



IGNORANTIA NOCET

Ebglyss[®] (Ilebrykizumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.

ul. Modra 90/111

02 - 661 Warszawa

Tel. biuro: +48 533 399 146

E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 24.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55

cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595

michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 24 stycznia 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.73.2024.4.PZ z dnia 17 grudnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 05 lipca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie wytycznych; • Wybór komparatora; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie chorobą; • Wyszukiwanie i opis wytycznych klinicznych; • Opis finansowania terapii; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji dotyczących finansowania; • Opis efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie chorobą; • Opis finansowania terapii; • Opis rekomendacji dotyczących finansowania; • Charakterystyka komparatorów.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Almirall Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	19
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	19
3.6. Epidemiologia	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	26
3.7.1. Wytoczne kliniczne.....	26
3.7.2. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce	44
3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie społeczno-ekonomiczne	50
4. Interwencja – lebrykizumab	57
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lebrykizumabu	59

5. Komparatory	64
5.1. Wybór komparatora.....	64
5.2. Charakterystyka komparatorów.....	69
6. Efekty zdrowotne	76
7. Rodzaj i jakość dowodów	79
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	80
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83
8. Spis tabel	84
9. Spis rysunków	85
10. Bibliografia	86

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAAAI	ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> – amerykańska akademie alergii, astmy i immunologii
AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> – amerykańska akademie dermatologii
ABR	abrocycytnib
ACAAI	ang. <i>American College of Allergy, Asthma and Immunology</i> – amerykańskie kolegium alergii, astmy i immunologii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAR	baricycycytnib
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency</i> – fr. <i>L'Agence des médicaments du Canada</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CDLQI	ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> – dziecięcy wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CS	ang. <i>corticosteroids</i> – kortykosteroidy
CsA	cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DUP	dupilumab
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> – wskaźnik oceniający zajęta powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena nasilenia AZS
IgE	Immunoglobulina E
IL	interleukina

Skrót	Rozwinięcie
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy Janusowe
JTFPP	ang. <i>Joint Task Force on Practice Parameters</i> – wspólna grupa zadaniowa ds. parametrów praktycznych
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRS-P	ang. <i>Numeric Rating Scale - Pruritis</i> – numeryczna skala oceny świądu
NRS-SP	ang. <i>Numeric Rating Scale - Skin Pain</i> – numeryczna skala oceny bólu skóry
oSCORAD	ang. <i>objective scoring atopic dermatitis</i> – punktacja oceny AZS bez oceny objawów subiektywnych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMSEAD	ang. <i>Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Disease</i> – Polskie Wieloośrodkowe Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych
POEM	ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> – pomiar wyprysku ukierunkowany na chorego
PROMIS	ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> – system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatriczne
PUVA	ang. <i>psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
SCORAD	ang. <i>Severity SCORing of Atopic Dermatitis</i> – skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS
SITA	swoista immunoterapia alergenowa
SLS	ang. <i>Sleep-Loss-Scale</i> – wskaźnik oceny utraty snu
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
STAT	ang. <i>signal transducer and activator of transcription</i> – przekaźniki sygnału i aktywatorów transkrypcji
SYK	ang. <i>spleen tyrosine kinase</i> – kinaza tyrozynowa śledzionowa
TCI	ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i> – miejscowe inhibitory kalcyneuryny
TCS	ang. <i>topical corticosteroids</i> – miejscowe kortykosteroidy
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TRA	tralokinumab

Skrót	Rozwinięcie
UPA	upadacytynib
UV	ang. <i>ultraviolet</i> – ultrafiolet
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat, z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, kwalifikujący się do leczenia ogólnego.

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Ebglyss®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.124*.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Ebglyss® (lebrykizumab)

Dawkowanie

Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0., jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie, do tygodnia 16. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24.

Dawkowanie lebrykizumabu określone w *ChPL Ebglyss®* jest zgodne z dawkowaniem określonym zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.124*.

Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne. Zapisy wnioskowanego *Programu Lekowego B.124*, doprecyzowują, że do terapii będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy.

Mechanizm działania leku

Lebrykizumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin (IgG4), które wiąże się z wysokim powinowactwem do interleukiny (IL)-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4R α) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13R α 1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13.

Oczekuje się, że hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku chorób, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby.

Lebrykizumab nie zapobiega wiązaniu IL-13 z receptorem alfa 2 IL-13 (IL-13R α 2 lub receptorem wabikowym), co pozwala na internalizację IL-13 w komórce.

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- w AZS o nasileniu ciężkim:
 - dupilumab (DUP);
 - upadacytynib (UPA);
 - baricytynib (BAR);
 - abrocycytynib (ABR);
 - tralokinumab (TRA);
- w AZS o nasileniu umiarkowanym:
 - terapia standardowa (kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Chorzy na AZS zmagają się z licznymi zaburzeniami sfery emocjonalnej i psychicznej, obejmującymi m.in. unikanie aktywności życiowych, w tym pracy czy życia towarzyskiego, zaburzeniami adaptacyjnymi, zmniejszeniu lub braku zdolności do doświadczania przyjemności, napadami złości i agresji, wysokim ryzykiem rozwoju depresji, umiarkowanym lub niskim ryzykiem samobójstwa, zaburzeniami snu, wynikające głównie ze świądu skóry. Istotnym zjawiskiem, towarzyszącym AZS jest również tzw. marsz atopowy. U chorych, oprócz objawów skórnych, z czasem rozwijają się też inne zaburzenia, w tym m.in. zmiany w obrębie śluzówki, katar alergiczny, astma oskrzelowa, alergię pokarmowe, zakażenia bakteryjne i wirusowe skóry i oczu, a nawet nowotwory skóry. Poza negatywnym wpływem na zdrowie fizyczne i psychiczne, AZS generuje również istotne obciążenie finansowe zarówno dla samych chorych, jak i dla systemu ochrony zdrowia oraz finansów publicznych.

Zmiany skórne wywołane AZS wykazują rozregulowaną ekspresję szerokiego zakresu genów, głównie związanych z aktywnością keratynocytów i infiltracją komórek T, szczególnie w przypadku genów związanych z Th2, takich jak IL-4, IL-10, IL-13 i Th22. Warto zaznaczyć, że IL-13 jest uważany za głównego mediatora patofizjologii AZS, dlatego też, tak istotny jest dostęp do terapii celowanych, nakierowanych na IL-13.

W przypadku AZS konieczne jest umożliwienie dostępu chorym do nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i umożliwiać prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Dostęp chorych do nowoczesnych terapii pozwoli zredukować koszty wynikające ze zwolnień lekarskich, hospitalizacji czy rent. Może także poprawić produktywność i zdolność do pracy.

W Polsce w leczeniu AZS stosowane są głównie miejscowe kortykosteroidy, a także wspomagająco emolienty i środki nawilżające. W przypadku chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wprowadza się dodatkowo leki przeciwhistaminowe, doustne kortykosteroidy, terapię immunomodulacyjną ogólną oraz fototerapię. Ze względu na zapisy obowiązującego *Programu lekowego B.124*, w Polsce tylko chorzy wynikiem EASI \geq 20 posiadają dostęp do wysokospecjalistycznego leczenia ogólnego dupilumabem, upadacytynibem, baricytynibem, abrocycytynibem oraz tralokinumabem, pomimo, że leki te zostały zarejestrowane w umiarkowanej do ciężkiej postaci tej choroby. Obecnie zarówno lekarze jak i organizacje pacjenckie, zwracają uwagę, że chociaż chorzy z postacią umiarkowaną AZS, zwłaszcza z wyższymi wskaźnikami EASI, np. 16-19, często zmagają się niemal z takimi samymi problemami jak przy postaci ciężkiej, to jednak nie mają dostępu do żadnych terapii celowanych, ponieważ brakuje im kilku punktów do kwalifikacji do programu. Również sami chorzy już w 2022 roku wystosowali apel do Ministerstwa Zdrowia o rozszerzenie programu lekowego o chorych z umiarkowanym nasileniem choroby. Mimo to, Program lekowy B.124 nadal nie umożliwi zastosowania nowoczesnych terapii u chorych z umiarkowanym AZS. Dostęp do ochrony zdrowia jako dobro publiczne powinien być równy dla wszystkich obywateli. Stosowanie leków jest bardzo ważnym aspektem procesu leczenia, dlatego problem nierównego dostępu do nich powinien być niwelowany.

Biorąc pod uwagę powyższe, kluczowym wydaje się zapewnienie chorym z wynikiem EASI 16-19 pkt. dostępu do nowoczesnego leczenia ogólnego. Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym. Z kolei w przypadku chorych o ciężkim nasileniu choroby, lebrykizumab może stanowić wartościową alternatywę, biorąc pod uwagę indywidualizację leczenia oraz fakt, że cechuje go odmienny od obecnie dostępnych terapii mechanizm działania, polegający na wysoce selektywnej inhibicji IL-13.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.

- odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.:
 - ogólna ocena nasilenia AZS (IGA);
 - wskaźnik oceniający zajęta powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS (EASI);
 - numeryczna skala oceny świądu (NRS-P) i bólu skóry (NRS-SP);
 - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych (DLQI) i dzieci (CDLQI);
 - wskaźnik oceny utraty snu (SLS);
 - skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS (SCORAD);
 - skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna (POEM);
 - system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS);
 - kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia (EQ-5D-5L);
 - zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);

- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Ebglyss® (lebrykizumab) stosowanego u chorych w wieku 12 lat i starszych w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Ebglyss® jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego [ChPL Ebglyss®].

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Ebglyss®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.124*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Atopowe zapalenie skóry to niezakaźna, przewlekła lub nawrotowa, zapalna choroba skóry, charakteryzująca się typową morfologią i lokalizacją zmian, przebiegająca z intensywnym świądem oraz współistnieniem innych chorób atopowych u chorego lub członków jego rodziny. Choroba ta zazwyczaj ma swój początek we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. Cechuje się występowaniem okresów zaostrzeń i remisji ognisk wypryskowych, którym towarzyszą takie objawy jak silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o morfologii wyprysku, a w fazie przewlekłej choroby pogrubienie i złuszczenie naskórka [PTD 2020a, Flisiak 2024].

U chorych na AZS występuje skłonność do zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry oraz podwyższone ryzyko rozwoju alergii pokarmowej (szczególnie w okresie wczesnodziecięcym), alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej (tzw. marsz atopowy) [PTD 2020a].

W klasyfikacji ICD-10¹ AZS określane jest kodem L20 [Klasyfikacja ICD-10].

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

3.3. Etiologia i patogeneza

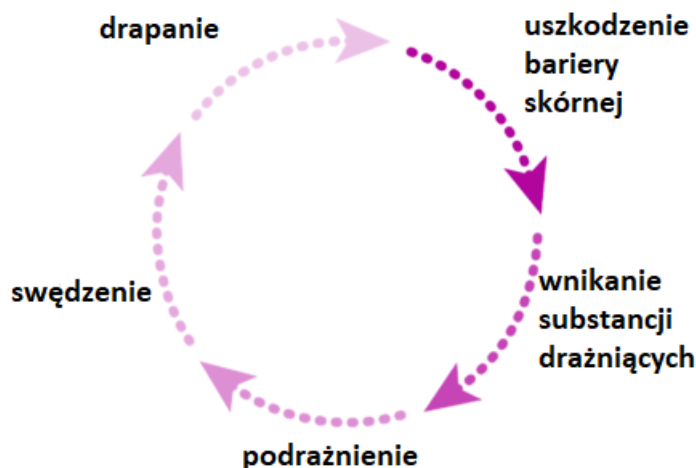
Etiologia i patogeneza AZS nie zostały całkowicie wyjaśnione. Wskazuje się, że patofizjologia AZS jest wynikiem interakcji między czynnikami genetycznymi, epigenetycznymi, środowiskowymi, infekcyjnymi, immunologicznymi i zaburzeniami funkcjonowania bariery naskórkowej. U chorych na AZS cechą charakterystyczną reakcji zapalnej skóry jest aktywacja limfocytów T, komórek dendrytycznych, makrofagów, keratynocytów, mastocytów oraz eozynofiliów [PTD 2020a, Flisiak 2024].

Istotną rolę w procesie patogenezy AZS pełnią zaburzenia genetyczne budowy bariery naskórkowej, które prowadzą do wywołania stanu zapalnego. Alergeny oraz drobnoustroje mogą łatwo przenikać przez uszkodzoną barierę naskórkową, co skutkuje uczuleniem w mechanizmie zależnym od immunoglobuliny E (IgE-zależnym) oraz zaangażowania IV mechanizmu immunologicznego. W ostrej fazie AZS istotną rolę pełnią limfocyty Th2, Th22 oraz Th17. Mediatory wydzielane przez te komórki przyczyniają się do dalszego uszkodzenia bariery naskórkowej i aktywacji różnych komórek, w tym keratynocytów, co prowadzi do produkcji cytokin prozapalnych. W fazie przewlekłej choroby istotną rolę pełnią również limfocyty Th1. Cytokiny Th2-zależne (takie jak interkulekiny IL-4 i IL-13) oraz czynnik martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa) odgrywają bardzo ważną rolę w powstaniu zapalenia w skórze. Dodatkowo TNF-alfa związany jest ze zwiększonym stężeniem histaminy w osoczu, co jest uznawane za jeden z istotnych elementów patogenetycznych AZS. Czynniki zewnętrzne drażniące skórę, m.in. niska wilgotność powietrza i ciepło, również mogą nasilać uwalnianie IL-1 oraz TNF-alfa, co w kolejnym etapie wpływa na funkcje komórek prezentujących antygen i promuje dalszy rozwój zmian wypryskowych [Narbutt 2021].

W AZS synteza białek strukturalnych (takich jak filagryna) jest zmniejszona, a skład lipidów skóry ulega znacznym zmianom, powodując zaburzenie bariery skórnej. Takie zaburzenie prowadzi do zwiększonej utraty wody (powodując odwodnienie) i ułatwia przenikanie czynników drażniących i patogenów, które następnie stymulują odpowiedź immunologiczną typu 2. Bariera skórna może również zostać uszkodzona przez drapanie się w celu złagodzenia uporczywego świądu, będącego jednym z objawów AZS. Późniejsza penetracja alergenów i substancji drażniących powoduje dalsze podrażnienie i stan zapalny, co skutkuje zwiększonym nasileniem świądu i dalszym drapaniem. Jest to znane jako cykl swędzenie-drapanie [Jungersted 2010, Danby 2022, Tsakok 2019].

Cykl ten został przedstawiony na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Cykl swędzenie-drapanie



Źródło: opracowanie własne na podstawie Tsakok 2019

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie obrazu klinicznego, w oparciu o przewlekłe i nawrotowe występowanie charakterystycznych zmian skórnych o typowej lokalizacji, współistnienia świądu i atopii w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym. Z tego względu, kluczowe jest umiejętne przeprowadzenie rozpoznania różnicowego względem innych chorób [Flisiak 2024, Narbutt 2021].

Obecnie dostępnych jest wiele kryteriów diagnostycznych AZS. Jako złoty standard uznaje się kryteria kliniczne Hanifina i Rajki, sformułowane w 1980 roku i zmodyfikowane w latach późniejszych [Flisiak 2024, Narbutt 2021].

Poniższa tabela przedstawia kryteria rozpoznania według Hanifina i Rajki.

Tabela 1.
Kryteria rozpoznania AZS według Hanifina i Rajki

Kryteria główne	Kryteria mniejsze
<ul style="list-style-type: none"> • świąd skóry; • przewlekły i nawrotowy przebieg choroby; • typowe umiejscowienie zmian skórnych; • atopia u chorego lub w wywiadzie rodzinnym. 	<ul style="list-style-type: none"> • suchość skóry (ang. <i>xerosis</i>); • poronna rybia łuska / rogowacenie przymieszkowe; • dodatnie wyniki punktowych testów skórnych; • podwyższone stężenie IgE w surowicy (atopia); • wczesny początek choroby (w dzieciństwie lub młodości); • nawracające zakażenia skóry;

Kryteria główne	Kryteria mniejsze
	<ul style="list-style-type: none"> • nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp; • wyprysk sutków; • zapalenie czerwieni wargowej (ang. <i>cheilitis</i>); • nawrotowe zapalenie spojówek; • stożek rogówki (łac. <i>keratokonus</i>); • zaćma podtorebkowa przednia; • przebarwienie skóry wokół oczu; • objaw Denniego-Morgana (fałd oczny); • biały dermografizm; • przedni fałd szyjny; • pogłębienie linii papilarnych dłoni; • nietolerancja pokarmów; • nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełny, potu); • zaostrzenie zmian skórnych po stresie; • bladość albo rumień twarzy; • łupież biały; • podkreślenie mieszków włosowych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Flisiak 2024*

Do rozpoznania AZS konieczne jest spełnienie co najmniej 3 spośród 4 kryteriów głównych oraz co najmniej 3 kryteriów mniejszych (przy czym te ostatnie nie są niezbędne do rozpoznania) [Flisiak 2024, Narbutt 2021].

W 1994 r. zaproponowano prostsze kryteria, tzw. *UK Working Party's Diagnostic Criteria*, które stanowią użyteczne narzędzie służące rozpoznaniu choroby u dzieci. Rozpoznanie oparte jest na obecności kryterium obligatoryjnego, tj. świądu skóry oraz 3 z 5 kryteriów dodatkowych [Narbutt 2021, Kulus 2019].

Szczegółowe omówienie kryteriów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2.
Kryteria rozpoznania AZS u dzieci wg *UK Working Party's Diagnostic Criteria*

Kryterium obligatoryjne	Kryteria dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> • świąd skóry 	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie dołów łokciowych lub podkolanowych, bądź szyi, czy skóry w okolicy stawów skokowych, do 10 r.ż. zmiany wypryskowe na policzkach; • osobniczy wywiad atopowy (astma, alergiczny nieżyt nosa), a u dzieci do 4 r.ż. rodzinny wywiad atopowy u krewnych pierwszego stopnia; • suchość skóry w czasie ostatniego roku; • zmiany wypryskowe po stronie zgięciowej, a u dzieci do 4 r.ż. zmiany na policzkach i na wyprostnych powierzchniach kończyn; • początek do 2 r.ż. (kryterium nie dotyczy dzieci <4 r.ż.).

