



# Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

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

#### Dane kontaktowe

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

#### Konflikt interesów

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

#### Zamawiający

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

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę .....	10
2.1.2 Rozpoznawanie.....	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	15
2.1.4 Epidemiologia .....	19
2.1.5 Obciążenie chorobą .....	24
2.1.6 Leczenie .....	25
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu atopowego zapalenia skóry zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi .....	28
2.2 Wybór populacji docelowej.....	45
[REDAKTOWANE] .....	46
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>49</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	49
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	51
3.1.2 Przeciwwskazania.....	52
3.1.3 Przedawkowanie .....	52
3.1.4 Działania niepożądane .....	52
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	55
3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu.....	55
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej.....	57
3.2.3 Wnioskowana cena .....	59
3.2.3.1 Uzasadnienie ceny dupilumabu (Dupixent®) .....	60
3.2.3.1.1 Specyfika choroby i jej wpływ na jakość życia .....	60
3.2.3.1.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie .....	62
3.2.3.1.3 Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ciężkim AZS .....	63
3.2.3.1.4 Dupixent® - terapia innowacyjna i przełomowa dla pacjentów z ciężkim AZS.....	66
[REDAKTOWANE] .....	71
[REDAKTOWANE] .....	71
[REDAKTOWANE] .....	72
[REDAKTOWANE] .....	73
[REDAKTOWANE] .....	75
[REDAKTOWANE] .....	76
[REDAKTOWANE] .....	76

██████████ ██████████ .....	76
3.2.3.1.13 Ocena efektywności preparatu Dupixent® .....	77
██████████ ██████████ .....	78
3.2.3.1.15 Podsumowanie .....	78
3.2.3.1.16 Bibliografia .....	80
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	85
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	101
3.2.6 Refundowane technologie medyczne .....	103
<b>4 Komparatory .....</b>	<b>108</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	108
4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC....	111
4.2.1 Hydrokortyzon.....	111
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora .....	112
4.2.1.2 Przeciwwskazania.....	112
4.2.1.3 Przedawkowanie .....	113
4.2.1.4 Działania niepożądane .....	113
4.2.2 Takrolimus .....	114
4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora .....	116
4.2.2.2 Przeciwwskazania.....	117
4.2.2.3 Przedawkowanie .....	117
4.2.2.4 Działania niepożądane .....	117
4.2.3 Klobetazol .....	119
4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora .....	121
4.2.3.2 Przeciwwskazania.....	121
4.2.3.3 Przedawkowanie .....	122
4.2.3.4 Działania niepożądane .....	122
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>124</b>
5.1 Rodzaj i jakość dowodów .....	128
5.2 Wielkość populacji w badaniach klinicznych .....	128
5.3 Okres obserwacji w badaniach klinicznych dupilumabu .....	129
<b>6 Podsumowanie.....</b>	<b>131</b>
<b>7 Aneks .....</b>	<b>133</b>
7.1 Program lekowy: Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) ....	133
7.2 Refundowane technologie medyczne.....	137
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>168</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>169</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>171</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

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

# Streszczenie

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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoznaje we wczesnym dzieciństwie, jednak jej objawy występują zarówno u dzieci jak i u dorosłych. AZS może mieć duży wpływ na jakość życia, zakłócać relacje rodzinne i społeczne oraz powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów, ich rodzin oraz społeczeństwa poprzez bezpośrednie i pośrednie koszty medyczne. Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways* (EFA) z 2018 roku, jedynie 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z chorobą, podczas gdy średni koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 927,12 EUR/rok (EFA 2018). Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS dla atopowego zapalenia skóry w Polsce w roku 2018 wynosiła 68 961 dni, a liczba zaświadczeń lekarskich - 9 156 (ZUS).

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry doświadczają niższej jakości życia związanej ze zdrowiem i większego niepokoju psychicznego niż populacja ogólna. Dorośli i dzieci z AZS są również narażeni na problemy psychologiczne, depresje, a nawet myśli samobójcze (Mozaffari 2007, Drucker 2016, Nowicki 2019a).

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 60% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., a u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego (Szczeklik 2016, Nowicki 2019a). Dane dotyczące epidemiologii AZS u dorosłych kształtują się na poziomie od 1% (wśród dorosłych,

u których występują objawy AZS w momencie badania) do 5,1% (wśród osób z rozpoznaniem AZS w wywiadzie).

Nie istnieją rejestry chorych z atopowym zapaleniem skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 800 tys. - ok. 300 tys. dzieci i ok. 500 tys. dorosłych, natomiast według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 860 tys. - ok. 500 tys. dzieci i ok. 360 tys. dorosłych.

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

**W przypadku ciężkiego atopowego zapalenia skóry i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie miejscowe** wytyczne zalecają dołączenie leczenia ogólnoustrojowego. Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne zalecają cyklosporynę A jako immunosupresyjną terapię systemową pierwszego wyboru w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych. W przypadku niepowodzenia tej terapii lub gdy jest przeciwwskazana lub nietolerowana najnowsze wytyczne kliniczne rekomendują dupilumab jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Również odnalezione, najnowsze europejskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS; Wollenberg 2018b) wskazują na dupilumab jako terapię zalecaną dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest nie wystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane. Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 i IL-13 są kluczowymi cytokinami typu 2 (do których należy Th2) związanymi z atopowym zapaleniem skóry. Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję

terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

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

**Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania dupilumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim**

[REDAKTOWANE]

**[REDAKTOWANE] w ramach nowego programu lekowego.** Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego oraz nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Wprowadzenie finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną przy racjonalnym wykorzystaniu środków płatnika publicznego.

**Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, praktykę kliniczną w Polsce oraz brak refundowanych systemowych terapii alternatywnych, jako komparator dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego), czyli stosowanie emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów.**

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

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



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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa 600 mg) + miejscowe kortykosteroidy
Komparator (C)	BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EASI;</li> <li>○ SCORAD;</li> <li>○ IGA;</li> <li>○ POEM;</li> <li>○ GISS;</li> <li>○ NRS;</li> <li>○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;</li> </ul> </li> <li>• jakość życia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

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

#### 2.1.1 Etiologia i patogenez

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

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

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

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

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

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

Keratynocyty - zrogowaciałe i odwodnione komórki w zewnętrznej warstwie rogowej naskórka (*stratum corneum*) są luźno ułożone i ulegają złuszczeniu na powierzchni, a w dolnych warstwach przylegają do siebie i wraz z substancją zewnątrzkomórkową bogatą w cholesterol, ceramidy i wolne kwasy tłuszczowe tworzą mechaniczną barierę ochronną leżących niżej warstw naskórka, jednocześnie zapobiegając utracie wody i regulując przenikanie różnych substancji do skóry. U chorych na AZS stężenie ceramidów jest zmniejszone, co zwiększa utratę wody i jest przyczyną nadmiernej suchości skóry. Uszkodzenie warstwy rogowej sprzyja zakażeniom, zwłaszcza gronkowcem złocistym, będącym źródłem substancji toksycznych dla keratynocytów i superantygenów nasilających ekspresję cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i B-hemolizyny), które zmieniają metabolizm ceramidów. Wytwarzanie peptydów przeciwbakteryjnych (np. katelicydyny,  $\beta_2$ -defenzyny) jest znacząco upośledzone, co dodatkowo tłumaczy podatność skóry na zakażenia drobnoustrojami (Szczeklik 2016).

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

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

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

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

#### **Czynniki nasilające AZS:**

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

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

## 2.1.2 Rozpoznawanie

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

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

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

Ogólna
<b>Objawy duże</b>
1) przewlekły lub nawrotowy przebieg;
2) świąd skóry;
3) typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych - lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych twarzy i szyi)
4) atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym
<b>Objawy małe</b>
1) nietolerancja pokarmów;
2) nadmierna wrażliwość na czynniki drażniące (np. wełna, pot);
3) zaostrzenie po stresie emocjonalnym;
4) nawracające zakażenia skóry;
5) dodatnie testy punktowe;
6) zwiększone stężenie IgE w surowicy;
7) stożek rogowki ( <i>keratoconus</i> );
8) zaćma podtorebkowa przednia;
9) błądź albo rumień twarzy;
10) przebarwienie skóry wokół oczu;
11) fałd oczny (objaw Denniego i Morgana);
12) zapalenie czerwieni wargowej ( <i>cheilitis</i> );
13) nawrotowe zapalenie spojówek;
14) przedni fałd szyjny;
15) początek zmian w dzieciństwie lub młodości;

Ogólna
16) poronna rybia łuska ( <i>ichthyosis vulgaris</i> ) i skłonność do rogowacenia mieszkowego ( <i>keratosis pilaris</i> ) na tylno-bocznej powierzchni ramion i ud;
17) suchość skóry ( <i>xerosis</i> );
18) wyprysk rąk i stóp;
19) wyprysk sutków;
20) łupież biały ( <i>pityriasis alba</i> ), odbarwione okrągłe plamy;
21) uwydatnienie mieszków włosowych;
22) biały dermografizm;
23) pogłębienie linii papilarnych dłoni.

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

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

Ogólna
<b>Kryterium obligatoryjne</b>
obecność specyficznych antygenowo IgE: - w przeszłości, aktualnie lub oczekiwane (u bardzo małych dzieci) - potwierdzona testami skórnymi lub badaniami krwi
<b>Kryteria główne (obecne 2 lub 3)</b>
1) typowa morfologia i dystrybucja zmian wypryskowych u niemowląt, dzieci oraz dorosłych (gdym nietypowe, wykluczyć inne jednostki chorobowe, np. wyprysk dyshydrotyczny, wyprysk kontaktowy, pokrzywkę kontaktową)
2) świąd
3) przebieg przewlekły lub nawracający
<b>Kryteria dodatkowe, okolicznościowe</b>
1) związane ze zmianami wypryskowymi: - zapalenie czerwieni wargowej - wyprysk sutków - łupież biały - błądź lub rumień twarzy - przebarwienie skóry okolicy oczu („cienie alergiczne”) - ciemieniucha - niespecyficzny wyprysk rąk i stóp
2) związane z suchością skóry: - suchość skóry - rybia łuska - nadmierna akcentacja linii dłoni („ręka ichtiotyczna”) - rogowacenie mieszkowe - akcentacja mieszków włosowych - zajady - świąd po spoceniu - nietolerancja wełny oraz rozpuszczalników lipidowych

Ogólna
3) dodatkowe fałdy skóry: - objaw Denniego-Morgana - przedni fałd szyjny - pęknięcia okolicy małżowiny usznej (naderwane płatki uszne)
4) związane z zajęciem narządu wzroku: - fotofobia - zaćma podtorebkowa przednia - objaw Hertoghe'a

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

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

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

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

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

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

1. Badania laboratoryjne - nie wykonuje się ich rutynowo, ponieważ ich wyniki są nieswoiste:
  - eozynofilia krwi obwodowej - może korelować z zaostrzeniem AZS;
  - zwiększone stężenie IgE w surowicy (u ok. 80% chorych).
2. Testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym - dodatnie wyniki zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, ale unikanie ekspozycji na określone alergeny zwykle nie wpływa na przebieg choroby.
3. Próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi - pozwalają zidentyfikować alergeny wywołujące zaostrzenia.
4. Biopsja skóry - może być pomocna w przypadkach wątpliwych, w celu wykluczenia innych chorób, zwłaszcza u dorosłych (Szczeklik 2016).

Rozpoznanie różnicowe:

U chorych dorosłych rozpoznanie różnicowe obejmuje:

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

### **2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

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

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego charakterystyk klinicznych atopowego zapalenia skóry zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów w 101 zidentyfikowanych



badaniach, co wskazuje na dużą heterogeniczność w obrazie klinicznym choroby. Najczęściej zgłaszanym objawem był świąd (94%). Kolejnymi najczęściej występującymi objawami AZS były: rogowacenie, lichenifikacja czy zmiany chorobowe pod wpływem czynników emocjonalnych i/lub środowiskowych (Yew 2018).

