3.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium, dupilumab (dupixent®), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium, dupilumab (dupixent®), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-abbreviated-smc2232/> [dostęp: 19.11.2020 r.]
- Sowden 1991** Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. (1991) Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 338(8760):137-140.
- Spekhorst 2020** Spekhorst, L. S., et al. (2020). "Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to

- cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry." *Allergy* 75(9): 2376-2379
- Spergel 2003** Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6 Suppl):S118-27. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
- Spergel 2010** Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 99 -106.
- Stelmach 2006** Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. [Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area--pilot study]. *Pol Merkur Lekarski.* 2006 May; 20 (119): 531-4. [Article in Polish]
- Suh 2020** Suh TP, et al. Product of Investigator Global Assessment and Body Surface Area (IGAxBSA): A practice-friendly alternative to the Eczema Area and Severity Index to assess atopic dermatitis severity in children. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1187-1194. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.023. Epub 2020 Jan 21.
- Sybilski 2013** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on ECAP study. *Post Dermatol Alergol.* 2013.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015 Feb; 42 (2): 140-7.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.*
- Thaci 2019** Thaci D, Deleuran M, Bissonnette R, Bouaziz JD, Zhu X, Patel N, Graham NMH, Shumel B. Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE). 20th Annual Las Vegas Dermatology Seminar; 7 listopad 2019; las Vegas, NV, USA.
- Tollefson 2014** Tollefson MM, Bruckner AL. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics.* 2014 Dec;134(6):e1735-44. doi: 10.1542/peds.2014-2812.
- TRALO ChPL** Adtralza®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.09.2023 r.].
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 12.09.2023 r.].
- Ytterberg 2022** Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326.
- Veien 2005** Veien NK, Busch-Sørensen M, Stausbøl-Grøn B. (2005) Montelukast treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 53(1):147-149.
- Vermeulen 2020** Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, Deleuran M, Irvine AD, Logan K, Ouwerkerk W, Vestergaard C, Flohr C, Spuls PI, international TREAT Registry Taskforce. The European TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):1073-1082. doi: 10.1111/bjd.18959. Epub 2020 Mar 18.

- Wadonda-Kabondo 2003** Wadonda-Kabondo N, et al. A prospective study of the prevalence and incidence of atopic dermatitis in children aged 0-42 months. *Br J Dermatol.* 2003 Nov;149(5):1023-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05605.x.
- Wanat-Krzak 2006** Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, *Alergia Astma Immunologia*, 2006, 11 (1): 11 - 21.
- Wei 2016** Wei EX, Kirsner RS, Eaglstein WH. End points in dermatologic clinical trials: A review for clinicians. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jul;75(1): 203-9.
- Weidinger 2022** Weidinger S, et al. Burden of atopic dermatitis in infants/preschoolers from EPI-CARE: an international survey. *British Journal of Dermatology*, Volume 186, Issue 4.
- Werfel 2021** Thomas W, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jan;19(1):151-168. doi: 10.1111/ddg.14371.
- Williams 1999** Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland S. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1): 125-38.
- Williams 2022** Williams HC, et al. HOME Initiative. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):1899-1911. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.017. Epub 2022 Mar 26.
- Wollenberg 2018a** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *JEADV*, 2018, 32, 5: 657 - 682.
- Wollenberg 2018b** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV*, 2018, 32, 6: 850 - 878.
- Wollenberg 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, *JEADV*, 2020, <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- Wolleneberg 2022a** Wolleneberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *JEADV* 2022, 36, 1409-1431. DOI: 10.1111/jdv.18345.
- Wolleneberg 2022b** Wolleneberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *JEADV* 2022, 36, 1904-1926. DOI: 10.1111/jdv.18429.
- Yew 2018** Yew Y.W, Thyssen J.P, Silverberg J.I, A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics, *J AM ACAD DERMATOL*, 2018
- Zhang 2021** Zhang, Z., Li, H., Zhang, H., Cheng, R., Li, M., Huang, L., Li, C., Guo, Y., Yao, Z., Feng, X., 2021. Factors associated with persistence of early-onset atopic dermatitis up to the age of 12 years: a prospective cohort study in China. *Eur J Dermatol* 31, 403-408.
- Zuberbier 2006** Zuberbier T, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):226-32. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.031. Epub 2006 May 2.
- ZUS** Portal Statystyczny ZUS. <https://psz.zus.pl/> [dostęp: 04.08.2022 r.]