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Narbutt 2021, Kulus 2019*

Nie istnieją żadne swoiste markery laboratoryjne potwierdzające rozpoznanie AZS, w związku z tym badań laboratoryjnych nie wykonuje się rutynowo. Ze względu na brak możliwości weryfikacji rozpoznania, a jedynie stwierdzenia cechy wyprysku (spongioza), badania histopatologiczne również cechują się małą przydatnością [Kulus 2019, Flisiak 2024].

Z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych między AZS a innymi chorobami skóry, szczególnie u małych dzieci, istnieje ryzyko nadmiernego rozpoznania tej choroby. W diagnostyce różnicowej AZS u dzieci należy uwzględnić najczęstsze jednostki chorobowe, takie jak:

- łojotokowe zapalenie skóry;
- wyprysk pieniążkowy;
- alergiczny wyprysk kontaktowy;
- grzybica skóry gładkiej;
- pieluszkowe zapalenie skóry;
- opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Dühringa);
- świerzb;
- histocytoza;
- łuszczyca [Flisiak 2024].

Podczas zbierania wywiadu istotnym jest również ustalenie czynników, które mogą mieć wpływ na nasilenie przebiegu AZS. Do tych czynników należą najczęściej: alergeny powietrzno pochodne, pokarmy, czynniki klimatyczne, stres, gospodarka hormonalna, palenie papierosów oraz czynniki drażniące i mikroorganizmy [Nowicki 2015].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem wraz z towarzyszącym mu świądem i suchością skóry [Flisiak 2024, PTD 2020a]. Innymi głównymi objawami choroby jest obecność rumieniowych, zapalnych zmian skórnych o morfologii wyprysku, natomiast w fazie przewlekłej choroby występuje pogrubienie (zliszajowacenie lub lichenifikacja) oraz złuszczenie naskórka [PTD 2020a].

Do najbardziej charakterystycznego objawu choroby należy uporczywy świąd, o zmiennym nasileniu podczas dnia, przy czym największe nasilenie występuje wieczorem i w nocy, co prowadzi do istotnych zaburzeń snu [Flisiak 2024, Narbutt 2021].

W przypadku dzieci chorych na AZS, zaznacza się zmienność w obrazie klinicznym i przebiegu choroby. U większości chorych objawy chorobowe ustępują zazwyczaj już w wieku przedszkolnym, jednak u pewnej grupy chorych mogą one utrzymywać się dłużej, a nawet nawracać w wieku dorosłym po okresie remisji [Kulus 2019].

W zależności od wieku dziecka, w przebiegu AZS można wyróżnić trzy okresy kliniczne, różniące się od siebie charakterem zmian skórnych i odmienną lokalizacją:

- **okres niemowlęcy (do 2. r.ż.)** – charakteryzuje się pojawieniem zmian skórnych około 3. miesiąca życia, manifestujących cechy ostrego stanu zapalnego. Przeważająca forma to sączące zmiany grudkowo-wysiękowe na rumieniowym podłożu, głównie na twarzy (szczególnie na policzkach, czole, płatkach usznych), wyprostnych częściach kończyn, a także owłosionej skórze głowy. Włosy zazwyczaj są cienkie, matowe i łamliwe. Okolica pieluszkowa zwykle pozostaje wolna od zmian chorobowych. W przypadkach ciężkiej postaci, zmiany skórne mogą obejmować całe ciało, prowadząc do erytrodermii. Towarzyszy im świąd, a skutkiem drapania są nadżerki i strupy, często z objawami nadkażenia bakteryjnego;
- **okres dzieciństwa (2.-12. r.ż.)** – często charakteryzuje się kontynuacją zmian skórnych z okresu niemowlęcego, ale w części przypadków mogą pojawić się po raz pierwszy. Typowe są zmiany rumieniowo-grudkowe o charakterze wypryskowym, z przeczosami i znaczną lichenifikacją skóry. Zazwyczaj lokalizują się symetrycznie w zgięciach podkolanowych, łokciowych, nadgarstkach, powierzchniach grzbietowych rąk i stóp oraz na skórze szyi i twarzy (najczęściej wokół powiek i ust, rzadziej na policzkach). Zmiany te mogą wywołać ostry stan zapalny, widoczny jako sączenie, nadżerki, strupy, a także nadkażenie bakteryjne. Dodatkowo, możliwe jest złuszczenie naskórka i pęknięcia w opuszkach palców rąk i podeszwach stóp. Suchość skóry oraz świąd są dominującymi objawami w tym okresie;
- **okres młodzieńczy (po 12. r.ż.)** – przeważnie dotyczy osób w wieku dojrzewania. Zmiany skórne w tym okresie są zazwyczaj symetryczne i lokalizują się głównie na twarzy (powieki, czoło, okolica ust), szyi, górnej części klatki piersiowej, zgięciach łokciowych, podkolanowych oraz powierzchniach grzbietowych rąk i stóp. W obrazie klinicznym dominują zmiany wypryskowe, często skłonne do lichenifikacji.

Charakterystyczne są suchość skóry oraz intensywny świąd, prowadzące do przeczosów, nadżerek i powstawania strupów [Flisiak 2024].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przebiegu AZS nie można przewidzieć, jednak u większości chorych dochodzi do poprawy klinicznej i ustąpienia zmian zapalnych. U 40-80% dzieci objawy zanikają przed 5. r.ż., a u 60- 90% do 15. r.ż.. Do niekorzystnych czynników rokowniczych w AZS należą:

- objawy o wczesnym początku oraz obecność rozległych zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie;
- stała suchość i szorstkość skóry;
- wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym;
- współistnienie alergicznego nieżyty nosa lub astmy [Flisiak 2024].

Chorzy na AZS częściej doświadczają nawracających zakażeń bakteryjnych (zwłaszcza gronkowcem złocistym (*S. aureus*), wirusowych (zwłaszcza opryszczki zwykłej i mięczaka zakaźnego) i grzybiczych skóry. Innym powikłaniem powiązaniem z AZS są choroby oczu (atopowe zapalenie spojówek i rogówki) [Flisiak 2024, PTD 2020a].

Ponadto, istnieje duże prawdopodobieństwo, że dzieci chore na AZS w pierwszych 3 latach życia później mogą zachorować na astmę alergiczną lub alergiczy nieżyt nosa [Pacjent.gov 2024].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Przy rozpoczęciu leczenia AZS, istotne jest uwzględnienie nie tylko wieku chorego i lokalizacji zmian skórnych, lecz także stopnia nasilenia stanu zapalnego oraz obecności współistniejących schorzeń, takich jak zakażenia, alergia kontaktowa, alergia pokarmowa, choroby oczu, choroby psychiczne, otyłość, czy choroby sercowo-naczyniowe [PTD 2020a].

Po ustaleniu rozpoznania AZS konieczne jest określenie stopnia ciężkości choroby, co umożliwi odpowiedni wybór metod leczenia oraz ocenę ich skuteczności. Do tej pory nie powstało wszechstronne narzędzie do oceny nasilenia AZS, które mogłoby być używane zarówno w codziennej praktyce lekarskiej, jak i w badaniach klinicznych. Brak również jednoznacznych wytycznych określających, która z opisanych powyżej metod jest najbardziej wiarygodna i rekomendowana. Każdy lekarz może według własnego uznania stosować

preferowane narzędzie w zależności od konkretnego przypadku klinicznego i dostępnego czasu [Flisiak 2024, Bożek 2016].

W praktyce klinicznej stosuje się różne skale oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych, a także intensywności objawów subiektywnych. Obecnie opisano około 20 różnych skal pomiarowych, przy czym najczęściej używane skale to:

- IGA – ogólna ocena nasilenia AZS;
- EASI – wskaźnik oceniający zajęłą powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS;
- SCORAD – skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS;
- POEM – skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna;
- VAS – wizualna skala analogowa, która może służyć do oceny nasilenia świądu czy bólu;
- DLQI – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych;
- CDLQI – dziecięcy wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych;
- PROMIS – system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych;
- SLS – skala utraty snu;
- NRS – numeryczna skala oceny dolegliwości związanych ze świądem (NRS-P) lub bólem skóry (NRS-SP) [Flisiak 2024, Bożek 2016, Silverberg 2023, Vakharia 2018].

Poniższa tabela przedstawia najczęściej stosowane skale do oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS.

Tabela 3.
Skale stosowane do oceny nasilenia zmian chorobowych i jakości życia w przebiegu AZS

Skala	Opis
SCORAD	<p>Określenie nasilenia zmian skórnych polega na ocenie 6 objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczosy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej: od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Istotne jest, aby oceniać suchość skóry w okolicy niezajętej przez chorobę, a pozostałe objawy w miejscach najbardziej reprezentatywnych. Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu chory określa za pomocą skali VAS (w zakresie od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i nocy. W przypadku dzieci <7. r.ż. wykonuje to rodzic.</p> <p>Maksymalny wynik w tej skali to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne.</p> <p>Ze względu na uzyskany wynik AZS klasyfikuje się jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne (<25 punktów); • umiarkowane (25-50 punktów); • ciężkie (>50 punktów). <p>Skala dostępna jest w wersji dla lekarza w prostej aplikacji na komputer i smartfon. Pomaga w monitorowaniu leczenia i obiektywizowaniu jego efektów.</p>

Skala	Opis
	<p>Wariantem skali SCORAD jest także oSCORAD (obiektywna SCORAD), w którym wyeliminowano ocenę objawów subiektywnych przez chorych. Maksymalny wynik tej skali wynosi 83 punkty, przy czym w najcięższych przypadkach można dodać 10 punktów za zmiany szpeczące lub ograniczające funkcjonowanie chorego. Nasilenie choroby ocenia się jako łagodne przy wyniku poniżej 15 punktów, umiarkowane pomiędzy 15 a 40 punktów i ciężkie powyżej 40 punktów.</p>
EASI	<p>Za pomocą skali EASI ocenia się nasilenie zmian chorobowych (uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu). Określa każdy z 4 objawów: rumień, naciek, przeczasy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w 4 lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne oraz powierzchnię zajęłą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%).</p> <p>Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Leshem i wsp. zaproponowali 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.</p>
POEM	<p>Narzędzie uwzględniające tylko objawy choroby zgłaszane przez chorego lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w czasie 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).</p> <p>Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów. Interpretacja wyniku jest następująca: 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). Głównym ograniczeniem stosowania POEM jest to, że opiera się ona jedynie na subiektywnych objawach.</p>
IGA	<p>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. Skala IGA wymaga jednak ujednolicenia i standaryzacji.</p>
VAS	<p>Służy do oceny nasilenia świądu w różnych jednostkach chorobowych. Wynik VAS mieści się w zakresie od 0 do 10 w zależności od określenia nasilenia świądu przez chorego na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej. Nasilenie świądu w zależności od wyniku VAS klasyfikuje się następująco: 0 punktów – brak świądu, >0 i <3 punktów – łagodny świąd, ≥3 i <7 punktów – umiarkowany świąd, ≥7 i <9 punktów – silny świąd, ≥9 punktów – bardzo silny świąd. Jest to proste i szybkie narzędzie dające informację o nasileniu świądu – istotnego, z punktu widzenia chorego, objawu atopowego zapalenia skóry.</p>
DLQI	<p>DLQI to 10-punktowy, zwalidowany kwestionariusz stosowany do oceny wpływu objawów i leczenia AZS na jakość życia. Składa się z 10 pytań oceniających wpływ chorób skóry na różne aspekty jakości życia chorego w czasie ostatniego tygodnia. Pozycje DLQI obejmują objawy i uczucie zakłopotania, codzienne czynności, wypoczynek, pracę lub szkołę, relacje osobiste i skutki uboczne leczenia. Każda pozycja jest oceniana w 4-punktowej skali: 0 – wcale/nie dotyczy; 1 – trochę; 2 – dużo; 3 – bardzo dużo. Zakres punktacji wynosi od 0 do 30.</p>
CDLQI	<p>CDLQI to 10-punktowy, zwalidowany kwestionariusz stosowany do oceny wpływu objawów i leczenia choroby AZS na jakość życia. CDLQI został zatwierdzony do stosowania u osób w wieku od 4 do 16 lat. Składa się z 10 pytań oceniających wpływ chorób skóry na różne aspekty jakości życia chorego w czasie ostatniego tygodnia. Elementy CDLQI obejmują objawy i uczucie zakłopotania, codzienne czynności, wypoczynek, szkołę, relacje, sen i leczenie. Każda pozycja jest oceniana w 4-punktowej skali: 0 – wcale; 1 – trochę; 2 – dużo; 3 – bardzo dużo. Zakres punktacji wynosi od 0 do 30.</p>
PROMIS	<p>Skala globalnego zdrowia PROMIS to 10-punktowy kwestionariusz obejmujący następujące domeny: zdrowie fizyczne, ból, zmęczenie, zdrowie psychiczne, zdrowie społeczne, ogólne postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, jakość życia i cierpienie emocjonalne. Każda z domen zawiera po 8 pytań dotyczących lęku związanego odpowiednio z emocjami oraz dystresu emocjonalnego (lub zaburzeń lękowych/depresyjnych u dzieci). Odpowiedź na każde z pytań mieści się w zakresie 1-5.</p>

Skala	Opis
SLS	Skala utraty snu służy do pomiaru stopnia utraty snu z powodu swędzenia w czasie ostatniej nocy. Jest on oceniany w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie wynik 0 oznacza brak problemów ze snem, a wynik 4 oznacza niezdolność snu.
NRS-P NRS-SP	NRS-P to 11-punktowa skala, służąca do oceny najgorszego nasilenia świądu w czasie ostatnich 24 godzin, gdzie wynik 0 oznacza "brak swędzenia", a wynik 10 oznacza "najgorszy świąd, jaki można sobie wyobrazić". NRS-SP to 11-punktowa skala, służąca do oceny najgorszego nasilenia bólu w czasie ostatnich 24 godzin, gdzie wynik 0 oznacza "brak bólu", a wynik 10 oznacza "najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić".

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Guttman-Yassky 2020, PTD 2020a, Bożek 2016, Silverberg 2023, Vakharia 2018*

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami *Programu Lekowego B.124*

Zgodnie z zapisami *Programu Lekowego B.124* badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania leczenia obejmują:

- badania po 16 tygodniach (± 14 dni) od pierwszego podania, a następnie co 3 miesiące (± 14 dni):
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - badania biochemiczne obejmujące:
 - oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
 - oznaczenie stężenie mocznika we krwi;
 - oznaczenie wartości odczynu Biernackiego lub oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego;
 - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
 - oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
 - oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram) w przypadku monitorowania leczenia upadacytynibem albo baricytynibem albo abrocytynibem;
 - ocena ogólnego stanu zdrowia chorego na podstawie wywiadu;
 - ocena skuteczności zastosowanej terapii tj.:
 - ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;
 - ocena jakości życia wg DLQI u osób ≥ 18 r.ż., a u osób od 6 do 18 r.ż. skalą CDLQI.

Monitorowania skuteczności leczenia dokonuje się:

- po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,
- po 26 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w programie lekowym,
- nie rzadziej niż co 6 miesięcy w przypadku leczenia chorego w programie lekowym powyżej 26 tygodni.

Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia chorego i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii [Obwieszczenie MZ].

3.6. Epidemiologia

Atopowe zapalenie skóry jest jedną z najczęstszych alergicznych chorób skóry, przy czym w czasie ostatnich lat zaobserwowano wzrost liczby zachorowań. Szacuje się, że AZS dotyczy od 15 do 25% dzieci i od 2 do 8% dorosłych. U 45% dzieci choroba rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 60% przed ukończeniem 1. roku życia, a u 90% przed ukończeniem 5. roku życia [Flisiak 2024].

W pierwszych latach życia częstość występowania choroby jest podobna u obu płci, jednak po 6. roku życia obserwuje się przewagę płci żeńskiej. W Polsce, częstość występowania AZS wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim. Szacuje się, że w polskiej populacji dziecięcej, AZS występuje u 4,7 do 9,2% dzieci, oraz u 0,9 do 1,4% dorosłych [Flisiak 2024, PTD 2020a].

Atopowe zapalenie skóry to choroba przewlekła, która występuje głównie u dzieci (10-20%), a u ok. 1/5 chorych utrzymuje się do wieku dorosłego. Częstość występowania AZS zmniejsza się wraz z wiekiem. W wieku dorosłym AZS rozpoznaje się u 1/4 chorych. W międzynarodowym badaniu dorosłych chorych na AZS szczytową częstość występowania najczęściej obserwowano w grupach wiekowych od 25 do 34 lat lub od 35 do 44 lat, przy malejącej częstości występowania wśród osób w wieku od 45 do 54 lat i od 55 do 64 lat [PTD 2020, Barbarot 2018].

Analiza danych z polskiego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wykazała, że w 2017 roku roczny wskaźnik chorobowości z powodu AZS w populacji polskiej wyniósł 32,5 na 10 000 mieszkańców [Raciborski 2019].

W Polsce nie prowadzi się rejestrów dotyczących liczby chorych na AZS. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania tej choroby. W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. Dodatkowo dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej z uwagi na to, że kryteria kwalifikacji do PL wskazują m. in. na obecność czynnej ciężkiej postaci AZS oraz stwierdzenie czy pacjenci kwalifikują się do leczenia ogólnego, na podstawie danych NFZ nie można określić stopnia nasilenia choroby [AWA 2021, AWA 2024].

W ramach inicjatywy Ministerstwa Zdrowia (MZ) w Polsce w latach 2006-2008 przeprowadzono przekrojowe badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) w celu uzupełnienia danych dotyczących chorób alergicznych w kraju. Zgodnie z wynikami ECAP, średni odsetek osób z klinicznie rozpoznanym AZS w badanej populacji wyniósł 6,5% (8,7% w grupie 6-7 latków, 9,0% w grupie 13-14 latków i 3,6% u dorosłych) [Sybilski 2015]. Według danych z ogólnopolskiego badania epidemiologicznego PMSEAD (Polskie Wieloośrodkowe Badanie Epidemiologii Chorób Alergicznych), rozpowszechnienie AZS w Polsce to 4,7% u dzieci i 1,6% u dorosłych [Jahnz-Różyk 2021]. Natomiast badanie Economedica AD wykazało, że rozpowszechnienie AZS wśród dorosłych Polaków wynosi 2,24% (na podstawie danych z lat 2017-2018). **W badanej próbie, łagodne nasilenie choroby stwierdzono u 10%, natomiast umiarkowane i ciężkie u odpowiednio 64% i 26%** [Jahnz-Różyk 2020].

Dane dla populacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: L20 (wraz z rozszerzeniami²) przedstawiono na podstawie AWA 2022 oraz AWA 2024 w tabeli poniżej.