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

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

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

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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry u chorych powyżej 60 lat budzi duże kontrowersje diagnostyczne. W latach 80. XX wieku stwierdzono zwiększającą się liczbę chorych, u których choroba przetrwała od okresu dziecięcego lub pojawiła się w okresie dorosłym. Atopowe zapalenie skóry u osób dorosłych cechuje się obecnością nasilonych zmian wypryskowych z nasilonym świądem ulegających gwałtownym uogólnieniom (włącznie z erythrodermią). W przebiegu choroby obecne są inne, typowe dla AZS objawy (np. objaw Hertoghe'a - przerzedzenie

bocznych części brwi; objaw brudnej szyi). U tych pacjentów dochodzi niekiedy do „zaoszczędzenia” okolicy zgięć, natomiast zlichenifikowane zmiany skórne lokalizują się w okolicy kolan i łokci (*reverse sign of lichenified eczema*). Zalecana jest szczególna ostrożność w diagnostyce tej odmiany fenotypowej AZS ze względu na jej podobieństwo m.in. do chłoniaków skóry (Jaworek 2018).

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

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

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

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

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

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

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

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

- bez zmian: 0 pkt;
- prawie bez zmian: 0,1-1 pkt;
- postać lekka: 1,1-7 pkt;
- postać umiarkowana: 7,1-21 pkt.;

- postać ciężka: 21,1-50 pkt;
- postać bardzo ciężka: 50,1- 72 (Leshem 2015).

Skala IGA stanowi ogólną ocenę nasilenia atopowego zapalenia skóry. W piśmiennictwie spotykane są wersje tej skali od 4- do 7-stopniowej, a najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa (0 - bez zmian, 1 - prawie bez zmian, 2 - łagodne nasilenie, 3 - umiarkowane nasilenie, 4 - duże nasilenie, 5 - bardzo duże nasilenie), która uwzględnia nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów. Nierzadko skala IGA jest uznawana za złoty standard, z którym są porównywane nowo opracowane narzędzia. Jest skalą często stosowaną w badaniach klinicznych - zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z 2015 roku, na 317 zidentyfikowanych badań klinicznych przeprowadzonych w atopowym zapaleniu skóry, w 32% z nich stosowano IGA jako wskaźnik oceny skuteczności leczenia. Istnieje jednak zmienność pomiędzy różnymi badaniami w stosowanych wersjach tej skali, dlatego też skala ta wymaga ujednoczenia i standaryzacji (Bożek 2016).

Nie stworzono dotychczas uniwersalnego narzędzia do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, które może być zastosowane w każdym przypadku, zarówno w codziennej praktyce lekarskiej, jak i badaniach klinicznych. Nie opracowano dotąd także żadnych wytycznych jednoznacznie określających, która metoda jest najbardziej wiarygodna i rekomendowana. W praktyce klinicznej wyodrębnienie postaci umiarkowanej i ciężkiej opiera się na ocenie lekarza prowadzącego, w tym ocenia powierzeni zajętej przez zmiany, nasilenia zmian skórnych, obecności powikłań. Każdy lekarz według własnego uznania może stosować ulubione narzędzie w zależności od przypadku klinicznego i czasu, jaki jest w stanie na to poświęcić. Problem pojawia się w badaniach klinicznych, gdzie system oceny nasilenia choroby powinien być jednolity na całym świecie (Bożek 2016).

Powikłania atopowego zapalenia skóry obejmują:

#### 1. Wyprysk rąk z podrażnienia

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

#### 2. Zakażenia skóry

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

#### 3. Choroby oczu

- upośledzenie wzroku w wyniku przewlekłego zapalenia spojówek rogówki i powiek;
- atopowe zapalenie spojówek i rogówki;
- stożek rogówki (keratoconus) - zniekształcenie rogówki w kształcie stożka pogarszające widzenie, powstające prawdopodobnie w wyniku stałego pocierania i drapania swędzących powiek;

- zaćma - nie jest jasne, czy jest powikłaniem atopowego zapalenia skóry, czy stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo lub miejscowo, zwłaszcza wokół oczu (Szczeklik 2016).

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

## 2.1.4 Epidemiologia

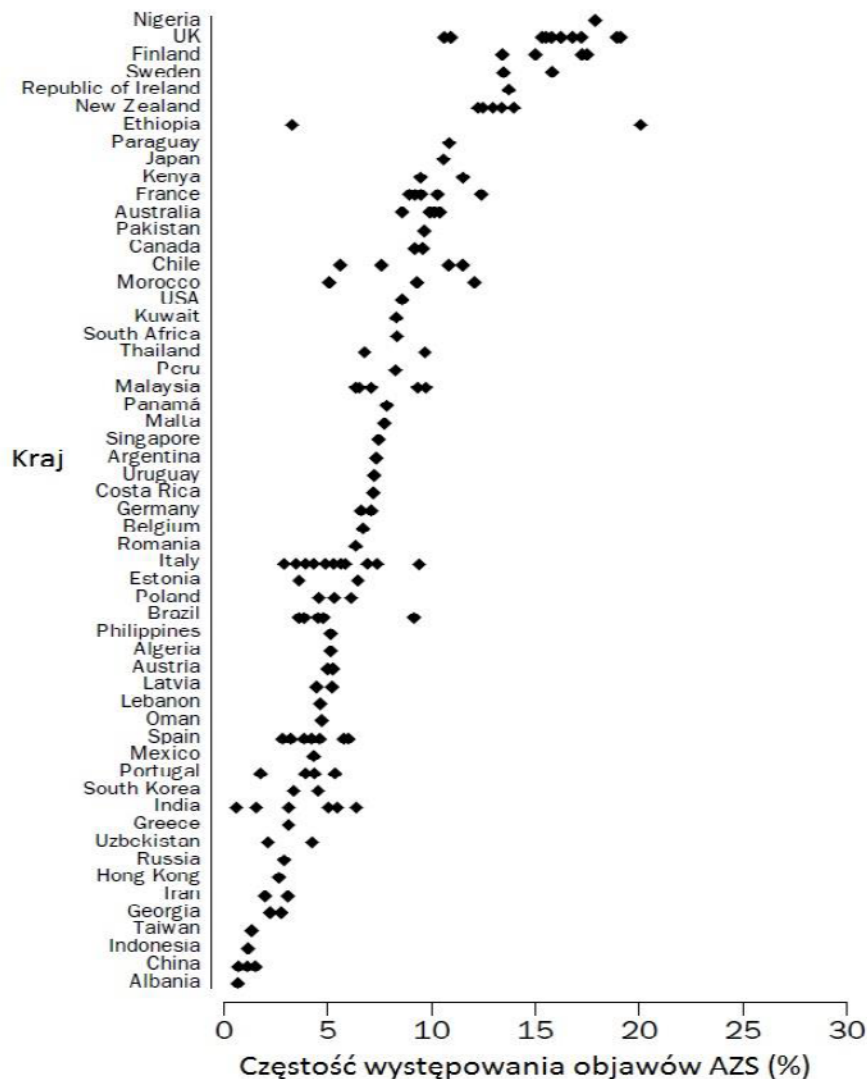
Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się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