² L20 Atopowe zapalenie skór; L20.0 Świerzbica skazowa Besniera; L20.8 Inne postaci atopowego zapalenia skóry; L20.9 Atopowe zapalenie skóry, nieokreślone

Tabela 4.
Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja		2020	2021	2022	I poł. 2023*
Łączna liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: L20	≥18 lat	137 690	139 789	n/o	n/o
łączna liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: L20 + L20.0 + L20.8 + L20.9		159 985	164 783	n/o	n/o
łączna liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: L20 + L20.0 + L20.8 + L20.9, u których zrealizowano co najmniej dwa świadczenia z danym rozpoznaniem		90 112	88 135	n/o	n/o
Chorzy, u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L20 wraz z rozszerzeniami	<18 lat	261 529	281 777	297 136	206 274
	12-17 lat	33 001	37 235	40 391	28 727

*dane za rok 2023 dotyczą pierwszego półrocza tj. od stycznia do końca czerwca 2023 r

Źródło: opracowanie na podstawie AWA 2022, AWA 2024

n/o – nie określono, danych nie przedstawiono w dokumentach źródłowych

Obecnie leczenie AZS o nasileniu ciężkim jest refundowane w ramach dedykowanego Programu Lekowego B.124. „*Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)*” Dane przedstawione przez Narodowy Fundusz Zdrowia, wskazują, że w 2023 roku w ramach Programu lekowego, 938 chorych otrzymywało dupilumab, 228 chorych otrzymywało upadacytynib, 41 chorych baricytynib, 3 chorych abrocytynib oraz 2 chorych tralokinumab. Należy zaznaczyć, że dane te nie wskazują łącznej liczby chorych w Programie lekowym, ponieważ w ciągu roku chory może zmienić terapię [Sprawozdania NFZ].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zostało przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Ebglyss®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Należy zwrócić uwagę, że w 2021 roku dopuszczono do obrotu dwa nowe leki: abrocytynib i tralokinumab, które zostały zarejestrowane we wskazaniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W związku z powyższym, spośród odnalezionych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, w których określono siłę zaleczenia oraz które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2022 roku, ponieważ w najnowszych zaleceniach wprowadzono modyfikacje względem lat poprzednich, uwzględniając nowe terapie, a tym samym prezentując najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, wydanych przez zagraniczne organizacje.

Dodatkowo uwzględniono najnowsze wytyczne polskie, które zostały opublikowane w 2020 roku. Należy podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane nie są w pełni aktualne, a tym samym mogą nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierać zaleceń dotyczących dostępnych obecnie nowoczesnych terapii.

W ramach opisu wytycznych klinicznych przedstawiono wyłącznie informacje odnoszące się do leczenia terapeutycznego aktywnej postaci choroby, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wykaz uwzględnionych wytycznych zaprezentowano poniżej.

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
AAD	2024 [AAD 2024]	Wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych za pomocą fototerapii i terapii ogólnych.
	2023 [AAD 2023]	Wytyczne dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dorosłych za pomocą terapii miejscowych.
AAAAI*	2023 [AAAAI 2023]	Wytyczne dotyczące wspierania chorych, klinicystów i innych podmiotów decyzyjnych w optymalnym leczeniu chorych z AZS.
EADV	2022 [EADV 2022a, EADV2022b]	Wytyczne leczenia AZS.
Wytyczne polskie		
PTD**	2020 [PTD 2020, PTD 2020a, PTD 2020b]	Leki biologiczne w leczeniu AZS. Wytyczne leczenia AZS

*wytyczne AAAAI zostały opracowane przy współpracy z organizacjami ACAAI oraz JTFPP

**wytyczne PTD zostały opracowane przy współpracy z organizacjami PTA, PTP oraz PTMR

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi chorym na AZS zalecane jest stosowanie terapii podstawowej, która oprócz stosowania emolientów, obejmuje także programy edukacyjne, stanowiące wsparcie dla chorych oraz unikanie alergenów.

Wytyczne AAAAI 2023 oraz AAD 2023 zalecają również stosowanie miejscowych inhibitorów PDE-4, tj. maści kryzaborolowej lub miejscowych inhibitorów kinazy janusowej (JAK), tj. kremu z ruksolitynibem w populacji chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią AZS. W wytycznych AAAAI 2023 wskazano jednak, że miejscowe inhibitory PDE-4 są zalecane w przypadku oporności na emolienty.

Terapia podstawowa za pomocą emolientów stosowana jest w skojarzeniu z leczeniem miejscowym obejmującym miejscowe kortykosteridy (TCS) lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI). Wytyczne wskazują równocześnie, że TCI są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności TCS oraz w szczególnych, wrażliwych lokalizacjach, takich

³ AAD – ang. *American Academy of Dermatology* – amerykańska akademie dermatologii; AAAAI – ang. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* - amerykańska akademie alergii, astmy i immunologii; ACAAI – ang. *American College of Allergy, Asthma and Immunology* – amerykańskie kolegium alergii, astmy i immunologii; JTFPP – ang. *Joint Task Force on Practice Parameters* – wspólna grupa zadaniowa ds. parametrów praktycznych; EADV, ang. *European Academy of Dermatology and Venereology* – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTP – Polskie Towarzystwo Pediatriczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

jak twarz czy okolice narządów płciowych. W ramach leczenia miejscowego można rozważyć również fototerapię.

Jeżeli terapia podstawowa w skojarzeniu z terapią miejscową nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia ogólnego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje:

- leki biologiczne:
 - dupilumab (DUP);
 - tralokinumab (TRA);
- inhibitory JAK:
 - baricytynib (BAR);
 - upadacytynib (UPA);
 - abrocycynib (ABR).

U chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej lub wysokiej sile działania lub DUP/TRA wytyczne wskazują na możliwość zastosowania cyklosporyny A (CsA). Przy czym podkreślono, że leczenie powinno trwać przez ograniczony czas przy odpowiednim monitorowaniu chorego. Ponadto, w przypadku chorób współistniejących lub interakcji lekowych, które mogą nasilać toksyczność, terapia ta nie jest wskazana w takiej populacji chorych.

Pozostałe leki immunosupresyjne, tj. metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA) i mykofenolan mofetylu (MMF) nie są zalecane w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wytyczne wskazują ponadto, że w przypadku chorób współistniejących lub interakcji lekowych, które mogą nasilać toksyczność, terapie te nie są wskazane w takiej populacji chorych.

Warto zwrócić uwagę, że Agencja Żywności i Leków (FDA) nie zatwierdziła CsA, AZA, MTX i MMF do stosowania w AZS. W wytycznych AAD 2024, wskazano, że leki te nie stanowią leków pierwszego wyboru w AZS ze względu na niższą w stosunku do nowszych leków jakość dowodów, możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń i dysfunkcji narządów, potrzebę ścisłego monitorowania parametrów laboratoryjnych oraz brak zatwierdzenia przez FDA.

Należy podkreślić, że najnowsze wytyczne nie rekomendują również stosowania doustnych kortykosteroidów (CS). Terapię tę można rozważyć jedynie jako leczenie krótkotrwałe w przypadku ostrych, ciężkich zaostrzeń.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie leków biologicznych u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Należy podkreślić, że lebrykizumab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 16.11.2023 r. W związku z tym, w odnalezionych wytycznych nie przedstawiono rekomendacji dla analizowanej interwencji, ponieważ prace nad najnowszymi wytycznymi zakończono przed rejestracją leku.

Równocześnie, biorąc pod uwagę, że lebrykizumab, podobnie jak dupilumab i tralokinumab, jest lekiem biologicznym wskazanym do stosowania w AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy oczekiwać, że analizowana interwencja zostanie uwzględniona w kolejnych aktualizacjach wytycznych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne		
AAD 2024	Fototerapia	<p>Dorośłym z AZS warunkowo zaleca się fototerapię [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p> <p>Większość aktualnej literatury donosi o skuteczności i bezpieczeństwie wąskopasmowego promieniowania UVB. Tam, gdzie to możliwe, należy używać źródła światła, które minimalizuje potencjalne ryzyko wystąpienia obrażeń, pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza.</p>
	Przeciwciała monoklonalne (leki biologiczne)	<p>Dorośłym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS zaleca się DUP lub TRA [silne zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany].</p>
	Inhibitory JAK	<p>Dorośłym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS zaleca się UPA, ABR lub BAR (off-label) [silne zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>UPA i ABR są zatwierdzone przez FDA u chorych z AZS, u których stwierdzono niepowodzenie innych terapii ogólnych (tabletki lub zastrzyki, w tym leki biologiczne) lub gdy stosowanie tych terapii jest niewskazane.</p>
	Metotreksat	<p>Dorośłym z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS <u>warunkowo zaleca się MTX off-label</u> pod warunkiem odpowiedniego monitorowania [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p> <p>Choroby współistniejące lub interakcje lekowe, które mogą nasilać toksyczność, sprawiają, że MTX nie jest odpowiedni dla wybranych grup chorych. MTX nie jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w AZS.</p>
	Leki immunosupresyjne	<p>Doustne kortykosteroidy (CS)</p> <p>Dorośłym chorym z AZS <u>warunkowo odradza się stosowania ogólnych kortykosteroidów</u> [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p> <p>Doustne kortykosteroidy powinny być stosowane w przypadku ostrych, ciężkich zaostrzeń i jako krótkoterminowa terapia pomostowa do innych ogólnych terapii oszczędzających kortykosteroidy.</p> <p>Mykofenolan mofetylu</p> <p>Dorośłym chorym z opornym na leczenie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego <u>warunkowo zaleca się MMF (off-label)</u> w przypadku odpowiedniego monitorowania chorego [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: bardzo niski].</p> <p>MMF nie jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w AZS. Choroby współistniejące lub interakcje lekowe, które mogą nasilać toksyczność, sprawiają, że interwencja ta jest nieodpowiednia dla wybranych chorych.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<p>Azatiopryna Doroślým chorym z opornym na leczenie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego <u>warunkowo zaleca się AZA (off-label)</u> w przypadku odpowiedniego monitorowania chorego [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski]. Choroby współistniejące lub interakcje lekowe, które mogą nasilać toksyczność, sprawiają, że AZA jest nieodpowiednia dla wybranych chorych.</p> <p>Cyklosporyna W przypadku osób dorosłych z opornym na leczenie AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, <u>warunkowo zaleca się stosowanie cyklosporyny</u> przez ograniczony czas przy odpowiednim monitorowaniu chorego [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski]. Dowody wskazują, że początkowa dawka CsA od 3 do 5 mg/kg/dzień jest skuteczna. FDA nie zatwierdziła CsA do stosowania w AZS (zatwierdzone jest ograniczone stosowanie (do 1 roku w łuszczycy)). Choroby współistniejące lub interakcje lekowe, które mogą nasilać toksyczność, sprawiają, że CsA jest nieodpowiednia dla wybranych chorych.</p>
AAD 2023	Leczenie dostępne bez recepty	<p>U dorosłych chorych z AZS zaleca się stosowanie środków nawilżających [silne zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany]. Stosowanie konkretnego środka nawilżającego lub składnika aktywnego w emolencie nie może być zalecane ze względu na ograniczone dostępne dowody. Doroślým chorym z AZS warunkowo zaleca się kąpiele w celach leczniczych i pielęgnacyjnych [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski]. Ze względu na ograniczone dostępne dowody nie można zasugerować standardu częstotliwości lub czasu trwania kąpiele odpowiedniego dla chorych z AZS. U dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które doświadczają zaostrzenia, warunkowo zaleca się stosowanie mokrych opatrunków [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p>
	TCI	<p>U dorosłych chorych z AZS zaleca się stosowanie maści o zawartości takrolimusu 0,03% lub 0,1% lub kremu o zawartości 1% pimekrolimusu [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki].</p>
	TCS	<p>Doroślým chorym z AZS zaleca się miejscowe stosowanie kortykosteroidów [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki]. Zaleca się przerywane stosowanie TCS o średniej sile działania jako terapii podtrzymującej (2 razy w tygodniu) w celu ograniczenia zaostrzeń i nawrotów AZS [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki].</p>
	Miejscowe leczenie przeciwbakteryjne, antyseptyczne i antyhistaminowe	<p>Warunkowo odradza się stosowania miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych lub antyhistaminowych w AZS u dorosłych [warunkowe zalecenie; siła dowodów: niska].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<p>Warunkowo odradza się stosowania miejscowych środków antyseptycznych w AZS u dorosłych [warunkowe zalecenie; siła dowodów: bardzo niska].</p> <p>W przypadku chorych z umiarkowanym i ciężkim AZS oraz klinicznymi objawami wtórnego zakażenia bakteryjnego, w celu zmniejszenia nasilenia choroby można zasugerować kąpiele wybielające lub miejscowe stosowanie podchlorynu sodu.</p>
	<p>Miejscowe inhibitory PDE-4</p>	<p>Dorosłym z łagodną do umiarkowanej postacią AZS zaleca się stosowanie maści kryzaborolowej [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki].</p>
	<p>Miejscowe inhibitory JAK</p>	<p>U dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej postacią AZS zaleca się stosowanie ruksolitynibu w kremie [silne zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany].</p>
<p>AAAAI 2023</p>	<p>Leczenie miejscowe</p>	<p>Sugeruje się stosowanie łagodnych lub silnie działających leków miejscowych raz lub dwa razy dziennie [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p> <p>Emolienty U chorych z AZS sugeruje się, aby nie używać kremów nawilżających na receptę zamiast bezzapachowych kremów nawilżających dostępnych bez recepty [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niska].</p> <p>TCS i TCI U chorych ≥ 3 miesiąca życia opornych na emolienty zaleca się dodanie do terapii TCS lub TCI [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki]. Zaleca się stosowanie terapii proaktywnej w miejscach zaostreżeń za pomocą TCI lub TCS o średniej sile działania [silne zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS ze zlokalizowanymi zmianami opornymi na leczenie miejscowe o średniej i wysokiej sile działania, sugeruje się ograniczone czasowo i powierzchniowo (4-7 dni, min 1h do całej nocy, raz/dobę) zastosowanie okluzyjnego miejscowo sterydu (<u>mokre opatrunki</u>) o niskiej lub średniej sile działania [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: bardzo niski].</p> <p>Leczenie antybakteryjne U chorych z AZS bez wyraźnych objawów zakażenia sugeruje się, aby nie dodawać miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych do miejscowych środków przeciwzapalnych [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: bardzo niski].</p> <p>Kąpiele U chorych z AZS sugeruje się kąpiele podchlorynowe [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].</p> <p>Miejscowe inhibitory PDE-4</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		U chorych ≥ 3 miesiąca życia z łagodną do umiarkowanej postacią AZS, opornych na emolienty zaleca się stosowanie maści kryzaborolowej [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany]. Miejscowe inhibitory JAK U chorych ≥ 12 r.ż. z łagodną do umiarkowanej postacią AZS sugeruje się, aby nie stosować miejscowo ruksolitynibu [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Immunoterapia alergenowa	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej sile działania sugeruje się leczenie za pomocą immunoterapii alergenowej [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: umiarkowany].
	Przeciwciała monoklonalne (leki biologiczne)	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania zaleca się dodanie do terapii miejscowej DUP (u chorych ≥ 6 miesiąca życia) lub TRA (u chorych ≥ 12 r.ż.) [silne zalecenie; poziom dowodów: wysoki].
	Fototerapia	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/TRA, sugeruje się dodanie fototerapii za pomocą wąskopasmowego promieniowania UVB [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Inhibitory JAK	U chorych w wieku 12-18 lat, z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/ TRA sugeruje się dodanie do terapii miejscowej ABR w dawce 100-200 mg/dzień lub BAR w dawce 2-4 mg/dzień, lub UPA w dawce 15-30 mg/dzień [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski]. Nie zaleca się stosowania BAR w dawce 1 mg/dzień [silne zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Azatiopryna	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/TRA nie sugeruje się stosowania AZA [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Cyklosporyna	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/TRA sugeruje się dodanie do terapii miejscowej CsA [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Metotreksat	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/TRA nie sugeruje się stosowania MTX [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
	Mykofenolan mofetylu	U chorych z umiarkowanym do ciężkiego AZS, w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania lub DUP/TRA nie sugeruje się stosowania MMF [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
	Kortykosteroidy doustne	U wszystkich chorych z AZS nie sugeruje się leczenie za pomocą kortykosteroidów ogólnych [warunkowe zalecenie; poziom dowodów: niski].
EADV 2022a	Azatiopryna	Sugeruje się stosowanie AZA w leczeniu ciężkiej postaci AZS u dzieci i dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 15/16]
	Cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie CsA w celu uzyskania kontroli ciężkiej postaci AZS, u dzieci ≥ 16 r.ż. i dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 19/20]; • zaleca się rozpoczęcie od wyższych dawek w celu uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 16/17]; • zaleca się ścisłą obserwację pod kątem potencjalnego wzrostu ciśnienia krwi i objawów zaburzeń czynności nerek u chorych przyjmujących CsA [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 15/17].
	Kortykosteroidy doustne	<ul style="list-style-type: none"> • sugeruje się stosowanie doustnych CS jedynie jako terapii ratunkowej w przypadków ostrych zaostrzeń u dorosłych chorych na AZS [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 13/17]; • nie zaleca się długotrwałego stosowania doustnych CS w leczeniu chorych z AZS [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 18/18].
	Metotreksat	Sugeruje się stosowanie MTX u dzieci ≥ 6 r.ż. i dorosłych chorych z ciężką postacią AZS, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 17/17].
	Mykofenolan mofetylu	Eksperci uznali, że nie mogą wydać rekomendacji ani za ani przeciwko stosowania MMF w leczeniu chorych z AZS [brak zalecenia; konsensus ekspertów: 16/17].
	Leki biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie DUP w leczeniu ciężkiej postaci AZS u dzieci i dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 16/17]; • brak konkretnych zaleceń dla lebrykizumabu i nemolizumabu w leczeniu chorych z AZS ze względu na brak rejestracji dla żadnego wskazania na całym świecie; • eksperci uznali, że nie mogą wydać rekomendacji ani za ani przeciwko stosowaniu omalizumabu w leczeniu chorych z AZS [brak zalecenia; konsensus ekspertów: 17/17]; • zaleca się stosowanie tralokinumabu w leczeniu ciężkiej postaci AZS u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 10/10].
	Inhibitory JAK	<ul style="list-style-type: none"> • eksperci uznali, że nie mogą wydać rekomendacji ani za ani przeciwko stosowaniu abrocycynyb ze względu na zatwierdzenie leku w leczeniu dorosłych chorych z AZS po konferencji ws. wytycznych;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie baricytynibu w leczeniu ciężkiej postaci AZS u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 15/16]; • zaleca się stosowanie UPA w leczeniu ciężkiej postaci AZS u dzieci ≥ 12 r.z. i dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 8/15].
	Inne leczenie ogólne	Sugeruje się stosowanie alitretynoiny u chorych z AZS z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy są kandydatami do leczenia ogólnego, biorąc pod uwagę jej teratogenność [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 14/15].
EADV 2022b	Emolienty	Rekomenduje się codzienne obfite i częste stosowanie emolientów jako podstawowe leczenie zaburzonej funkcji bariery skórnej [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 20/23]
	Miejscowe leczenie przeciwzapalne	<ul style="list-style-type: none"> • jako środki przeciwzapalne u dzieci i dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS zaleca się stosowanie TCS (leczenie pierwszego wyboru) lub TCI (takrolimus lub pimekrolimus) [silne zalecenie; konsensus ekspertów 24/26]; • sugeruje się stosowanie przeciwzapalnych środków miejscowych zgodnie z zasadą jednostki opuszka palca [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 23/26]; • zaleca się stosowanie TCS w AZS, zwłaszcza w leczeniu ostrych zaostrzeń. Należy zwrócić uwagę i odpowiednio zareagować na obawy chorych związane z działaniami niepożądanymi kortykosteroidów. Stosowanie TCI zaleca się szczególnie w obszarach skóry, w których istnieje ryzyko atrofii w wyniku stosowania TCS (twarz, miejsca międzypalcowe, okolice anogenitalne) [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 23/23]; • sugeruje się początkowe leczenie TCS przed przejściem na TCI w celu zmniejszenia ryzyka odczuwania klucia i pieczenia skóry [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 23/23]; • zaleca się terapię proaktywną (np. stosowanie 2 razy w tygodniu odpowiednim TCS lub TCI w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu i lepszej kontroli choroby) [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 22/22].
	Leczenie przeciwbakteryjne	<ul style="list-style-type: none"> • sugeruje się leczenie miejscowe lekami antyseptycznymi, w tym kąpiele w podchlorynie sodu 0,005% u chorych z nawracającymi zakażeniami skóry w wywiadzie [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 24/24]; • zaleca się stosowanie krótkotrwałej antybiotykoterapii ogólnej tylko u chorych z AZS z rozległymi klinicznie zmianami nadkażonymi [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 25/25]; • nie zaleca się długotrwałego stosowania antybiotyków miejscowo, ze względu na ryzyko rozwoju oporności [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 25/25]; • sugeruje się kontynuowanie miejscowego leczenia przeciwzapalnego podczas leczenia epizodów nadkażenia <i>Staphylococcus aureus</i> [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 25/25].
	Leczenie przeciwwirusowe	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się leczenie egzemy opryszczkowej bezzwłocznie za pomocą ogólnej terapii przeciwwirusowej, takiej jak acyklowir [silne zalecenie; konsensus ekspertów 25/25];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wykonanie szczepień zgodnie z krajowymi wytycznymi [silne zalecenie; konsensus ekspertów 25/25].
	Leczenie przeciwgrzybicze	<p>Sugeruje się miejscową lub ogólną terapię przeciwgrzybiczą u niektórych chorych z AZS, głównie z wariantem "głowa i szyja" oraz z wykazaną wrażliwością IgE na <i>Malassezia spp</i> [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 23/24]</p>
	Leczenie przeciwświądowe	<ul style="list-style-type: none"> • eksperci uznali, że nie mogą wydać rekomendacji ani za ani przeciwko stosowaniu polidokanolu w leczeniu świądu [brak zalecenia; konsensus ekspertów: 16/17]; • odradza się stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu świądu [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 17/18]; • sugeruje się stosowanie terapii UV (zarówno wąskopasmowe UVB, jak i UVA1) w leczeniu świądu [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 17/19]. • nie zaleca się stosowania ogólnych leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji jako długotrwałego leczenia świądu w AZS [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 22/22]; • nie zaleca się stosowania ogólnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji jako długotrwałego leczenia świądu w AZS [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 13/15]; • nie zaleca się stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w leczeniu świądu u chorych z AZS [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 20/20];
Fototerapia i fotochemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wąskopasmowe promieniowanie UVB i średnie dawki UVA1 dla chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 24/25]; • sugeruje się wąskopasmowe promieniowanie UVB i UVA1 u dzieci i młodzieży po ocenie typu skóry, ale należy unikać częstych i/lub przewlekłych cykli leczenia [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 24/25]; • sugeruje się rozważenie innych metod fototerapii (balneofototerapia, UVAB, BB-UVB, UVA) jako fototerapie drugiego wyboru [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 25/25]; • sugeruje się stosowanie terapii PUVA⁴ tylko wtedy, gdy poprzednie cykle leczenia innymi fototerapiami były nieskuteczne lub gdy zatwierdzone leczenie farmakologiczne jest przeciwwskazane, nieskuteczne lub spowodowało działania niepożądane [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 24/25]; • sugeruje się jednocześnie stosowanie miejscowych emolientów podczas fototerapii [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 25/25]; 	

⁴ fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się stosowania przedłużonych lub powtarzanych cykli leczenia i schematów podtrzymujących w przypadku wszystkich metod fototerapii [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 24/24].
	<p>Immunoterapia swoista dla alergenów</p>	<ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się stosowania immunoterapii swoistej dla alergenów jako rutynowej opcji leczenia [silne zalecenie; konsensus ekspertów: 8/13]; sugeruje się rozważenie immunoterapii swoistej dla alergenów u wybranych chorych z nadwrażliwością na aeroalergeny i historią zaostrzeń klinicznych po ekspozycji na alergen sprawczy [słabe zalecenie; konsensus ekspertów: 11/11].
Wytyczne polskie		
PTD 2020	<p>Dupilumab</p>	<p>Stosowanie DUP jest zalecane u chorych ≥ 12. r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (EASI ≥ 16, SCORAD ≥ 25), wykazujących brak odpowiedzi na leczenie miejscowe. Czas trwania terapii zależy od ustąpienia choroby i decyzji lekarza.</p> <p>DUP może być podawany samodzielnie podskórnie przez chorego lub jego opiekunów w domu. W przypadku braku poprawy po 16 tygodniach stosowania DUP (ocenianego jako nieosiągnięcie $\geq 50\%$ redukcji w punktacji EASI), leczenie tym lekiem należy przerwać.</p>
	<p>Pozostałe leki biologiczne</p>	<p>Pozostałe leki biologiczne nie otrzymały rekomendacji. Jak podają autorzy zaleceń, na dzień tworzenia dokumentu żaden inny lek nie został zarejestrowany we wskazaniu.</p> <p>Lebrykizumab Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego II fazy, do którego włączono dorosłych chorych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których TCS były nieskuteczne, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leku (wykazano znaczącą poprawę kliniczną i dobrą tolerancję).</p> <p>Tralokinumab Wyniki badania klinicznego fazy 2b, przeprowadzonego u dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wskazują, że leczenie tralokinumabem wiązało się z wczesną i trwałą poprawą objawów AZS przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku.</p> <p>Nemolizumab Wyniki badań klinicznych w populacji chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dla nemolizumabu wskazują na jego skuteczność (stan zapalny skóry i świąd) oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Fezakinumab W badaniu klinicznym fazy 2a z udziałem 60 chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niekontrolowanym za pomocą TCS wykazano że fezakinumab był dobrze tolerowany i zapewniał długotrwałą poprawę kliniczną po ostatnim podaniu leku.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<p>Etokimab W badaniu klinicznym fazy 2a przeprowadzonym u 12 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego potwierdzają terapeutyczny potencjał IL-33 w leczeniu AZS.</p> <p>Tezepelumab Wyniki badania fazy 2a obejmującego 113 chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wskazują że EASI-50 osiągnęło więcej chorych leczonych tezepelumabem niż placebo. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie.</p> <p>Antagoniści cząsteczki OX40 OX40 na podstawie amerykańskich badań klinicznych wykazuje potencjał w leczeniu chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
	<p>Inhibitory JAK</p>	<p>Inhibitory JAK to grupa leków intensywnie badana w AZS w ostatnich latach. Leki te są mniej selektywne niż ciała monoklonalne. Wyniki badań zrealizowane do tej pory są obiecujące. Leki te stosuje się głównie doustnie lub miejscowo.</p> <p>Abrocycytnib Według wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 2b (<i>RDBPC</i>) przeprowadzonego z udziałem 267 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią lub przeciwwskazaniem do leczenia miejscowego, abrocycytnib podawany doustnie raz na dobę był skuteczny i dobrze tolerowany w przypadku krótkotrwałego stosowania. Konieczne były jednak dodatkowe badania, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku. Badanie 3 fazy wciąż trwa, ale wyniki podsumowane po 12 tygodniach terapii wykazały kliniczny efekt w odniesieniu do odpowiedzi EASI-75 dla obu dawek leku. Doustna monoterapia abrocycytnibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Baricycynib W badaniu fazy 2, <i>RDBPC</i>, przeprowadzonym u dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskano istotne zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych AZS oraz poprawę jakości życia. Warto zauważyć, że poprawę objawów klinicznych, w tym zmniejszenie świądu, odnotowano już w pierwszym tygodniu leczenia (dla dawki 4 mg). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Opublikowane wyniki badania fazy 3 wskazują że baricycynib łagodzi objawy kliniczne u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim i powoduje szybką redukcję świądu. Profil bezpieczeństwa leku był zgodny z wcześniejszymi wyniki badań.</p> <p>Upadacycynib Wyniki badania fazy 2b przeprowadzonego u dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, wykazały istotny wpływ leku na zmniejszenie świądu od 2. dnia terapii. Równoległe badanie z udziałem 167 dorosłych chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazało skuteczność leku oceniane za pomocą EASI i NRS-P. Nie obserwowano toksyczności zależnej od dawki.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<p>Delgocytynib</p> <p>Dostępne są wyniki badania 3 fazy z udziałem 158 japońskich chorych w wieku od 16 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. 0,5% maść zawierająca delgocytynib stosowana przez 28 tygodni była skuteczna i dobrze tolerowana. We wcześniejszym badaniu 2 fazy z udziałem 327 dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS badano lek w stężeniach 0,25%, 0,5%, 1%, 3%. Wyniki wykazały znaczną i szybką poprawę obiektywnych objawów klinicznych i nasilenia świądu przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Podobnie w badaniu 2 fazy przeprowadzonym w grupie 103 dzieci w wieku od 2 do 15 lat z zastosowaniem delgocytynibu w stężeniach 0,25% i 0,5%, dwa razy dziennie, wykazano złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz dobrą tolerancję leku.</p> <p>Cerdulatyrib i gusacytynib</p> <p>Cerdulatyrib, selektywny inhibitor JAK i SYK, jest obecnie w fazie 2 badań klinicznych. Lek wykazuje zmniejszenie objawów klinicznych mierzonych skalą EASI. Gusacytynib jest kolejnym inhibitorem kinazy JAK/SYK dla którego prowadzone jest badanie fazy 1b. Dane dotyczące zastosowania u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wskazują na wysoką skuteczność i szybki początek działania leku.</p>
PTD 2020a	Zalecenia ogólne	<p>Terapia AZS jest zależna od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (<u>kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia</u>). Podstawą leczenia bez względu na postać AZS są: terapia emolientami, unikanie istotnych klinicznie alergenów oraz edukacja.</p> <p>Chorzy z ciężką postacią AZS [SCORAD > 50]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja; • CsA; • DUP; • MTX, MMF; • AZA; • doustne kortykosteroidy (maksymalnie przez 7 dni); <p>Chorzy z umiarkowaną postacią AZS [SCORAD 25-50]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mokre opatrunki (u dzieci do 10. r.ż.); • klimatoterapia; • interwencje psychologiczne lub psychiatryczne; • fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli); • terapia proaktywna.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<p>Chorzy z łagodną postacią AZS [SCORAD <25]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antyseptyki; • TCI; • TCS.
	<p>Terapia standardowa (emolienty, oczyszczanie skóry, edukacja)</p>	<p>Emolienty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie stosowanie emolientów na skórę ze stanem zapalnym jest źle tolerowane; • najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (TCS, TCI); • emolienty należy stosować minimum 2-3 razy dziennie; • glicerol jest lepiej tolerowany niż mocznik i chlorek sodu; • glikol propylenowy często podrażnia i nie powinien być stosowany; • zaleca się stosowanie emolientów pozbawionych białkowych alergenów i haptenu. <p>Oczyszczanie skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • delikatne i dokładne, mechaniczne środki myjące z substancjami aseptycznymi lub bez nich; • odpowiednie formy galenowe; • pH fizjologiczne, w granicach 5,5-6; • szybka kąpiel ≤ 5 min, temp. 27–30°C; • dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd. <p>Edukacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie odpowiednich dawek emolientów (250–500 g/tydzień); • należy wytłumaczyć lub zademonstrować, jak stosować terapię; • zachowanie odstępów czasowych, gdy stosowane są różne leki miejscowe; • należy przypominać zalecenia przynajmniej raz w roku.
	<p>Miejscowa terapia przeciwzapalna</p>	<p>TCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanowią podstawę leczenia AZS. Wybór preparatu zależy od nasilenia choroby, lokalizacji zmian, wieku chorego, podłoża, w którym zawieszona jest substancja a także rejestracji leku; • w okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie TCS o średniej sile działania najlepiej wieczorem. <p>TCI:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> pimekrolimus (krem 1%) – leczenie pierwszego wyboru w łagodnym i umiarkowanym AZS, szczególnie we wrażliwych obszarach skóry; takrolimus (maść 0,03% i 0,1%) – zalecany w umiarkowanym i ciężkim AZS.
	Fototerapia	Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z TCS. Wąskopasmowy 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.
PTD 2020b	AZS o ciężkim nasileniu ogółem	W przypadku AZS o ciężkim nasileniu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia CsA lub DUP, MTX, AZA, MMF, CS.
	Cyklosporyna	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 przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. CsA zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu, jednakże wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych.
	Dupilumab	DUP może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej, w skojarzeniu z TCS lub w monoterapii.
	Doustne CS	Doustne CS dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u chorych dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby.
	Metotreksat	MTX jest zalecany (<i>off-label</i>) 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.
	Azatiopryna	AZA jest stosowana (<i>off-label</i>) w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj., jeśli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany.
	Mykofenolan mofetylu	MMF może być stosowany (<i>off-label</i>) 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.
	Leki przeciwshistaminowe	Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwshistaminowe I i II generacji.
Swoista immunoterapia alergenowa	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 potwierdzoną alergią na powietrzno-pochodne zależne od IgE. SITA powinna być prowadzona systematycznie przynajmniej przez 4-5 lat przez lekarza specjalistę, konieczne jest spełnienie warunków bezpieczeństwa z uwzględnieniem możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
	Probiotyki	Niektóre doniesienia wykazują ograniczoną korzyść ze stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Badania w tym zakresie przyniosły sprzeczne wyniki i wymagają potwierdzenia
	Leczenie alternatywne	Nie ma dowodów na skuteczność leczenia alternatywnego 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.
	Nowe metody terapii	Obecnie w fazie badań klinicznych znajduje się wiele nowych leków do terapii AZS, w tym leki biologiczne, antagoniści fosfodiesterazy 4 oraz inhibitory JAK . Przyszłością terapii AZS wydaje się medycyna personalizowana (zindywidualizowana). Na podstawie oznaczeń biomarkerów specyficznych dla poszczególnych endotypów choroby możliwa będzie kwalifikacja chorych do odpowiednich grup terapeutycznych i wdrożenie skutecznego leczenia celowanego.

AAD 2024 i AAD 2023

Siła rekomendacji:

- silne zalecenie do stosowania interwencji – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia; zalecenie ma zastosowanie do większości chorych w większości okoliczności;
- silne zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji – ryzyko i obciążenie wyraźnie przewyższają korzyści; zalecenie ma zastosowanie do większości chorych w większości okoliczności;
- deklaracja dotycząca dobrych praktyk – wytyczne były postrzegane przez grupę roboczą jako niezbędne dla praktyki klinicznej i opracowywane, gdy dowody potwierdzające były znaczące, ale pośrednie, a pewność dotycząca wpływu interwencji była wysoka, przy czym korzyści wyraźnie przewyższały ryzyko (lub odwrotnie). Stwierdzenia dotyczące dobrych praktyk są silnymi zaleceniami, ponieważ pewność dotycząca wpływu zalecanej interwencji jest wysoka. Uważa się, że wdrożenie tych silnych zaleceń wyraźnie skutkuje korzystnymi wynikami;
- warunkowe zalecenie do stosowania interwencji – korzyści są ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami; zalecenie dotyczy większości chorych, ale najbardziej odpowiednie działanie może się różnić w zależności od chorego lub innych zainteresowanych stron;
- warunkowe zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji – ryzyko i obciążenie są ściśle zrównoważone z korzyściami; zalecenie ma zastosowanie do większości chorych, ale najbardziej odpowiednie działanie może się różnić w zależności od chorego lub innych zainteresowanych stron.

Poziom dowodów:

- wysoki – bardzo duża pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu;
- umiarkowany – umiarkowana pewność co do oszacowania efektu; rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że znacznie się różni;
- niski – zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone; rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu;
- bardzo niski – oszacowanie efektu jest bardzo niepewne; rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.

AAAAI 2023

Siła rekomendacji:

- silne zalecenie – „zaleca się...”
- warunkowe zalecenie – „sugeruje się”

Poziom dowodów:

Poziom dowodów: został oceniony dla każdego wyniku będącego przedmiotem zainteresowania zgodnie z podejściem GRADE w oparciu o następujące domeny: ryzyko błędu systematycznego, nieprecyzyjność, niespójność, pośredniość dowodów, ryzyko błędu systematycznego publikacji, obecność dużych efektów, zależność dawka-efekt oraz ocena wpływu prawdopodobnych pozostałych i przeciwstawnych czynników zakłócających.

Poziom dowodów został podzielony na 4 kategorie: bardzo niski, niski, umiarkowany oraz wysoki.