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

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

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

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



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

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

Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. Większość informacji odnoszących się do epidemiologii tego schorzenia dotyczy populacji

dziecięcych. W piśmiennictwie zdecydowanie mniej jest danych dotyczących rozpowszechnienia na AZS wśród osób dorosłych i nie zidentyfikowano danych dotyczących rocznej zapadalności na AZS specyficznym określonej w populacji Polski.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

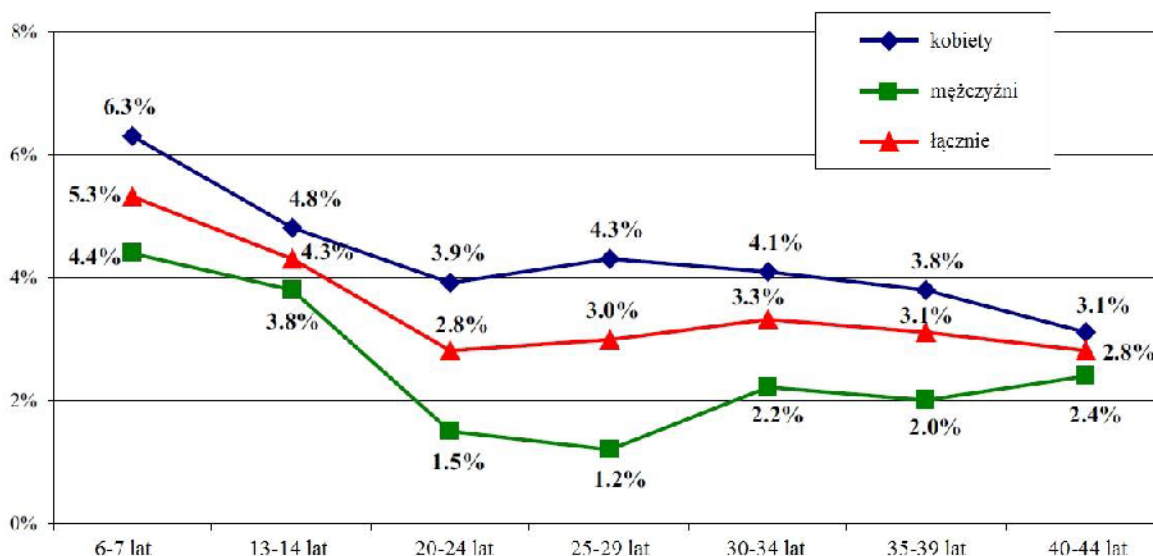
Projekt Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań *European Community Respiratory Health Survey II* (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*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

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

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

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

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



Epidemiologicznym ogólnopolskim badaniem nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce jest badanie PMSEAD. Wielośrodkowe badanie objęło 16 238 osób, przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999 (reprezentatywna grupa dorosłych i dzieci; zakres od 3 do 80 lat). Wyniki badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych (Liebhart 2014). **Na podstawie tych danych, zakładając populację Polski na poziomie ok. 38 mln (z czego 7 mln poniżej 18 roku życia), liczbę chorych z AZS można oszacować na ok. 800 tys. - ok. 300 tys. dzieci i ok. 500 tys. dorosłych.**

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



Wg danych finansowych NFZ, w 2017 r. roczny wskaźnik rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry w populacji polskiej wyniósł 32,5 na 10 000 mieszkańców (34,7/10 000 dla kobiet i 30,1/10 000 dla mężczyzn). Największe rozpowszechnienie zaobserwowano w najmłodszych grupach wiekowych (300/10 000 u dzieci w wieku do 4 lat i 141/10 000 u dzieci w wieku 5-9 lat), w wieku powyżej 85 lat 4/10 000. Łączne zarejestrowane przez płatnika publicznego występowanie atopowego zapalenia skóry **wyniosło 0,32%**



(32/10 000) w polskiej populacji. Autorzy wskazują, że szacowana wartość jest znacznie poniżej wszystkich wartości raportowanych w badaniach epidemiologicznych, a niedoszacowanie może wynikać z ograniczeń danych finansowych oraz braku kontroli choroby w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych (Raciborski 2019).

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

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

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

## 2.1.5 Obciążenie chorobą

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

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry doświadczają niższej jakości życia związanej ze zdrowiem i większego niepokoju psychicznego niż populacja ogólna. Dorosli i dzieci z AZS są również narażeni na problemy psychologiczne (Mozaffari 2007).

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych (Nowicki 2019a). Zgodnie z odnalezionym badaniem ankietowym, częściej niż co czwarta (27%) osoba z atopowym zapaleniem skóry choruje, bądź też kiedyś chorowała na depresję, natomiast do myśli samobójczych przyznało się 14% badanych (Kaszania-Kocot 2014).