EADV 2022a i EADV 2022b

Siła rekomendacji:

- silne zalecenie do stosowania interwencji – „Wierzimy, że wszyscy lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby takiego wyboru”);
- słabe zalecenie do stosowania interwencji – „Wierzimy, że większość poinformowanych osób dokonałaby takiego wyboru, ale znaczna liczba nie”);
- brak zalecenia do stosowania interwencji – w chwili obecnej zalecenie na korzyść lub przeciwko interwencji nie może zostać wydane z pewnych powodów (np. brak wiarygodnych dowodów, sprzeczne wyniki);
- słabe zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji – „Wierzimy, że większość poinformowanych osób dokonałaby wyboru przeciwko tej interwencji, ale znaczna liczba nie”);
- silne zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji – „Wierzimy, że wszyscy lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby wyboru przeciwko tej interwencji”).

3.7.2. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu AZS.

Obecnie w Polsce, chorzy z ciężkim nasileniem choroby (zdefiniowanym jako EASI ≥ 20) mogą otrzymać nowoczesne terapie w ramach Programu Lekowego B.124, :

- dupilumab u chorych w wieku ≥ 6 lat;
- upadacytynib u chorych w wieku ≥ 12 lat;
- tralokinumab u chorych w wieku ≥ 12 lat;
- baricytynib u chorych w wieku ≥ 18 lat;
- abrocycynib u chorych w wieku ≥ 18 lat.

Wskazanie refundowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego w przypadku wszystkich leków finansowanych w ramach Programu lekowego. Należy zauważyć, że, podobnie jak lebrykizumab, będący przedmiotem niniejszego wniosku, wszystkie wymienione powyżej terapie zostały zarejestrowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W przypadku baricytynibu i dupilumabu wskazanie refundowane zostało zawężone pod względem wieku w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym. Baricytynib jest refundowany wyłącznie w populacji dorosłych, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje dorosłych oraz dzieci i młodzież w wieku 2 lat i starszych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Z kolei dupilumab jest refundowany u chorych w wieku ≥ 6 lat, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje również dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat z ciężkim AZS.

Do pozostałych terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce należą:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę (mometazon, hydrokortyzon, klobetazol);
- kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, triamcynolon);
- cyklosporyna;
- azatiopryna (finansowanie *off-label*);
- metotreksat (finansowanie *off-label*);
- mykofenolan mofetylu (finansowanie *off-label*);
- fototerapia.

Zalecanymi lekami wymienianymi w wytycznych klinicznych i dostępnymi w Polsce, ale nie objętymi finansowaniem ze środków publicznych, są inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo (takrolimus i pimekrolimus).

W tabelach poniżej przedstawiono analizę sposobu finansowania leków refundowanych w ramach *Programu Lekowego B.124* (Tabela 6) oraz wykazu A i świadczeń ambulatoryjnych (Tabela 7) zalecanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Tabela 6.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach Programu lekowego B.124

Produkt leczniczy (substancja aktywna)	Kryteria kwalifikacji				Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Postać choroby	Wiek	Leczenie wspomagające	Poprzednia terapia	
Dupixent® (dupilumab)	Ciężka postać AZS (EASI≥20).	≥6. r.ż.	Podawane miejscowo emolienty i kortykosteroidy.	<p>Brak skuteczności leczenia ogólnego lub fototerapii.</p> <p>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.</p> <p>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>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p>Program lekowy: B.124</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Rinvoq® (upadacytynib)		≥12. r.ż.			
Adtralza® (tralokinumab)		≥12. r.ż.			
Olumiant® (baricytynib)		≥18. r.ż.			
Cibinqo® (abrocycytynib)		≥18. r.ż.			

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

Tabela 7.
Analiza sposobu finansowania pozostałych opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Terapia		Finansowanie	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
Kortykosteroidy miejscowe	Hydrokortyzon (np. Hydrocortisonum-AFP®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 50%. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. atopowe zapalenie skóry , liszaj rumieniowaty.
	Mometazon (np. Momecutan®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 50%. 	Wskazania do stosowania obejmują leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe kortykosteroidami, w tym m.in. atopowe zapalenie skóry .
	Klobetazol (np. Dermovate®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 50%. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. trudne w leczeniu postacię wyprysku, w których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne.
Kortykosteroidy ogólne	Prednizon doustny (np. Encorton®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in.: choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia, w tym atopowe zapalenie skóry .
	Deksametazon doustny (np. Dexamethasone Krka®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. początkowy etap leczenia rozległych, ciężkich chorób skóry o ostrym przebiegu wrażliwych na działanie kortykosteroidów.
	Metylprednizolon doustny (np. Medrol®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in.: choroby alergiczne, w tym atopowe zapalenie skóry .
	Metylprednizolon domięśniowo (np. Depo-Medrol®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 50%. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in.: choroby alergiczne, w tym atopowe zapalenie skóry .

Terapia		Finansowanie	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
	Prednizolon doustny (np. Encortolon®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. choroby dermatologiczne, w tym atopowe zapalenie skóry .
	Triamcynolon doustny (Polcortolon®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 30%. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in.: choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia, w tym atopowe zapalenie skóry .
	Cyklosporyna (np. Cycloaid®, Equoral®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u chorych, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane .
	Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują choroby o podłożu autoimmunologicznym, m.in.: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe.
	Metotreksat (np. Metex®, Namaxir®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują m.in. ciężką, oporną na leczenie łuszczycę, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów.
	Mykofenolan mofetylu (np. Mycofit®)	Wykaz leków refundowanych A: <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: m.in. choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; poziom odpłatności: ryczałt. 	Wskazania do stosowania obejmują stosowanie w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u chorych, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

Terapia		Finansowanie	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
Fototerapia		Leczenie w ramach świadczeń ambulatoryjnych: Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Procedura 99.821 z listy Z.25 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry”	
Miejsce inhibitory kalcyneuryny	Takrolimus (np. Protopic®)	Brak finansowania ze środków publicznych.	Wskazania do stosowania obejmują m.in. leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów lub w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u chorych, u których z dużą częstością 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).
	Pimekrolimus (np. Elidel®)	Brak finansowania ze środków publicznych.	Wskazania do stosowania obejmują m.in.: leczenie chorych w wieku od 3 miesięcy z łagodnym lub umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry , gdy nie zaleca się miejscowego stosowania kortykosteroidów lub nie jest ono możliwe.
Crisaborol (np. Staquis®)		Brak finansowania ze środków publicznych. 31 marca 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Staquis®	Wskazania do stosowania obejmują leczenie łagodnego do umiarkowanego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat, z ≤ 40% powierzchni ciała dotkniętej chorobą.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych*, Zarządzenia Prezesa NFZ i *Obwieszczenia MZ*

3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Atopowe zapalenie skóry jest bardzo często występującą, nawrotową chorobą zapalną, której główne objawy, takie jak m.in. nieustannie utrzymujący się świąd znacząco obniżają jakość życia nie tylko chorych, lecz także wpływają na doświadczenia życiowe ich rodzin. Ponadto AZS niesie poważne konsekwencje socjoekonomiczne [PTD 2020].

Pomimo że AZS nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia, wywiera istotny wpływ na jego jakość z uwagi na swoją powszechność i przewlekły charakter. Jednym z najczęściej wskazywanych obciążeń związanych z chorobą jest znaczne pogorszenie jakości snu. Problemy zgłaszane przez chorych obejmują trudności w zasypianiu, brak zadowolenia z przebiegu snu oraz zakłócenia w codziennym funkcjonowaniu. Dorośli z AZS są bardziej narażeni na zaburzenia snu, które często wpływają na dzienne funkcjonowanie i wydajność pracy – tzw. prezenteizm. Ponadto wykazano, że utrata snu spowodowana świądem zwiększa ryzyko samobójstwa u chorych na AZS [Gałązka-Sobotka 2020]. Częstość występowania trudności ze snem wzrasta wraz ze zwiększeniem nasilenia choroby. W oparciu o dane *National Health and Wellness Survey* (populacja europejska) z 2017 r. wykazano, że trudności z zasypianiem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu były zgłaszane przez 23,1%, 34,5% i 44,4% chorych odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim AZS (w porównaniu z 18,5% osób bez AZS). Natomiast wpływ tych trudności na jakość życia uznano za umiarkowany lub ciężki u 16,4%, 23,2% i 33,7% chorych z odpowiednio łagodnym, umiarkowanym i ciężkim AZS (w porównaniu z 12,0% osób bez AZS) [Luger 2022]. W dłuższej perspektywie, zaburzenia snu występujące w przebiegu AZS mogą generować negatywne konsekwencje zdrowotne, prowadząc do poważnych komplikacji zdrowotnych, takich jak wzrost poziomu stresu, podwyższone ciśnienie krwi, choroby serca czy zaburzenia psychiczne [Jahnz-Różyk 2021]. W oparciu o dane *National Health and Wellness Survey* (populacja europejska) stwierdzono, że zaburzenia psychiczne również stanowią istotne obciążenie u chorych na AZS. Depresja o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego była zgłaszana odpowiednio przez 31,3% i 41,4% chorych z umiarkowanym i ciężkim AZS (w porównaniu z 20,1% osób bez AZS) [Luger 2022]. Kolejną istotną kwestią, związaną z AZS, jest także wpływ choroby na życie rodzinne. Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych (PTCA) zwraca uwagę na znaczne obciążenie opiekunów dzieci chorych na AZS, wynikające szczególnie z obowiązków związanymi z leczeniem i pielęgnacją dzieci. Wyniki ankiety przeprowadzonej

przez PTCA wyraźnie wskazują, że opiekunowie dzieci chorych na AZS często zmagają się z negatywnym wpływem choroby, w tym:

- ze złą lub bardzo złą atmosferą w domu;
- pogorszeniem sytuacji finansowej rodziny, wynikającym z wydatków związanych z wizytami u lekarza, zakupem leków, emolientów i maści do pielęgnacji skóry, wynoszących w najcięższych przypadkach nawet powyżej 3 tys. zł miesięcznie;
- poczuciem bezsilności i pogorszeniem stanu psychicznego, a nawet depresją;
- brakiem snu, wynikającym potrzeby czuwania nad dzieckiem, by zapobiec drapaniu;
- trudności wynikających z braku akceptacji otoczenia i konieczności tłumaczenia innym, czym jest AZS i z jakimi zmianami w życiu się wiąże [Jakubiak 2024].

Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS cechują się istotnie większym obciążeniem socjoekonomicznym związanym z chorobą w porównaniu z chorymi z łagodną postacią, a leczenie umiarkowanego do ciężkiego AZS wymaga bardziej kompleksowych i ogólnych terapii w celu kontrolowania objawów. Niedostateczne leczenie chorych z AZS może wynikać z niedoszacowań ekonomicznych oraz społecznych następstw choroby, zarówno w kontekście chorych, ich rodzin, jak i systemów opieki zdrowotnej w Europie, a także niespójny dostęp to skutecznego leczenia i standardów opieki i brak priorytetyzacji w danym aspekcie [Augustin 2022].

Istotnym zjawiskiem, towarzyszącym AZS jest również tzw. marsz atopowy. U chorych, oprócz objawów skórnych, z czasem rozwijają się też zmiany śluzówki, katar alergiczny, astma oskrzelowa i alergia pokarmowa. Dochodzą do tego powikłania obejmujące zakażenia bakteryjne i wirusowe skóry i oczu, a nawet nowotwory skóry. U chorych na AZS częściej mogą występować także inne choroby, takie jak: grypa i zapalenie płuc, zespół jelita drażliwego, otyłość, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe, chłoniaki czy choroby psychiczne, co prawdopodobnie związane jest z przewlekłym stanem zapalnym. Rozwój kolejnych chorób współistniejących w wyniku AZS prowadzi do dalszego pogorszenia jakości życia i zwiększenia kosztów leczenia. Dlatego tak istotne jest wprowadzenie skutecznych opcji terapeutycznych, aby nie tylko eliminować kliniczne objawy choroby, ale również zapobiegać zaostrzeniom i wystąpieniu powikłań. Wiele z tych zaburzeń oraz chorób współistniejących może ustępować całkowicie lub częściowo dzięki spersonalizowanemu leczeniu AZS w zależności od nasilenia objawów, co podkreśla znaczenie osiągnięcia odpowiedniej, długotrwałej kontroli choroby [Rokicka-Żuk 2023, Raport AZS 2020].

Poza negatywnym wpływem na zdrowie fizyczne i psychiczne, AZS generuje również istotne obciążenie finansowe zarówno dla samych chorych, jak i dla systemu ochrony zdrowia oraz finansów publicznych. Aspekty ekonomiczne związane z AZS są znaczące i obejmują zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio koszty. Bezpośrednie koszty medyczne związane z AZS to wydatki na leki, wizyty u lekarza, terapie alternatywne oraz produkty bez recepty. Ponadto istnieją koszty pośrednie i niemedyce, takie jak koszty transportu na wizyty lekarskie, utrata dni pracy z powodu choroby, konieczność dodatkowej opieki nad dziećmi oraz wydatki związane ze zmianą stylu życia, np. modyfikowanie diety, zakup specjalnej odzieży i pościeli, a także inwestycje w specjalistyczne artykuły gospodarstwa domowego, takie jak nawilżacze powietrza czy odkurzacze do roztoczy. Wszystkie te czynniki składają się na istotne obciążenie ekonomiczne związane z AZS [Augustin 2022, Gałązka-Sobotka 2020].

W Europie koszty pośrednie (wpływ na produktywność w pracy, absencja w pracy, trudności w dostępie do pracy) związane z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych szacuje się na 15,2 mld euro rocznie (z całkowitych kosztów wynoszących 30 mld euro rocznie). Obciążenie wynikające z choroby AZS (np. skutki emocjonalne i brak snu) może dodatkowo zwiększyć te koszty [Augustin 2022].

Analiza danych z NFZ wykazała, że w 2017 r. na świadczenia zdrowotne związane z AZS w Polsce (dla dzieci i dorosłych) wydano 26,5 mln złotych. Głównym czynnikiem generującym koszty była opieka ambulatoryjna, która stanowiła 52,9% całkowitych kosztów [Raciborski 2019]. Obecnie koszty leczenia polskiego chorego z AZS są najwyższe w Europie, pomimo że wciąż nie wszyscy chorzy mają dostęp do refundowanego leczenia, szczególnie w ramach terapii biologicznej [Rokicka-Żuk 2023].

Rodzaj terapii zależy w znacznym stopniu od nasilenia choroby. Mimo, że nie ma złotego standardu, do jej określenia, często wykorzystuje się m.in. skalę EASI, która przypisuje ocenę w zakresie od 0 do 72. W oparciu o tę skalę, postać umiarkowana jest definiowana przy wartościach EASI w zakresie od 7 do 21. Natomiast postać ciężka obejmuje wartości EASI 21,1 i wyższe [Hanifin 2022].

Z raportu dotyczącego sytuacji osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry wynika, że w Polsce nie ma określonej ścieżki postępowania z chorym na AZS, a leczenie prowadzone jest przez lekarzy różnych specjalności. W raporcie wskazano, że u 60% respondentów lekarzem prowadzącym był dermatolog, u 30% alergolog, a ok.10% przypadków nadzorował lekarz pierwszego kontaktu. Również czas oczekiwania na wizytę w poradni specjalistycznej (dermatologicznej i alergologicznej) w ramach NFZ został oceniony

negatywnie. W konsekwencji ok. 35% badanych wskazało, że korzysta wyłącznie z prywatnych wizyt lekarskich, leczenie mieszane, tj. w ramach NFZ i prywatnie wskazało 40% badanych, a jedynie 20% wskazało, że korzysta wyłącznie z opieki lekarza w ramach NFZ [Raport AZS 2020].

Obecnie w Polsce w leczeniu AZS stosowane są głównie miejscowe kortykosteroidy, a także wspomagająco emolienty i środki nawilżające. W przypadku chorych z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wprowadza się dodatkowo leki przeciwhistaminowe, doustne kortykosteroidy, terapię immunomodulacyjną ogólną oraz fototerapię. Aby sprostać potrzebom chorych na AZS, konieczne jest zapewnienie im dostępu do nowoczesnych metod leczenia, co pozwoli efektywnie kontrolować stan zapalny i umożliwić prawidłowe funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Obecnie do terapii za pomocą nowoczesnych metod leczenia (leki biologiczne i inhibitory JAK) kwalifikują się wyłącznie chorzy z ciężką postacią AZS [Gałązka-Sobotka 2020, Jahnz-Różyk 2021, Obwieszczenie MZ].

Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ* do leczenia w ramach Programu Lekowego B.124 kwalifikują się wyłącznie chorzy z ciężkim nasileniem choroby, zdefiniowanym jako wynik EASI \geq 20. Uzyskanie przez chorego wyniku w skali EASI <20 uniemożliwia włączenie do ww. programu. Oznacza to, że obecnie w Polsce tylko chorzy wynikiem EASI \geq 20 posiadają dostęp do wysokospecjalistycznego leczenia ogólnego w ramach Programu Lekowego B.124, pomimo że dupilumab, upadacytynib, baricytynib, abrocycytynib oraz tralokinumab zostały zarejestrowane w umiarkowanej do ciężkiej postaci tej choroby.

Warto również powołać się na informacje prasowe, jak duże znaczenie miałoby rozszerzenie populacji o chorych z umiarkowanym nasileniem choroby. Jak komentuje prof. dr hab. Joanna Narbutt: *„Wiele krajów Unii Europejskiej dostrzegło korzyści, które niesie ze sobą kompleksowe podejście do problemów chorych z AZS i zapewniło już swoim obywatelom dostęp do nowoczesnego leczenia. Jako środowisko dermatologów bardzo liczymy na to, że wkrótce będziemy mogli zaoferować te terapie także polskim chorym”*. Co więcej, w 2022 roku chorzy na AZS wystosowali apel do Ministerstwa Zdrowia o rozszerzenie programu lekowego o chorych z umiarkowanym nasileniem choroby. Prezes Fundacji Amicus, Dagmara Samselska, zwróciła z kolei uwagę, że *„chorzy z postacią umiarkowaną AZS, zwłaszcza z wyższymi wskaźnikami EASI, np. 16-19, często zmagają się niemal z takimi samymi problemami jak przy postaci ciężkiej, a nie mają dostępu do żadnych terapii celowanych bo brakuje im zaledwie kilku punktów do kwalifikacji do programu. Są jednak skazani na cierpienie, pomimo pojawienia się nowych i skutecznych leków. Nowoczesne terapie dla*

wszystkich grup chorych na AZS powinny zostać jak najszybciej udostępnione” [Medycyna Praktyczna 2022]. Dostęp do ochrony zdrowia jako dobro publiczne powinien być równy dla wszystkich obywateli. Stosowanie leków jest bardzo ważnym aspektem procesu leczenia, dlatego problem nierównego dostępu do nich powinien być niwelowany [Początko 2021]. Wynika to również z polityki zdrowotnej Unii Europejskiej, która kładzie przede wszystkim nacisk na ochronę i poprawę zdrowia oraz zapewnienie równego dostępu do nowoczesnej i skutecznej opieki zdrowotnej. Zapobieganie chorobom i ich zwalczanie są ważnymi elementami unijnej polityki w dziedzinie zdrowia publicznego. Z raportu przygotowanego w ramach inicjatywy *State of Health in the EU* wynika, że niezaspokojone potrzeby zdrowotne w Polsce są wyższe niż średnie wskaźniki w UE i wynikają głównie z długiego czasu oczekiwania a także wysokich kosztów usług i towarów zdrowotnych. W raporcie podkreślono, że ograniczone możliwości finansowe chorych utrudniają równy dostęp do opieki zdrowotnej, a udział wydatków bezpośrednich gospodarstw domowych w wydatkach jest stosunkowo wysoki – stanowią one blisko 23% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną. Znaczna ich część wynika z ograniczonego pokrycia kosztów produktów leczniczych ze środków publicznych [EU 2024, EU 2019].

Biorąc pod uwagę powyższe, kluczowym wydaje się zapewnienie chorym z wynikiem EASI 16-19 pkt. dostępu do nowoczesnego leczenia ogólnego. Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym.

U chorych z ciężką postacią AZS, oprócz leków w ramach Programu Lekowego B.124, refundowana jest również cyklosporyna. Jednak jej stosowanie wiąże się z wystąpieniem licznych działań niepożądanych, które u części chorych uniemożliwiają skuteczną kontrolę choroby. Ponadto jest ona przeciwwskazana u kobiet starających się o dziecko oraz u kobiet w ciąży. W związku z tym cyklosporyna nie zaspokaja wszystkich potrzeb terapeutycznych chorych [Obwieszczenie MZ, ChPL Cyclaid, PTD 2020].

Obecnie należy zwrócić szczególną uwagę na indywidualizację leczenia i rozszerzenia możliwości terapeutycznych [Jahnz-Różyk 2021]. Nowoczesne leki biologiczne różnią się mechanizmem działania i drogą podania. Proces terapeutyczny powinien być prowadzony wg indywidualnych potrzeb chorego i powinien dawać jak najwięcej możliwości lekarzom prowadzącym, aby wybrać odpowiedni lek dla konkretnego chorego. W związku z tym, istnieje niezaspokojona potrzeba alternatywnego leczenia, które zapewnia długoterminową kontrolę choroby bez negatywnego wpływu na bezpieczeństwo.

Patofizjologia atopowego zapalenia skóry jest złożona, jednak istotną rolę w powstaniu stanów zapalnych skóry odgrywają m.in. cytokiny Th2-zależne oraz TNF-alfa. Zmiany skórne wywołane AZS wykazują rozregulowaną ekspresję szerokiego zakresu genów, głównie związanych z aktywnością keratynocytów i infiltracją komórek T, szczególnie w przypadku genów związanych z Th2, takich jak IL-4, IL-10, IL-13 i Th22 (IL-22) [Langan 2020, Gittler 2012]. Warto zaznaczyć, że IL-13 ulega nadekspresji już w okresie niemowlęcym i jest uważany za głównego mediatora patofizjologii AZS. Badania wykazały, że u chorych na AZS podwyższoną ekspresję IL-13 zaobserwowano zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i bez zmian chorobowych, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [Suarez-Farinas 2011]. Wyższe stężenie IL-13 wiąże się z szybszym i cięższym przebiegiem choroby oraz jest charakterystyczne zarówno dla fazy ostrej, jak i fazy przewlekłej choroby. Biorąc pod uwagę powyższe, terapie nakierowane na szlaki zapalne Th2 i Th22 mogą nie tylko odwrócić przewlekłe zmiany wywołane AZS, ale także mogą również zapobiec pojawieniu się nowych zmian skórnych [Gittler 2012, La Grutta 2005].

Lebrykizumab stanowi lek o innowacyjnym mechanizmie działania. Wiąże się on z wysokim powinowactwem do IL-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4R α) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13R α 1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13, przy równoczesnym zachowaniu endogennej regulacji IL-13. Hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku takich chorób jak AZS, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby. Jest to odmienny mechanizm od większości leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej. Mechanizm działania innych leków biologicznych, stosowanych obecnie w leczeniu AZS, wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Dupilumab działa mniej selektywnie, hamując 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). Hamowanie IL4 może m.in. prowadzić do zapalenia spojówek. W przeciwieństwie do dupilumabu, lebrykizumab nie hamuje przekazywania sygnału IL-4 przez receptory typu I/II. Z kolei tralokinumab zapobiega wiązaniu się z zarówno IL-13R α 1, jak i IL-13R α 2. Niskie powinowactwo i umiarkowany okres półtrwania, w połączeniu z interferencją z endogenną regulacją IL13, mogą ograniczać skuteczność i wygodę stosowania tralokinumabu poprzez konieczność wysokiej dawki i/lub częstego podawania. Co istotne, lebrykizumab wiąże się z IL-13 w innym epitopie niż tralokinumab, co potencjalnie wiąże się z innymi efektami. Lebrykizumab w przeciwieństwie do tralokinumabu, pomimo blokowania możliwości tworzenia kompleksu IL-4R α /IL-13R α 1, umożliwia wiązanie się z IL-13R α 2. Jest to korzystne, biorąc pod uwagę, że badania na modelu mysim wykazały, że utrata funkcji receptora wpływała szkodliwie na zapalenie skóry.

Pozostałe leki należące do grupy inhibitorów JAK (BAR, UPA, ABR) działają mniej selektywnie, blokując wiele szlaków sygnałowych cytokin, co skutkuje złożonym profilem bezpieczeństwa z uwagi na ich immunosupresyjny charakter. W związku z powyższym lebrykizumab może stanowić wartościową alternatywę dla chorych zarówno z ciężkim, jak i umiarkowanym AZS, biorąc pod uwagę potrzebę indywidualizacji leczenia i rozszerzenia możliwości terapeutycznych [Moyle 2019, ChPL Ebglyss®, ChPL Dupixent®, Bieber 2019, Goncalves 2021, Nakashima 2022].

W niniejszym raporcie wnioskowaną populację stanowią chorzy ≥ 12 . roku życia z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (EASI ≥ 16). Produkt leczniczy Ebglyss® finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną jako dodatkowa opcja w leczeniu ciężkiej postaci AZS oraz zaspokojenia potrzeby w leczeniu chorych z umiarkowaną postacią choroby.**

4. Interwencja – lebrykizumab

Produkt leczniczy Ebglyss® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.11.2023 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Almirall, S.A.

Produkt leczniczy Ebglyss® dostępny jest w postaci 250 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (każda ampułko-strzykawka jednorazowego użycia zawiera 250 mg lebrykizumabu w 2 ml roztworu (125 mg/ml) lub 250 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (każdy wstrzykiwacz jednorazowego użycia zawiera 250 mg lebrykizumabu w 2 ml roztworu (125 mg/ml)).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Ebglyss®

Kod ATC⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona; Kod ATC: D11AH10 ⁶
Działanie leku	Lebrykizumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin (IgG4), które wiąże się z wysokim powinowactwem do interleukiny (IL)-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4Rα) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13Rα1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13. Oczekuje się, że hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku chorób, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby. Lebrykizumab nie zapobiega wiązaniu IL-13 z receptorem alfa 2 IL-13 (IL-13Rα2 lub receptorem wabikowym), co pozwala na internalizację IL-13 w komórce.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ebglyss® jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0. jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie, do tygodnia 16. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie.

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

⁶ w *ChPL Ebglyss®* dostępnym na stronie EMA widnieje informacja, że kod ACT nie został jeszcze nadany, natomiast na stronie Norweskiego Instytutu Zdrowia Publicznego przy współpracy z WHO dla substancji czynnej lebrykizumab przypisano kod: D11AH10, *ATCDDD - ATC/DDD Index (fhi.no)* (data dostępu: 23.05.2024 r.)

	<p>Lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny, ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Następnie należy wznowić podawanie produktu leczniczego zgodnie z zaplanowanym terminem.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Podanie podskórne.</p> <p>Lebrykizumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem 5 cm wokół pępka. Jeśli wstrzyknięcie zostanie wykonane przez inną osobę, można również użyć ramienia.</p> <p>W przypadku początkowej dawki 500 mg należy kolejno podawać dwa wstrzyknięcia 250 mg w różne miejsca.</p> <p>Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym wstrzyknięciu. Lebrykizumabu nie należy wstrzykiwać w skórę, która jest tkliwa, uszkodzona lub na której znajdują się siniaki lub blizny.</p> <p>Chory może samodzielnie wstrzykiwać sobie lebrykizumab lub opiekun chorego może podawać lebrykizumab, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Przed użyciem lebrykizumabu należy przeprowadzić odpowiednie szkolenie dla chorych i (lub) opiekunów. Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach Programu Lekowego B.124: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Nadwrażliwość</u> W przypadku wystąpienia ogólnej reakcji nadwrażliwości (natychmiastowej lub opóźnionej) należy przerwać podawanie lebrykizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Zapalenie spojówek</u> Chorzy leczeni lebrykizumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek, które nie ustępuje po standardowym leczeniu, powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu.</p> <p><u>Zakażenie pasożytnicze</u> Nie wiadomo, czy lebrykizumab będzie mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną przeciw zakażeniom pasożytniczym poprzez hamowanie sygnałów IL-13. Chorzy z wcześniej występującym zakażeniem pasożytniczym powinni być wyleczeni przed rozpoczęciem leczenia lebrykizumabem. Jeśli chorzy zostaną zakażeni podczas przyjmowania lebrykizumabu i nie odpowiedzą na leczenie przeciwpasożytnicze, wówczas leczenie lebrykizumabem należy przerwać, aż zakażenie ustąpi.</p> <p><u>Szczepienia</u> Przed rozpoczęciem leczenia lebrykizumabem zaleca się ukończenie wszystkich szczepień właściwych dla wieku, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Żywych i żywych atenuowanych szczepionek nie należy podawać jednocześnie z lebrykizumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności. Odpowiedź immunologiczną na szczepionki zabite oceniano w przypadku bezkomórkowej szczepionki złożonej przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi oraz polisacharydowej szczepionki przeciw meningokokom.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zapalenie spojówek (ICD.10: H.10), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD.10: T.80), alergiczne zapalenie spojówek (ICD.10: H.10) i suchość oka (ICD.10: H.57).</p>

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Ebglyss® oznaczony jest czarnym trójkątem, w związku z czym będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Ebglyss® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ebglyss®, Klasyfikacja ICD-10

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lebrykizumabu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CDA-AMC (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania lebrykizumabu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 6 zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Ebglyss® (lebrykizumab) w leczeniu AZS, z czego 5 było pozytywnych [HAS 2024, NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024, G-BA 2024], a 1 negatywna [CDA-AMC 2024].

Pozytywne rekomendacje opierały się przede wszystkim na dowodach skuteczności oraz akceptowalnego bezpieczeństwa lebrykizumabu, stanowiąc wartościową alternatywę dla

dotychczas dostępnych leków ogólnoustrojowych [HAS 2024, NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024, G-BA 2024].

Negatywna rekomendacja wydana przez CDA-AMC opierała się przede wszystkim na niepewności odnośnie odpowiedzi na niezaspokojoną potrzebę leczenia oraz brak wystarczających dowodów na wyższą skuteczność oraz bezpieczeństwo lebrykizumabu w porównaniu do komparatorów [CDA-AMC 2024].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez zagraniczne organizacje.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2024	Pozytywna	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg, kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.	<p>Rekomendacja: G-BA rekomenduje finansowanie leku Ebglyss® w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40kg, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendacja oparta na badaniach dla LEB.</p> <p>Nie jest możliwa ocena dodatkowych korzyści LEB względem komparatorów, ze względu na brak odpowiednich danych – korzyść niemożliwa do wykazania.</p>
HAS 2024	Pozytywna	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych wymagających leczenia układowego w przypadku oporności, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny oraz AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży ≥ 12 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.	<p>Rekomendacja: HAS rekomenduje refundację w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych wymagających leczenia ogólnoustrojowego w przypadku oporności, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny oraz rekomenduje refundację w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40kg, wymagających leczenia ogólnoustrojowego. HAS nie rekomenduje refundacji u dorosłych chorych, u których leczenie miejscowe zakończyło się niepowodzeniem oraz którzy nie stosowali cyklosporyny w wywiadzie.</p> <p>Uzasadnienie: AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ma istotny wpływ na jakość życia chorych oraz silne oddziaływanie psychospołeczne. Komisja uważa, że stosowanie LEB jest istotne w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy wymagają leczenia układowego, w sytuacji nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.</p> <p>Rekomendowany poziom odpłatności: 65%.</p>
SMC 2024	Pozytywna warunkowa	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg, którzy kwalifikują się do terapii ogólnoustrojowej	<p>Rekomendacja: SMC zaakceptował lebrykizumab do ograniczonego użytku dla chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych oraz młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Leczenie lebrykizumabem powinno zostać ograniczone do chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na istniejące układowe leczenie immunosupresyjne, tj. cyklosporyna, lub u których takie leczenie nie jest odpowiednie, a jedyną alternatywą jest leczenie biologiczne.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>Uzasadnienie: Cztery badania fazy III wykazały wyższość LEB w łagodzeniu objawów AZS w porównaniu z PLC, w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Eksperci kliniczni ankietowani przez SMC uważają, że LEB jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę oraz stanowi postęp terapeutyczny. Pomimo że w tym przypadku dostępnych jest wiele metod leczenia, to dane z badań klinicznych sugerują, że LEB jest skutecznym oraz tolerowanym leczeniem. U niektórych chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odpowiedź na obecnie dostępne metody leczenia może być niewystarczająca lub powodować działania niepożądane.</p> <p>SMC zwraca uwagę na to, że efektywność kosztowa LEB jest lepsza w porównaniu z leczeniem biologicznym niż w porównaniu z inhibitorem JAK.</p>
NICE 2024	Pozytywna warunkowa	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg u których nastąpił brak odpowiedzi na co najmniej 1 ogólnoustrojowy lek immunosupresyjny lub stwierdzono przeciwwskazanie do jej stosowania	<p>Rekomendacja: NICE rekomenduje LEB jako opcje leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40kg, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym lub takie leczenie nie jest odpowiednie oraz; • alternatywną opcję terapeutyczną stanowi DUP lub TRA oraz; • podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p>Uzasadnienie: Ogólnoustrojowe leczenie AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje emolienty oraz kortykosteroidy (leczenie stosowane miejscowo na skórę). W przypadku, kiedy te metody leczenia nie przynoszą efektu, można dodać ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat). Jeśli odpowiedź po co najmniej jednym z powyższych sposobów leczenia jest niewystarczająca lub jeśli są one przeciwwskazane dla chorego to można zastosować inhibitor JAK (abrokitynib, barykitynib lub upadacytynib) lub leczenie biologiczne (dupilumab lub tralokinumab).</p> <p>Badania kliniczne wskazują, że LEB jest skuteczniejszy niż PLC w łagodzeniu objawów AZS. Nie przedstawiono bezpośredniego porównania stosowania LEB ze standardowymi metodami leczenia. Jednakże porównanie pośrednie z inhibitorami JAK oraz leczeniem biologicznym sugerują, że prawdopodobnie wykazuje taką samą skuteczność leczenia jak wymienione powyżej.</p> <p>Oszacowana opłacalność dla LEB mieści się w zakresie, który eksperci NICE uważają za akceptowalny w porównaniu z leczeniem biologicznym (dupilumab, tralokinumab), natomiast nie jest opłacalny w porównaniu do leczenia inhibitorem JAK. Dlatego też LEB jest rekomendowany tylko w przypadku alternatywy dla leczenia biologicznego DUP lub TRA.</p>
PBAC 2024	Pozytywna warunkowa	AZS o nasileniu ciężkim u chorych ≥ 12 r.ż. o masie ciała ≥ 40 kg	<p>Rekomendacja: PBAC rekomenduje finansowanie lebrykizumabu dla chorych ≥ 12 r.ż. na AZS o nasileniu ciężkim.</p> <p>Uzasadnienie: PBAC uznał kliniczną potrzebę dodatkowego układowego leczenia dla chorych na AZS o nasileniu ciężkim oraz uznał, że LEB zapewnia ogólną korzyść kliniczną, podobną do podstawowego</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>komparatora DUP oraz dodatkowego komparatora UPA. Zalecenie PBAC dotyczące refundacji LEB oparto na ocenie, że opłacalność LEB byłaby akceptowalna, gdyby cena została zminimalizowana do najtańszej alternatywnej terapii DUP lub UPA.</p> <p>Uznano, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba chorych na AZS o nasileniu ciężkim, które wykazują oporność lub doświadczają wielu działań niepożądanych na obecnie dostępne metody leczenia. Wykazano, że LEB może powodować mniej działań niepożądanych z kategorii zaburzeń w obrębie oka niż DUP. Dodatkowo LEB jest podawany w iniekcjach co miesiąc w przeciwieństwie do innych terapii, w których iniekcje są podawane co dwa tygodnie.</p> <p>Zauważono, że LEB charakteryzuje się innym mechanizmem działania niż DUP, tzn. LEB blokuje jedynie IL-13, podczas gdy DUP blokuje zarówno IL-4 jak i IL-13. PBAC uznał za korzystne alternatywne leczenie dla chorych na AZS o nasileniu ciężkim, u których nie udało się uzyskać wystarczającej odpowiedzi na terapię miejscową.</p>
CDA-AMC 2024	Negatywna	AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą leków stosowanych miejscowo lub gdy leki te nie są wskazane	<p>Rekomendacja: CDA-AMC nie rekomenduje finansowania leku Ebglyss® w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40kg, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą leczenia miejscowego lub gdy takie leczenie nie jest wskazane.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody z trzech badań klinicznych wykazały, że stosowanie LEB w krótkim czasie zmniejszyło stopień zaawansowania AZS oraz zmniejszyło objawy świądu w porównaniu z PLC u dorosłych i młodzieży chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednakże, na podstawie przedstawionych dowodów, komitet Kanadyjskich Ekspertów ds. Leków (CDA-EMC) nie mógł ustalić, czy LEB jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę w tej grupie chorych. Powodem tych wątpliwości jest niepewność co do korzyści LEB w porównaniu z odpowiednimi komparatorami oraz u chorych, leczonych uprzednio DUP lub inhibitorami JAK w wywiadzie.</p> <p>Nie przedstawiono żadnych bezpośrednich porównań dla Ebglyss® z obecnie dostępnymi metodami leczenia AZS. Przedstawione porównanie pośrednie obciążone było ograniczeniami wpływającymi na pewność wyników oraz interpretację efektu leczenia LEB w porównaniu z innymi komparatorami.</p> <p>Bezpieczeństwo LEB w porównaniu z innymi metodami leczenia AZS jest nieznane, ponieważ nie przedstawiono żadnych analiz porównawczych dla oceny bezpieczeństwa. Długoterminowe bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia jest niepewne z powodu ograniczonych danych.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa o refundacji] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

5.1. Wybór komparatora

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Ebglyss® (lebrykizumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, kwalifikujących się do leczenia ogólnego.