Dzieci z AZS często mają problemy behawioralne, takie jak lęklivość i trudności ze snem. Relacje rówieśnicze i nauczycielskie mogą być dotknięte przez AZS z powodu strachu przed infekcją czy ograniczonym udziałem w zabawach oraz aktywności fizycznej. Świąd może wpływać zarówno na sen, jak i nastrój pacjenta. Utrata snu w nocy może prowadzić do zwiększenia senności w ciągu dnia i problemów z koncentracją (Mozaffari 2007). Wiele badań

dotyczących jakości życia w populacji pediatrycznych pacjentów z AZS dowiodło, że spadek jakości życia jest wprost proporcjonalny do nasilenia objawów choroby (Drucker 2016).

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS dla atopowego zapalenia skóry w Polsce w roku 2018 wynosiła 68 961 dni, a liczba zaświadczeń lekarskich - 9 156 (ZUS).

## 2.1.6 Leczenie

Ze względu na nawrotowość i przewlekłość atopowego zapalenia skóry głównym celem leczenia jest poprawa jakości życia chorego. U znacznej części chorych zadowolającą poprawę zmian skórnych można uzyskać w ciągu ok. 3 tygodni. Niepowodzenie jest zwykle wynikiem: niewłaściwego leczenia, kontaktowego zapalenia skóry (wywołanego podłożem

leku stosowanego miejscowo), niewłaściwego leczenia świądu oraz utrzymujących się ognisk zapalnych w organizmie.

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

### **Leczenie miejscowe**

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

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

### **Leczenie ogólne**

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

Leczenie ogólne w AZS obejmuje (Szczeklik 2016):

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

- glikokortykosteroidy doustne - mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzenia AZS w celu szybkiego uzyskania poprawy, dopuszczone do stosowania w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach zaostrzenia AZS, głównie u pacjentów dorosłych, przez okres jednego tygodnia (Nowicki 2019b);
- cyklosporyna A - rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych; ma działanie wybiórcze we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, powodując zahamowanie ekspresji genów dla niektórych cytokin; hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co wpływa na biosyntezę i wydzielanie IL-1 (Nowicki 2019b);
- dupilumab może być stosowany u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, u których leczenie miejscowe nie jest wystarczające, a inne systemowe leczenie nie jest wskazane (Wollenberg 2018b); polscy eksperci zalecają lek jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej (Nowicki 2019b);
- inne:
  - metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF) stosowane pozarejestacyjnie, zalecane do leczenia ciężkich postaci AZS opornych na inne metody terapii, stosowanie może powodować wystąpienia poważnych działań niepożądanych, cechują się działaniem teratogennym (Nowicki 2019b);
  - INF- $\gamma$ , antymetabolity, immunoglobuliny dożyłne i leki przeciwleukotrienowe, ale działanie powyższych terapii nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych (Szczeklik 2016).

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

**Tab. 6. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia.**

<b>Ciężkie AZS (SCORAD &gt;50)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacja</li> <li>• cyklosporyna A (CsA)</li> <li>• dupilumab</li> <li>• metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF)</li> <li>• azatiopryna (AZA)</li> <li>• doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)</li> </ul>
<b>Umiarkowane AZS (SCORAD 25 - 50)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mokre opatrunki</li> <li>• klimatoterapia</li> <li>• interwencje psychologiczne lub psychiatryczne</li> <li>• fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli)</li> <li>• terapia proaktywna</li> </ul>
<b>Łagodne AZS (SCORAD &lt;25)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antyseptyki</li> <li>• miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK)</li> <li>• miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)</li> </ul>

<b>Terapia podstawowa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• terapia emolientowa</li><li>• unikanie klinicznie istotnych alergenów</li><li>• edukacja</li></ul>
---------------------------	--



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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (18.11.2019 r.):

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

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

**W przypadku ciężkiego atopowego zapalenia skóry i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie miejscowe** wytyczne zalecają dołączenie leczenia ogólnoustrojowego. Leczenie

wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas. Fototerapia wymieniana jest jako opcja leczenia pacjentów z umiarkowanym AZS, którą można kontynuować również na kolejnych etapach leczenia. Wytyczne zwracają jednakże uwagę na małą dostępność tej metody leczenia dla pacjentów oraz obserwowane różnice w korzyściach klinicznych poszczególnych pacjentów leczonych przy pomocy tej terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018a).

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

Zidentyfikowane wytyczne zalecają cyklosporynę A jako terapię systemową pierwszego wyboru w ciężkich przypadkach przewlekłego AZS u dorosłych.

**Najnowsze polskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019, Nowicki 2019b) rekomendują dupilumab jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Również odnalezione, najnowsze europejskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS; Wollenberg 2018b) wskazują na dupilumab jako terapię zalecaną dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest nie wystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane.**

Wytyczne wymieniają również metotreksat, azatioprynę i mykofenolan mofetylu, które mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. Zwracają jednak uwagę na liczne działania niepożądane tych terapii (Nowicki 2019b, Wollenberg 2018b).

Zgodnie z **NICE** w ramach rekomendowanej ścieżki terapeutycznej (NICE Pathways), stosowanie **dupilumabu jest zalecane** w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, jeśli choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane (NICE 2018).

Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W większości wytycznych nie uwzględniono dupilumabu, gdyż został on dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno tj. 26.09.2017 roku.

**Tab. 7. Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych.**

	Polska	Europa	USA		Szkocja	Wielka Brytania	
	PTD/PTA/PTP/PTMR 2019	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	AAAAI/CAAI 2012	AAD 2014	SIGN 2011	BAD 2012	NICE 2018
Emolienty	+	+	+	+	+	+	+
Miejscowe GKS	+	+	+	+	+	+	+

	Polska	Europa	USA		Szkocja	Wielka Brytania	
	PTD/PTA/PTP/PTMR 2019	Konsensus ekspertów (Wollenberg 2018)	AAAAI/AAAI 2012	AAD 2014	SIGN 2011	BAD 2012	NICE 2018
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	+	+	+	+	+	+	+
Fototerapia	+	+	+	+	-	+	+
Leki przeciwhistami nowe	+	+	-	+	+	+	+
<b>TERAPIE SYSTEMOWE</b>							
Ogólne GKS	.*	.*	.*	.*	-	.*	.*
Cyklosporyna A	+	+	+	+	-	+	-
Azatiopryna	+	+	+	+	-	+	-
Metotreksat	+	+	+	+	-	-	-
Mykofenolan mofetylu	+	+	+	+	-	-	-
Dupilumab	+	+	-	-	-	-	-
Immunoterapia alergenowa	+	+	+	-	-	-	-
Inne leki biologiczne	-	+	-	-	-	-	-
Interferon gamma	-	-	+	+	-	-	-

\* zalecany tylko w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń.