Populacja docelowa została zawężona względem wskazania w ChPL zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.124. Zgodnie z nimi do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy w wieku 12 lat i powyżej, z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (populację zawężono do chorych z wynikiem EASI ≥ 16), stosujący miejscowo emolienty i kortykosteroidy, u których leczenie ogólne lub fototerapia nie były skuteczne oraz którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- u osób pomiędzy 12 a 18 r.ż.:
 - niepowodzenie immunosupresyjnej terapii ogólnej, lub
 - przeciwwskazania do stosowania immunosupresyjnej terapii ogólnej, które uniemożliwiają jej zastosowanie, lub
 - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają kontynuowanie immunosupresyjnej terapii ogólnej;

- u osób w wieku 18 lat i powyżej:
 - niepowodzenie leczenia cyklosporyną, lub
 - przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, lub
 - wystąpienie działań niepożądanych, które uniemożliwiają leczenie cyklosporyną.

Warto zwrócić uwagę, że wskazanie rejestracyjne lebrykizumabu obejmuje chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Postać umiarkowana jest definiowana przy wartościach EASI w zakresie od 7 do 20. Natomiast postać ciężka obejmuje wartości EASI 21 i wyższe. Zapisy proponowanego programu lekowego zawiązują zatem populację docelową wyłącznie do chorych z wynikiem EASI ≥ 16 .

Analiza aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz obowiązującego obwieszczenia MZ wykazała, że zalecane w leczeniu AZS opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce obejmują:

- finansowane w ramach Programu lekowego B.124, u chorych z EASI ≥ 20 :
 - leki biologiczne: dupilumab i tralokinumab;
 - inhibitory JAK: upadacytynib, baricytynib i abrocycytynib;
- finansowane w ramach listy aptecznej:
 - systemowe leczenie immunosupresyjne: MTX, AZA, CsA, MMF, kortykosteroidy podawane doustnie;
 - terapia miejscowa: kortykosteroidy do stosowania na skórę (emolienty i TCI nie są finansowane ze środków publicznych);
- finansowaną w ramach świadczeń ambulatoryjnych fototerapię.

Niezależnie od postaci AZS, wszyscy chorzy stosują leczenie podstawowe, które obejmuje emolienty, a także unikanie czynników wywołujących zaostrzenia choroby. Emolienty są stosowane razem z leczeniem miejscowym obejmującym TCS i/lub nie objęte refundacją TCI. Oznacza to, że również w przypadku terapii lebrykizumabem, chorzy będą stosować leczenie podstawowe wraz z leczeniem miejscowym.

W szczególnych sytuacjach, jako leczenie wspomagające, stosuje się leki przeciwgrzybiczne, przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne. Nie są to jednak opcje zalecane jako terapia rutynowa, a jedynie w przypadku wystąpienia w przebiegu choroby współistniejących sytuacji klinicznych, np. stwierdzonych zakażeń, tym samym nie stanowią komparatora dla lebrykizumabu.

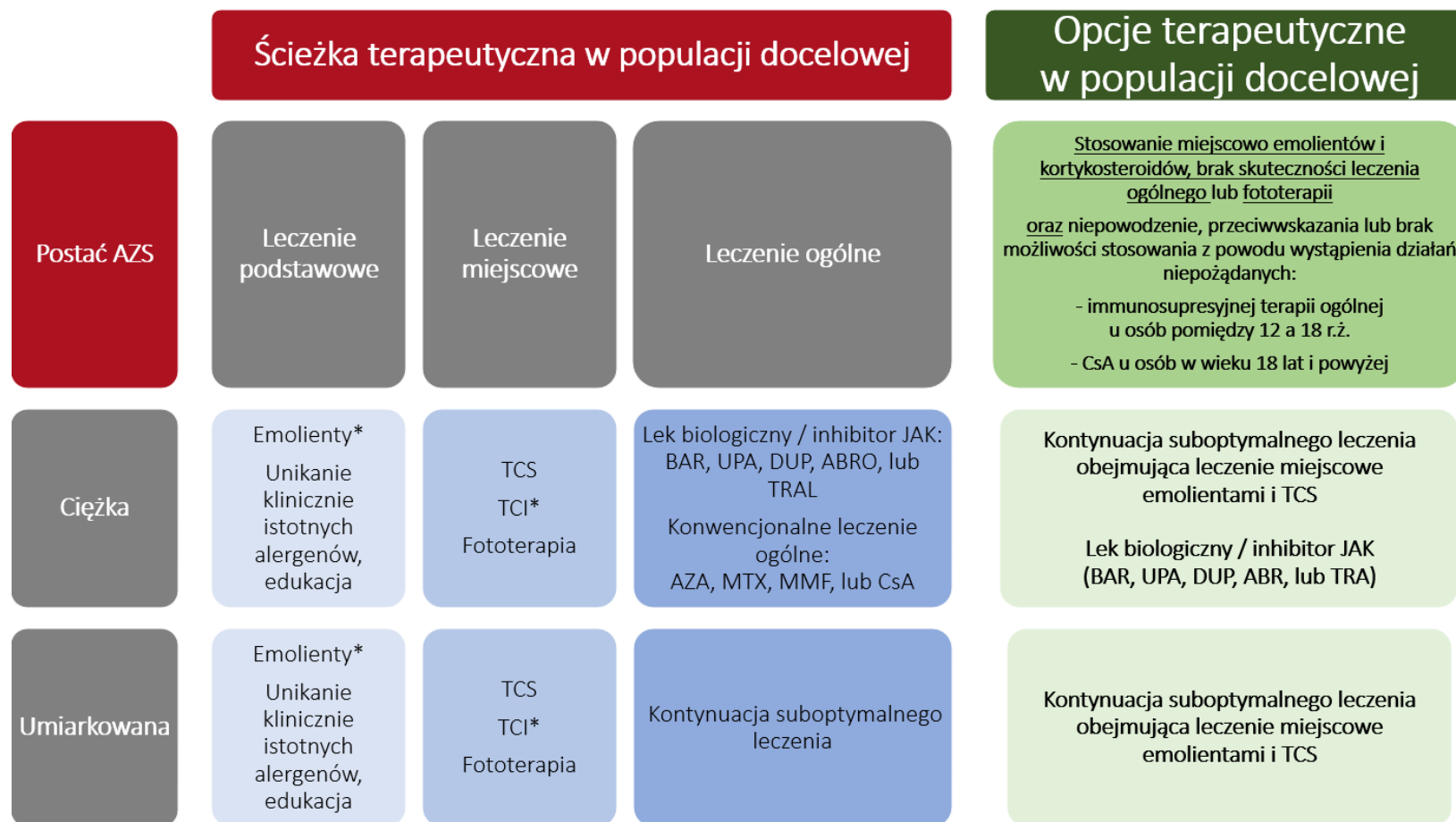
Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z ciężką postacią AZS (zdefiniowaną jako wynik EASI ≥ 20) w Polsce opiera się głównie na kontynuacji dotychczas stosowanego leczenia miejscowego. W przypadku dorosłych leczenie miejscowe jest zazwyczaj skojarzone z podaniem cyklosporyny, natomiast w przypadku młodzieży wytyczne wskazują na możliwość skojarzenia z CsA, MTX lub AZA, przy czym wyraźnie jest wskazane, że zalecenie dotyczy jedynie ciężkiej postaci AZS. Biorąc pod uwagę, zapisy proponowanego programu lekowego, w przypadku niedostępności, nietolerancji lub braku skuteczności CsA u dorosłych i immunosupresyjnej terapii ogólnej u młodzieży, chorzy z ciężkim AZS kwalifikowani są do programu lekowego, w ramach którego dostępne są leki biologiczne oraz inhibitory JAK. W związku z powyższym, jako komparatory dla lebrykizumabu w populacji dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z ciężkim AZS należy wskazać DUP, UPA i TRA oraz dodatkowo wyłącznie w populacji dorosłych z ciężkim AZS: BAR i ABR.

Zapisy wnioskowanego Programu lekowego B.124 wskazują, że do leczenia lebrykizumabem będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i TCS, oraz u których leczenie ogólne lub fototerapia okazały się nieskuteczne. Powyższy zapis wyklucza zatem z zakresu komparatorów konwencjonalne leczenie ogólne, zarówno w przypadku postaci ciężkiej, jak i umiarkowanej AZS. Dodatkowym argumentem za wykluczeniem konwencjonalnej terapii ogólnej z grona komparatorów jest fakt, że u chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym w przypadku oporności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania leczenia miejscowego o średniej do wysokiej sile działania nie zaleca się stosowania AZA, MTX i MMF. Wytyczne wskazują ponadto, że w przypadku chorób współistniejących lub interakcji lekowych, które mogą nasilać toksyczność, AZA, MTX, MMF i CsA również nie są wskazane. Biorąc pod uwagę powyższe, konwencjonalne leczenie ogólne, tj. AZA, MTX, MMF i CsA, nie stanowi komparatora dla lebrykizumabu.

Powyższa argumentacja jest zgodna ze stanowiskiem przedstawionym w opublikowanym przez AOTMiT dokumencie AWA 2022 dotyczącym wniosku o objęcie refundacją leku Cibinqo® (abrocycynib) we wskazaniu: „*Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)*”. W opinii ekspertów aktualnie w Polsce chorzy z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry stosują głównie emolienty z terapią miejscową (TCS i/lub nierefundowane TCI), a także, w szczególnych przypadkach – krótkotrwałe podanie ogólne kortykosteroidów. W przypadku braku tolerancji, występowania przeciwwskazań oraz nieskuteczności lub utraty skuteczności na leczenie miejscowe brak jest aktualnie innych skutecznych opcji terapeutycznych, stąd chorzy z umiarkowaną postacią AZS zmuszeni są do kontynuowania suboptymalnego sposobu leczenia miejscowego.

Schemat obrazujący ścieżki terapeutyczne u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS wraz z uwzględnieniem zapisów obowiązującego Programu lekowego B.124 przedstawiono na rysunku poniżej

Rysunek 2.
Omówienie opcji terapeutycznych w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ogółem oraz z uwzględnieniem zapisów obowiązującego Programu lekowego B.124



*opcje terapeutyczne nie objęte finansowaniem w ramach środków publicznych

Źródło: opracowanie własne w oparciu o wytyczne kliniczne wydane przez PTD, EADV, AAD i AAAAI oraz *Obwieszczenie MZ*

Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych i status refundacyjny poszczególnych terapii, opcje terapeutyczne stanowiące komparator dla lebrykizumabu obejmują:

- u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 20 :
 - dupilumab;
 - upadacytynib;
 - tralokinumab;
 - baricytynib, wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat;
 - abrocytynib, wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat.
- u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20 :
 - kontynuację suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS.

5.2. Charakterystyka komparatorów

Lekami finansowanymi w ramach Programu Lekowego B.124 są:

- dupilumab (produkt leczniczy Dupixent®);
- upadacytynib (produkt leczniczy Rinvoq®);
- baricytynib (produkt leczniczy Olumiant®);
- tralokinumab (produkt leczniczy Adtralza®);
- abrocytynib (produkt leczniczy Cibinqo®).

Standardową terapię stanowią natomiast emolienty stosowane z TCS i w uzasadnionych przypadkach TCI (nierefundowane). Jako przykład kortykosteroidów stosowanych miejscowo i finansowanych ze środków publicznych podano produkt leczniczy Hydrocortisonum-AFP®.

Stosowanie środków nawilżających i natłuszczających skórę (emolientów) jest postępowaniem standardowym, przydatnym zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu podtrzymującym. Emolienty należy stosować nieprzerwanie, nawet w przypadku braku zmian zapalnych na skórze. Dostępne są w różnych formach kosmetycznych (m.in. krem, maść, lotion, olejek, emulsja, żel, roztwór micelarny) [Flisiak 2024]. W przypadku obecności stanu zapalnego najpierw stosuje się miejscową terapię przeciwzapalną, gdyż nawet najlepsze emolienty mogą drażnić skórę zmienioną zapalnie [PTD 2020a].

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 10.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
Dupixent® (dupilumab), Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów, Kod ATC: D11AH05	26 września 2017 r.; Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Winthrop Industrie	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u chorych zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.	Produkt leczniczy Dupixent® jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu: leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego oraz u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.	<p>Dawkowanie:</p> <p><u>Dorośli:</u></p> <p>Dawka początkowa 600 mg (2 wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy < 60 kg: dawka początkowa 400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych; chorzy ≥60 kg: dawka jak u dorosłych. <p>Sposób podawania:</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>Wykaz leków refundowanych:</p> <p>Program lekowy: B.124</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
<p>Rinvoq® (upadacynyb)^ Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA44</p>	<p>16 grudnia 2019 r.; Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.</p>	<p>Upadacynyb jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoizie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji z kolei moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu: leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego</p>	<p>Dawkowanie: <u>Dorośli:</u> 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkiego niepożądanego incydentu sercowego i nowotworu złośliwego; • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla chorych z dużym obciążeniem chorobą, którzy nie są narażeni na ww. ryzyko; • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca; • należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U chorych w wieku ≥65 r.ż. zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p><u>Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)</u> 15 mg raz na dobę u młodzieży o masie ciała ≥30 kg.</p> <p>Sposób podawania Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.124 Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
		odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.			
<p>Olumiant® (baricytynib) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, wybiórcze leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA37</p>	<p>13 lutego 2017 r.; Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.</p>	<p>Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC50 wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 400 nM.</p>	<p>Produkt leczniczy Olumiant® jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu: leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, którzy wymagają leczenia ogólnego.</p>	<p>Dawkowanie: <u>Dorośli:</u> Zalecana dawka baricytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana chorym z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych, chorym w wieku ≥65 lat oraz chorym z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u chorych, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę. <u>Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze):</u> Zalecana dawka baricytynibu wynosi 4 mg raz na dobę u chorych o masie ciała ≥30 kg. Zalecana dawka w przypadku chorych o masie ciała od 10 kg do <30 kg wynosi 2 mg raz na dobę. Zmniejszenie dawki o połowę należy rozważyć u chorych, u których osiągnięto trwałą kontrolę aktywności choroby za pomocą zalecanej dawki i u których można obniżyć dawkę.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.124 Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
				<p>Sposób podawania:</p> <p>Podanie doustne. Baricytynib należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.</p>	
Adtralza® (tralokinumab)^, Kod ATC: D11AH07	17 czerwca 2021 r., Podmiot odpowiedzialny: LEO Pharma A/S	Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej interakcje z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej interakcji z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u chorych ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.	Produkt leczniczy Adtralza® jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego	<p>Dawkowanie:</p> <p>Dawka początkowa 600 mg podawana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 wstrzyknięcia po 150 mg w ampułkostrzykawkach; 2 wstrzyknięcia po 300 mg we wstrzykiwaczach półautomatycznych napelnionych. <p>Po dawce początkowej podawana jest dawka 300 mg co 2 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 wstrzyknięcia po 150 mg w ampułkostrzykawkach; 1 wstrzyknięcie 300 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym. <p>Sposób podania:</p> <p>Tralokinumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch z wyłączeniem obszaru do 5 cm wokół pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje ktoś inny niż sam chory, można również podawać lek w ramię.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p>Program lekowy: B.124</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Cibinqo® (abrocycytynib)^ Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty	9 grudnia 2021 r., Podmiot odpowiedzialny:	Abrocycytynib jest inhibitorem kinazy janusowej 1. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi	Produkt leczniczy Cibinqo® jest zarejestrowany we wskazaniu:	<p>Dawkowanie:</p> <p>Dawka początkowa to 100 mg lub 200 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej charakterystyki chorego:</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p>Program lekowy: B.124</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
dermatologiczne, środki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów Kod ATC: D11AH08	Pfizer Europe MA EEIG	enzymami uczestniczącymi w przekazywaniu sygnałów wynikających z interakcji cytokin lub receptorów czynników wzrostu na błonie komórkowej, co wpływa na komórkowe procesy hematopoezy i funkcjonowania komórek odpornościowych. Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek STAT, które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT.	leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z grupy podwyższonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz nowotworu złośliwego zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. Jeśli u chorego nie występuje wystarczająca odpowiedź na leczenie dawką 100 mg podawaną raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę; dawka 200 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych nienależących do grupy podwyższonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego ani nowotworu złośliwego, u których stwierdzono nasilenie choroby lub wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie dawką 100 mg raz na dobę. Po złagodzeniu objawów dawkę należy zmniejszyć do 100 mg raz na dobę. Jeśli złagodzenie objawów nie utrzymuje się po zmniejszeniu dawki, można rozważyć ponowne jej zwiększenie do 200 mg raz na dobę. <p>Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. U chorych niewykazujących korzyści z leczenia po 24 tygodniach należy rozważyć jego przerwanie.</p> <p>Sposób podania:</p> <p>Doustnie raz na dobę, wraz z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.</p>	Poziom odpłatności: bezpłatnie
Kortykosteroidy np. Hydrocortisonum-AFP® (hydrokortyzon) Grupa	14 sierpnia 2002 r.; Podmiot odpowiedzialny:	Octan hydrokortyzonu jest syntetycznym kortykosteroidem o	Produkt leczniczy Hydrocortisonum-AFP® jest zarejestrowany m.in.	Podanie miejscowe na skórę. Nakładać niewielką ilość kremu na miejsce zmienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę.	Wykaz leków refundowanych A:

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie
farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne, jednoskładnikowe, o słabym działaniu Kod ATC: D07AA02	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.	słabym działaniu przeciwzapalnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne.	we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry	Na skórę twarzy nie stosować dłużej niż przez 3 dni.	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; poziom odpłatności: 50%.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

^oznaczony czarnym trójkątem. 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

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Ocena stopnia nasilenia zmian chorobowych jest kluczowa dla określenia zaawansowania AZS oraz wyboru odpowiedniej strategii terapeutycznej. Dodatkowo, umożliwia dokładne monitorowanie skuteczności leczenia zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych [Bożek 2016]. Jak zaznaczono w rozdziale 3.5.3, w przypadku chorych cierpiących na AZS zaleca się systematyczne monitorowanie nasilenia zmian chorobowych. W tym celu stosuje się specjalnie opracowane skale, takie jak np. IGA czy EASI, dedykowane temu konkretnemu zagadnieniu. Szczegółowe omówienie tych skal można znaleźć w rozdziale 3.5.3.