W poniższej tabeli (Tab. 8) zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry.

Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019 (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b) (Polska)	<p>W poniższej tabeli przedstawiono zalecane w wytycznych terapie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <table border="1"> <tr> <td><b>Terapia podstawowa</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia emolientowa</li> <li>• unikanie klinicznie istotnych alergenów</li> <li>• edukacja</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Terapia podstawowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia emolientowa</li> <li>• unikanie klinicznie istotnych alergenów</li> <li>• edukacja</li> </ul>
<b>Terapia podstawowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia emolientowa</li> <li>• unikanie klinicznie istotnych alergenów</li> <li>• edukacja</li> </ul>		

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

Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi. Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS. Terapia podstawowa składa się z:

- terapii emolientowej: Zaleca się stosowanie emolientów 2-3 razy dziennie, w ilości minimum 200 g tygodniowo u małych dzieci i 500 g tygodniowo u osób dorosłych. Należy dobierać je indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej aktywności oraz ewentualnej alergii kontaktowej. Niektóre emolienty zawierają składniki o znanym potencjale uczulającym, dlatego przed aplikacją należy zapoznać się z ich składem; bezpośrednie stosowanie emolientów na skórę ze stanem zapalnym jest źle tolerowane, najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (mGKS, mIK). Aktualnie zalecane są emolienty plus - wzbogacone w dodatkowe aktywne substancje, takie jak flawonoidy, saponiny i lizaty bakteryjne z *Aquaphilus dolomiae*, *Vitreoscilla filiformis*.
- oczyszczania skóry: zaleca się delikatne i dokładne, mechaniczne oczyszczanie skóry i korzystanie ze środków myjących z substancjami aseptycznymi lub bez nich, rekomendowane są szybkie kąpiele  $\leq 5$  min w temp. 27-30°C; dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd;
- edukacji: Brak współpracy ze strony pacjenta i/lub opiekunów jest częstą przyczyną niepowodzenia terapii, dlatego programy edukacyjne, „szkoły atopii”, ulotki informacyjne, filmy itp. są bardzo potrzebnymi i ważnymi elementami leczenia. Chory i/lub jego opiekunowie powinni aktywnie uczestniczyć w procesie leczenia i mieć wystarczającą ilość informacji o chorobie. Zrozumienie przez pacjenta konieczności stałego i przewlekłego, często wielospecjalistycznego leczenia znacznie poprawia skuteczność terapii.

Miejscowa terapia przeciwzapalna:

- Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat. W skojarzeniu z emolientami zapewniają one znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postaci (lotion, aerozol, krem). Aplikacja mGKS zmniejsza kolonizację skóry gronkowcem złocistym. W okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie mGKS o średniej sile działania najlepiej wieczorem, gdyż poza efektem przeciwzapalnym wykorzystuje się ich właściwości przeciwświądowe; ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane; długotrwałe stosowanie mGKS, zwłaszcza z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi takimi jak atrofia skóry, trwałe rozszerzenie naczyń krwionośnych (teleangiektazje), rozstępki, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okotoustne (perioral dermatitis), nadkażenia bakteryjne i/lub grzybicze, zaćma, jaskra, efekt odstawienia (zaostrzenie zmian skórnych po



przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawisko tachyfilaksji (stopniowe zmniejszenie efektywności leku w miarę przedłużania czasu leczenia). Aby uniknąć potencjalnych objawów niepożądanych, zaleca się stosowanie tzw. terapii przerywanej, polegającej na stosowaniu mGKS tylko przez 2-3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. Miejscowe GKS powinny być stosowane wg zaleceń producenta, gdyż ich częstsze aplikowanie nie zwiększa efektywności leczenia, lecz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponad połowa pacjentów z AZS obawia się stosowania mGKS (fobia steroidowa), co potwierdziły badania przeprowadzone wśród chorych. Właściwa edukacja pacjentów i relacja między pacjentem a lekarzem oparta na wzajemnym zaufaniu mogą poprawić skuteczność leczenia AZS.

- Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - takrolimus i pimekrolimus - hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimekrolimus w postaci kremu o stężeniu 1% zalecany jest jako leczenie pierwszego wyboru w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może on być rozważany jako leczenie z wyboru w AZS o łagodnym i średnim nasileniu zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych obszarach skóry. Preparaty te aplikuje się 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego, szczególnie na wrażliwe obszary skóry, takie jak zgięcia, twarz, szyja, okolice wyprzeniowe oraz skóra narządów płciowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U pacjentów leczonych mIK powinna być zalecana efektywna ochrona przeciwsłoneczna. Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania mIK jest związane z uwalnianiem neuropeptydów, trwające zazwyczaj około 30 minut pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle ustępuje po kilku dniach.

#### Terapia proaktywna:

- Terapia proaktywna to długoterminowa, przerywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawia się wyprysk, po jego remisji. U pacjentów stosujących terapię proaktywną takrolimusem wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS. Terapia proaktywna stosowana 2 razy w tygodniu przez dłuższy czas może pomóc zredukować nawroty choroby.
- Mokre opatrunki: dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD ponad 50 punktów) można zastosować tzw. mokre opatrunki. Metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków. Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych, i wymaga porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy. Mokre opatrunki wywołują efekt chłodzący, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszając ilość zużytych mGKS. Powodują jednak nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych i atrofii skóry.