Należy również ocenić stopień nasilenia poszczególnych **objawów choroby**, przykładowo identyfikując intensywność świądu, który stanowi najbardziej charakterystyczną cechę AZS, jednocześnie będącą trudną do leczenia. Drapanie skóry prowadzi do podrażnień, powstawania nadżerek oraz zaostrzenia stanu zapalnego. Cel terapii obejmuje zatem redukcję nasilenia objawów choroby, w tym zmniejszenie uczucia swędzenia oraz zahamowanie odruchu drapania [Narbutt 2021].

Należy pamiętać, że przewlekły charakter choroby oraz stałe odczuwanie swędzenia istotnie obniżają jakość życia osób dotkniętych AZS. Konieczność regularnego i czasochłonnego leczenia miejscowego dodatkowo negatywnie wpływa na komfort życia chorych. Uważa się, że jakość życia osób z AZS jest niższa w porównaniu z chorymi cierpiącymi na cukrzycę

typu I [Narbutt 2021]. W kontekście tej jednostki chorobowej istotne staje się zatem ocenianie **jakości życia** chorych, przy użyciu narzędzi takich jak skala DLQI.

Atopowe zapalenie skóry może także wpływać na zakłócenia snu, zdolność do wykonywania pracy oraz uczestnictwo w zajęciach szkolnych. Zaburzenia snu obserwowane w przypadku AZS obejmują trudności z zasypianiem, częste epizody przebudzenia, skrócony czas snu oraz odczucie niesatysfakcjonującego wypoczynku. Te nieprawidłowości snu mają bezpośredni wpływ na codzienne funkcjonowanie oraz wydajność zawodową (prezenteizm) [Narbutt 2021, Gałązka-Sobotka 2020]. W analizie tej grupy chorych warto zatem uwzględnić także punkty końcowe dotyczące **zaburzeń snu, absencji w szkole i pracy, a także efektywności pracy**, aby pełniej zrozumieć wpływ choroby na ich życie.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

W ramach analizy klinicznej dla lebrykizumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.:
 - ogólna ocena nasilenia AZS (IGA);
 - wskaźnik oceniający zajęłą powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS (EASI);
 - numeryczna skala oceny świądu (NRS-P) i bólu skóry (NRS-SP);
 - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych (DLQI) i dzieci (CDLQI);
 - wskaźnik oceny utraty snu (SLS);
 - skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS (SCORAD);
 - skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna (POEM);
 - system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS);
 - kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia (EQ-5D-5L);
 - zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Ebglyss®*, wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznych klinicznych, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej z rozpoznaniem atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w <i>ChPL Ebglyss®</i>. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.124.</p>	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z AZS o nasileniu łagodnym, chorzy poniżej 12 r.ż.
Interwencja	<p><u>Ebglyss® (lebrykizumab)</u></p> <p>Zalecana dawka lebrykizumabu wynosi 500 mg (dwa wstrzyknięcia 250 mg) zarówno w tygodniu 0. jak i tygodniu 2., a następnie 250 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie (Q2W), do tygodnia 16.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. Stan niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może się dodatkowo poprawić dzięki kontynuacji leczenia co drugi tydzień, do tygodnia 24.</p> <p>Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej zalecana dawka podtrzymująca lebrykizumabu wynosi 250 mg co cztery tygodnie (Q4W).</p> <p>Dawkowanie lebrykizumabu określone w <i>ChPL Ebglyss®</i> jest zgodne z dawkowaniem określonym zapisami wnioskowanego Programu Lekowego B.124.⁷</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Terapie finansowane w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego⁸:</p> <p>Populacja o ciężkim nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dupilumab; • upadacetynib; 	Inne niż wymienione

⁷ Zgodnie z *ChPL Ebglyss®* lebrykizumab można stosować z miejscowymi kortykosteroidami (TCS) lub bez nich. Można stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI), ale należy je stosować wyłącznie w przypadku obszarów problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i genitalne. Zapisy wnioskowanego Programu Lekowego B.124, doprecyzowują, że do terapii będą kwalifikować się chorzy, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy.

⁸ Szczegółową charakterystykę i dawkowanie przedstawiono w rozdziale 5.2.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> baricytynib; tralokinumab; abrocycytynib. <p>Populacja o umiarkowanym nasileniu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia standardowa (kontynuacja suboptimalnego leczenia, tj. emolienty z TCS). 	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	Nie dotyczy
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie lub zmiana nasilenia choroby i jakości życia oceniane za pomocą następujących skali np.: <ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena nasilenia AZS; wskaźnik oceniający zajętą powierzchnię skóry oraz nasilenie stanu zapalnego AZS; numeryczna skala oceny świądu i bólu skóry; wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dorosłych i dzieci; wskaźnik oceny utraty snu; skala oceniająca nasilenie procesu chorobowego w AZS; skala uwzględniająca objawy AZS zgłaszane przez chorego lub opiekuna; system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych; kwestionariusz EuroQol-5D, z 5-stopniową skalą dotyczącą oceny jakości życia; zmiana powierzchni ciała zmienionej chorobowo; profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji.</u>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim. Komentarz: Publikacje w języku innym niż wskazane, będą włączane wyłącznie jeśli będzie to uzasadnione.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dotatkowe (dotatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dotatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania AZS według Hanifina i Rajki	15
Tabela 2. Kryteria rozpoznania AZS u dzieci wg <i>UK Working Party's Diagnostic Criteria</i>	16
Tabela 3. Skale stosowane do oceny nasilenia zmian chorobowych i jakości życia w przebiegu AZS.....	20
Tabela 4. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ.....	25
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS.....	30
Tabela 6. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach <i>Programu lekowego B.124</i>	46
Tabela 7. Analiza sposobu finansowania pozostałych opcji terapeutycznych w populacji docelowej	47
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Ebglyss®	57
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	61
Tabela 10. Charakterystyka komparatorów	70
Tabela 11. Schemat PICOS	80
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Cykl swędzenie-drapanie.....	15
Rysunek 2. Omówienie opcji terapeutycznych w leczeniu AZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ogółem oraz z uwzględnieniem zapisów obowiązującego Programu lekowego B.124.....	68

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Augustin 2022	Augustin M., Misery L., von Kobyletzki L., i in. <i>Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe</i> . JEADV 2022, 36 (Suppl. 7), 3–16
AWA 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)” Analiza weryfikacyjna</i> , 22.07.2021 r. 1-94.
AWA 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Cibinqo (abrocytynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.39.202, 2022</i>
AWA 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.8.2024, 2024</i>
Barbarot 2018	Barbarot S., Auzier, S., Gadkari, A., i in. <i>Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey</i> . Allergy 2018 (73): 1284-1293.
BIA Ebglyss®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Ebglyss®
Bieber 2019	Bieber T. Interleukin-13: <i>Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis</i> . Allergy. 2020; 75: 54–62
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., <i>Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry</i> , Przegł Dermatol 2016, 103, 479–485.
ChPL Adtralza®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®</i> , https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 19.02.2024 r.)
ChPL Cibinqo®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Cibinqo®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Cyclaird®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaird®</i> , https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 19.02.2024 r.)
ChPL Depo-Medrol®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Depo-Medrol®</i> , https://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol_zawies_40mg.pdf (data dostępu 09.02.2024 r.)
ChPL Dermovate®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate®</i> , https://leki.urpl.gov.pl/files/28_Dermovate_05mgml_roztw.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Dexamethasone Krka®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Krka®</i> , https://www.krka-polska.pl/_assets/Dexamethasone-KRKA-05-mg-SmPC.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Dupixent®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Ebglyss®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebglyss®</i> , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.04.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Elidel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elidel®, https://www.viatris.pl/-/media/project/common/viatrispl/pdf/product/dermatologia/elidel_chpl_ji-ci6a_20230523.pdf (data dostępu: 21.03.2024 r.)
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Encortolon_tabl_5mg.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, https://leki.urpl.gov.pl/files/30_Encorton_x4.pdf (data dostępu 09.02.2024 r.)
ChPL Hydrocortisonum-AFP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-AFP®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Hydrocortisonum_AFP_krem_10mg_g.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Medrol_tabl_4mg.pdf (data dostępu 09.02.2024 r.)
ChPL Metex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, https://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Momecutan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Momecutan®, https://leki.urpl.gov.pl/files/29_Momecutan_1mgg_masc.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Mycofit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit®, https://leki.urpl.gov.pl/files/40_Mycofit_250mg_kaps.pdf (data dostępu: 21.03.2024 r.)
ChPL Namaxir®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, https://leki.urpl.gov.pl/files/47_Namaxir_roztw_wstrzyk_amp_strzyk_30_mg_22878.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon®, https://leki.urpl.gov.pl/files/42_Polcortolon.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
CHPL Protopic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Protopic®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/protopic-epar-summary-public_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.02.2024 r.)
ChPL Staquis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Staquis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/staquis-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 21.03.2024 r.)
Danby 2022	Danby S.G., Adrew P.V., Kay L.J. i in., <i>Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin</i> , Br J Dermatol 2022, 186: 764-765
EU 2024	Unia Europejska, Wspieranie zdrowia publicznego w Europie, https://european-union.europa.eu/priorities-and-actions/actions-topic/health_pl (data dostępu: 26.04.2024 r.)
EU 2019	European Union, <i>State of Health in the EU Companion Report 2019</i>
Flisiak 2024	Flisiak I., Szczepietowski J., <i>Atopowe zapalenie skóry</i> . Podręcznik Pediatrii 2024.
Gałązka-Sobotka 2020	Gałązka-Sobotka M., Samelska D. <i>Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce</i> , AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Warszawa 2020.
Gittler 2012	Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M., i in., <i>Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis</i> . J Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;130(6):1344-54

Referencja	Opis bibliograficzny
Goncalves 2021	Gonçalves F, Freitas E, Torres T. <i>Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis</i> . <i>Drugs in Context</i> 2021; 10: 2021-1-7
Guttman-Yassky 2020	Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F., i in. <i>Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis</i> . <i>JAMA Dermatol.</i> 2020;156(4):411-420.
Hanifin 2022	Hanifin J.M., Baghoomian W., Grinich E., i in., <i>The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide</i> . <i>Dermatitis.</i> 2022;33(3):187-192
Jahnz-Różyk 2020	Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnecka-Operacz M., i in. <i>Epidemiology of atopic dermatitis in Poland</i> . <i>Economica AD. J Health Policy Outcomes Res</i> 2020
Jahnz-Różyk 2021	Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Owczarek W., <i>Atopowe zapalenie skóry w Polsce, Marzec 2021</i> , 1-73.
Jakubiak 2024	Jakubiak K., <i>PTCA zwraca uwagę na trudne macierzyństwo w rodzinie z atopowym zapaleniem skóry</i> , https://www.mzdrowie.pl/pacjent/ptca-zwraca-uwage-na-trudne-macierzynstwo-w-rodzinie-z-atopowym-zapaleniem-skory/ (data dostępu: 05.06.2024 r.)
Jungersted 2010	Jungersted J.M., Scheer H., Mempel M. i in., <i>Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema</i> , <i>Allergy</i> 2010, 65: 911-918
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 31.01.2024 r.)
Kulus 2019	Kulus M., Brębowicz A., Zawadzka-Krajewska A., i in. <i>Rola hydrolizatów białek mleka krowiego i mieszanek aminokwasowych w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry u niemowląt i młodszych dzieci – stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego</i> . <i>Standardy Medyczne/Pediatrics</i> 2019 (16): 573-583.
La Grutta 2005	La Grutta S., Richiusa P., Pizzolanti G., i in., <i>CD4+IL-13+ cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children</i> , <i>Allergy</i> , 60: 391-395
Langan 2020	Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. <i>Atopic dermatitis</i> . <i>Lancet.</i> 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
Luger 2022	Luger T., Romero W.A., Gruben D., i in. <i>Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey</i> . <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> (2022) 12:949–969
Medycyna Praktyczna 2022	Medycyna Praktyczna, <i>Chorzy z umiarkowaną postacią AZS bez dostępu do skutecznego leczenia</i> , <i>Materiały Prasowe</i> , 03.10.2022 r. https://www.mp.pl/alergologia/aktualnosci/307539,chorzy-z-umiarkowana-postacia-azs-bez-dostepu-do-skutecznego-leczenia (data dostępu: 12.02.2024 r.)
Moyle 2019	Moyle M., Cevikbas F., Harden J.L., Guttman-Yassky E., <i>Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches</i> . <i>Exp Dermatol.</i> 2019 Jul;28(7):756-768
Nakashima 2022	Nakashima C., Yanagihara S., Otsuka A, <i>Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors</i> , <i>Allergology Interantional</i> 2022, 71 (1): 40-46
Narbutt 2021	Narbutt J., <i>Choroby alergiczne skóry w praktyce lekarza rodzinnego</i> , Edra Urban & Partner, Wrocław 2021, 1-15
Nowicki 2015	Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A., i in. <i>Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego</i> . <i>Lekarz POZ</i> 1/2015

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Pacjent.gov 2024	AZS - atopowe zapalenie skóry u dzieci https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/azs-atopowe-zapalenie-skory-u-dzieci (data dostępu: 02.02.2024 r.)
Początko 2021	Początko M., Badora-Musiał K., <i>Zasady refundacji leków oraz problemy polskich pacjentów w dostępie do leczenia farmakologicznego</i> , Instytut Zdrowia Publicznego, https://izp.wnz.cm.uj.edu.pl/pl/blog/zasady-refundacji-lekow-oraz-problemy-polskich-pacjentow-w-dostepie-do-leczenia-farmakologicznego/ (data dostępu: 26.04.2024)
Raciborski 2019	Raciborski F., Jahnz-Rozyk K., Kłak A., i in. <i>Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008-2017)</i> . <i>Postepy Dermatol Alergol</i> 2019 (36): 727-733.
Raport AZS 2020	Gałązka-Sobotka M., Samselska D., <i>Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS</i> , Warszawa, 2020, https://amicusfundacja.org/raport-sytuacja-osob-doroslych-chorych-na-atopowe-zapalenie-skory-w-polsce/ (data dostępu: 26.04.2024 r.)
Rokicka-Żuk 2023	Rokicka-Żuk A., <i>Atopowego zapalenia skóry nie da się wyleczyć. Gdy AZS nie mija samo, zostaje na życie. Nie wszyscy pacjenci mają jeszcze dostęp do leków</i> , Strona Zdrowia 2023 https://stronazdrowia.pl/atopowego-zapalenia-skory-nie-da-sie-wyleczyc-gdy-azs-nie-mija-samo-zostaje-na-zycie-nie-wszyscy-pacjenci-maja-jeszcze-dostep/ar/c14-14420709 (data dostępu: 26.04.2024 r.)
Rozporządzenie MZ	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Silverberg 2023	Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Thaci D., i in. <i>Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis</i> . <i>N Engl J Med</i> 2023;388:1080-91.
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania NFZ https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CHORYCH+Z+ATOPOWYM+ZAPALENIEM+SK%C3%93RY&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=3&S.Gender= (data dostępu: 06.02.2024 r.)
Suarez-Farinas 2011	Suárez-Fariñas M., Tintle S.J., Shemer A., i in., <i>Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities</i> . <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2011 Apr;127(4):954-64.e1-4
Sybilski 2015	Sybilski A.J., Raciborski R., Lipiec A., i in. <i>Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study</i> . <i>Journal of Dermatology</i> 2015; 42: 140–147.
Tsakok 2019	Tsakok T., Woolf R., Smith C.H., i in. <i>Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond</i> . <i>Br J Dermatol</i> 2019 (180): 464-474.
Ustawa o refundacji	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)</i>
Vakharia 2018	Vakharia P.P., Cella D., Silverberg J.I. <i>Patient-reported outcomes and quality of life measures in atopic dermatitis</i> . <i>Clinics in Dermatology</i> (2018) 36, 616–630
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AAAAI 2023	Chu D.K., Scheinder L., Asiniwasis R.N., i in. <i>Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE-</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	<i>and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol</i> 00 (2023) 1–39
AAD 2023	Sidbury R., Alikhan A., Bercovitch L., i in. <i>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. J AM ACAD DERMATOL</i> 2023: 89 (1)
AAD 2024	Davis D.M.R., Drucker A.M., Alikhan A., i in. <i>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. J AM ACAD DERMATOL</i> 2024: 90 (2)
CDA-AMC 2024	Canada's Drug Agency. <i>Lebrikizumab</i> https://www.cda-amc.ca/lebrikizumab (data dostępu: 21.01.2025 r.)
EADV 2022a	Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., i in. <i>European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. JEADV</i> 2022, 36, 1409–1431.
EADV 2022b	Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., i in. <i>European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. JEADV</i> 2022, 36, 1904–1926.
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1035/ (data dostępu: 21.01.2025 r.)
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Lebrikizumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in people 12 years and over [ID4025]</i> https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11349 (data dostępu: 21.01.2025 r.)
PBAC 2024	PBAC Meeting, Public Summary Document – March 2024, Lebrikizumab, Injection 250 mg in 2 ml single use autoinjector, Ebglyss®1-50
PTD 2020	Nowicki R.J., Trzeciak M, Rudnicka L, et al. <i>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, Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2020; 107: 409-423
PTD 2020a	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., <i>Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy; Adv Dermatol Allergol</i> 2020; XXXVII (1): 1–10
PTD 2020b	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, i in., <i>Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods; Adv Dermatol Allergol</i> 2020; XXXVII (2): 129–134
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, lebrikizumab (Ebglyss), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lebrikizumab-ebglyss-full-smc2707/ (data dostępu: 21.01.2025 r.)