#### Leczenie przeciwdrobnoustrojowe:

- Skóra chorych na AZS pozbawiona jest naturalnej różnorodności mikrobiologicznej. W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry pacjentów z AZS przeważa gronkowiec złocisty. Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby. Zastosowanie antyseptycznych kąpieli z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny pacjenta. Nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykoodporności.

#### Fototerapia:

- Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS (tab. 5). Wąskozakresowy UVB (narrow band-UVB - NB-UVB, 311 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia średnio nasilonego i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i u osób dorosłych. W terapii dorosłych z AZS zalecane są również średnie dawki UVA1 (340-400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność. Do rzadkich działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po nasświetlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie postępcze skóry, raki

skóry, czerniak, plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma.

W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia cyklosporyny A (CsA) lub dupilumabu, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), glikokortykosteroidów (GKS):

- Cyklosporyna A (CsA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone tylko w ciężkich przypadkach przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania off label). Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. Korzystny efekt działania CsA objawiający się zmniejszeniem świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już w czasie 2-6 tygodni od włączenia leczenia. Zaleca się podawanie CsA w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zakończenia leczenia, jednak ocenia się, że skóra pacjentów po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CsA. Czas leczenia CsA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Terapii musi towarzyszyć staranne monitorowanie pacjentów pod kątem możliwych poważnych działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych pojawiających się w trakcie terapii ustępuje po odstawieniu leku.
- **Dupilumab jest antagonistą podjednostki  $\alpha$  receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane.** Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez. Wyniki badań klinicznych wykazały jego statystycznie istotną skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o  $\geq 4$  pkt wyniku oceny świądu wg skali numerycznej (Numeric Rating Scale - NRS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Stwierdzono zmniejszenie zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Lek charakteryzował się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz brakiem toksyczności zależnej od dawki. Dupilumab podaje się w schemacie: 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie 300 mg s.c. co 2 tygodnie. Dostępne są dane wskazujące na jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo.
- Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zastrzeżeniu choroby. W codziennej praktyce (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia doustnymi GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony pacjenta lub zaniechanie terapii przez pacjenta po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego.
- Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestacyjnych (off-label) u pacjentów z AZS, jeżeli CsA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania.
- Metotreksat (MTX) jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opomych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CsA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. Działania niepożądane zgłaszane były głównie po zastosowaniu dużych dawek MTX. Wśród częściej występujących działań niepożądanych wymienia się: hepatotoksyczność,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. Ponadto często obserwuje się obniżoną odporność na zakażenia, leukopenię, jądłowstręt, zawroty i bóle głowy, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie jelit. Metotreksat jest teratogeny - kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatiopryna (AZA) jest stosowana off-label w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (off-label) u dzieci. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. U części chorych pełny efekt terapeutyczny osiągnąć jest nawet po 12 tygodniach i później. Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. Obserwuje się także zaburzenia naczyniowe (zapalenie naczyń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz zaburzenia w obrębie wątroby. Ze względu na działanie teratogenne nie należy stosować AZA w czasie ciąży. Leku nie powinny też przyjmować kobiety karmiące piersią. Azatiopryny nie należy łączyć z UV - powinno się stosować skuteczną ochronę przeciwsłoneczną.</li> <li>• Mykofenolan mofetylu może być stosowany (off-label) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CsA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. Mykofenolan mofetylu jest teratogeny - mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję.</li> </ul> <p>Leki przeciwhistaminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwswiądowe i sedatywne, co jest korzystne u pacjentów z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne zwłaszcza u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H1, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LP II generacji przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LP II generacji.</li> </ul> <p>Swoista immunoterapia alergenowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE).</li> </ul> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS. Wyniki badań kohortowych wskazują, że balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fototerapii może być skuteczna w łagodnym do umiarkowanego AZS;</li> <li>• Nie ma dowodów na skuteczność akupunktury, akupresury, biorezonansu, ziół chińskich, homeopatii oraz masażu lub aromaterapii w leczeniu AZS. Obserwuje się natomiast ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej, np. po aplikacji olejku lawendowego, który zawiera do 40% linalolu. W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.</li> </ul>
<p>NICE 2018 NICE Pathways (Wielka Brytania)</p>	<p>W leczeniu wyprysku atopowego po nieskuteczności miejscowych GKS rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, tylko jeśli choroba nie zareagowała na co najmniej 1 inną terapię układową, taką jak cyklosporyna,</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, lub są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowego takrolimusu, zgodnie z jego wskazaniami, jako opcji leczenia drugiego rzutu umiarkowanego do ciężkiego wyprysku atopowego u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych, który nie był kontrolowany przez miejscowe kortykosteroidy, jeśli poważne ryzyko poważnych działań niepożądanych związanych z dalszym miejscowym stosowaniem kortykosteroidów, szczególnie nieodwracalnym zanikiem skóry. Zaleca się, aby leczenie takrolimusem rozpoczynali wyłącznie lekarze (w tym lekarze pierwszego kontaktu) specjalizujący się w dermatologii i mający szczególne doświadczenie w tej dziedzinie oraz tylko po starannej dyskusji z pacjentem na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści wynikających z zastosowania wszystkich odpowiednich opcji leczenia drugiego rzutu.</li> <li>• Alitretynoiny, zgodnie z jej wskazaniem, jako opcji leczenia osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem dłoni, który nie zareagował na silne miejscowe kortykosteroidy, u chorych z ciężką chorobą, zgodnie z definicją PGA i oceną DLQI 15 lub więcej.</li> </ul>
<p>EDF / EADV / EAACI / ETFAD / EFA / ESDaP / ESPD / GA2LEN / UEMS 2018 (Wollenberg 2018a, Wollenberg 2018b) (Europejskie)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w AZS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emolienty powinny być stosowane odpowiednio często, w minimalnej ilości 250 g na tydzień dla dorosłych (3b, C).</li> <li>• Należy również stosować oleje do kąpieli i substytuty mydła. Emolienty o wyższej zawartości lipidów są preferowane w okresie zimowym (3b, C).</li> <li>• Regularne stosowanie emolientu ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzania steroidów w łagodnym i umiarkowanym AE. W pierwszej</li> </ul>

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie ma wystarczających dowodów na poparcie ogólnego stosowania leków przeciwhistaminowych H1R pierwszej i drugiej generacji do leczenia świądu w AZS. Można je wypróbować w leczeniu świądu u pacjentów z AZS, jeśli standardowe leczenie TCS i emolientami nie jest wystarczające. (1b, A)</li> </ul> <p><b>Leczenie przeciwbakteryjne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krótki przebieg ogólnoustrojowych antybiotyków, takich jak cefalosporyna, można rozważyć u pacjentów z AZS klinicznie zakażonych <i>S. aureus</i>. (2b, B)</li> <li>Długotrwałe stosowanie miejscowych antybiotyków nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia odporności i uczuleń. (2, D)</li> <li>Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym kąpielami antyseptycznymi, np. rozcieńczonym podchlorynem sodu - należy rozważyć, jeśli występują kliniczne objawy super infekcji bakteryjnej. (4, C)</li> <li>Leczenie miejscowymi lekami antyseptycznymi - w tym podchlorynem sodu 0,005% kąpeli - można rozważyć u pacjentów z przewlekłym przebiegiem AZS opornym na leczenie. (2b, B)</li> <li>Miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza może być skuteczna u niektórych pacjentów z AZS. (2b, B)</li> </ul> <p><b>Leczenie systemowe</b></p> <p><b>Dosutne glikokortykosteroidy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krótkotrwałe (do 1 tygodnia) leczenie glikokortykosteroidami doustnymi może być opcją leczenia ostrego zaostrzenia w wyjątkowych przypadkach AZS. Zalecane jest raczej restrykcyjne stosowanie, w dużej mierze ograniczone do dorosłych pacjentów z ciężkim AZS. (-, D)</li> <li>Nie zaleca się długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych u pacjentów z AZS. U dzieci należy postępować z większą ostrożnością niż u dorosłych. (-, D)</li> </ul> <p><b>Cyklosporyna A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyklosporynę można stosować w przewlekłych, ciężkich przypadkach AZS u dorosłych. Leczenie nie powinno przekraczać 2-letniego schematu ciągłego. Należy uważnie monitorować potencjalne poważne skutki uboczne. (1a, A)</li> <li>Cyklosporynę można stosować (pozarejestacyjnie) u dzieci i młodzieży wykazujących oporność lub ciężką postać choroby. Wskazane jest szczegółowe monitorowanie pacjenta, zwłaszcza stanu nerek. (2b, B)</li> <li>Czas trwania terapii cyklosporyną zależy od skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe terapie mogą być przydatne w AZS. (-, D)</li> <li>Częste działania niepożądane cyklosporyny (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długotrwałemu leczeniu AZS cyklosporyną. Dlatego zazwyczaj zaleca się odstęp 3-6 miesięcy. (-, D)</li> <li>Zmniejszenie dawki należy rozważyć zgodnie ze skutecznością kliniczną. W wybranych przypadkach wskazane może być długotrwałe leczenie zalecające najniższą klinicznie użyteczną dawkę. (-, D)</li> <li>Terapia skojarzona cyklosporyną z terapią UV nie jest zalecana i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D)</li> </ul> <p><b>Azatiopryna (AZA):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AZA może być stosowana (pozarejestacyjnie) u dorosłych pacjentów z AZS, jeśli cyklosporyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (1b, A)</li> <li>AZA może być również stosowana (pozarejestacyjnie) u dzieci. (4, C)</li> <li>AZA nie powinna być łączona z terapią UV i należy stosować skuteczną ochronę przed promieniowaniem UV. (-, D)</li> </ul> <p><b>Mykofenolan mofetylu (MMF):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MMF może być stosowany (pozarejestacyjnie) do leczenia AZS u dorosłych w dawce do 3 g/dobę, jeśli cyklosporyna nie jest skuteczna lub nie jest wskazana. (4, C)</li> <li>MMF może być stosowany w leczeniu AZS u dzieci i młodzieży. (4, C)</li> </ul>
--	--

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

zapotrzebowania na interwencje farmakologiczne podczas stosowania środków nawilżających.

- Kąpiele są zalecane u pacjentów z AZS jako część leczenia i terapii podtrzymującej. Nie istnieją jednak standardy dotyczące częstości i długości kąpieli.
- Środki nawilżające powinny być stosowane zaraz po kąpieli w celu poprawy nawilżenia skóry.
- Rekomendowane jest stosowanie ograniczonych ilości preparatów myjących nie zawierających mydła (o neutralnym pH, hipoalergicznym, bezzapachowym).
- Dodawanie olejków, emolientów i środków zmiękczających skórę do kąpieli nie może być rekomendowane ze względu na niewystarczające dowody naukowe.
- Rekomendowane jest stosowanie wilgotnych opatrunków (z miejscowymi kortykosteroidami lub bez) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry w celu zmniejszenia ciężkości choroby i utraty wody podczas zaostrzeń.

#### Kortykosteroidy do stosowania miejscowego

- Kortykosteroidy do stosowania miejscowego są rekomendowane u pacjentów z AZS, u których prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie emolientów nie przyniosło wystarczających korzyści klinicznych.
- Przy wyborze konkretnego kortykosteroidu miejscowego należy wziąć pod uwagę szereg czynników takich jak wiek pacjenta, obszar skóry zmieniony chorobowo oraz inne czynniki: stopień suchości skóry, preferencje chorego, koszt leku.
- Rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidu 2 razy dziennie. Odnaleziono dowody naukowe sugerują jednak, że stosowanie niektórych kortykosteroidów miejscowych 1 raz dziennie może być wystarczające.
- Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych kortykosteroidów w leczeniu pod-trzymującym (1-2 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów.
- Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w szczególności u dzieci z AZS, u których stosowane są kortykosteroidy.
- Rekomendowane jest monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry podczas długoterminowego stosowania steroidów o dużej sile działania.
- Nie jest rekomendowane specyficzne monitorowanie chorego z AZS pod kątem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych.
- Należy rozpoznać obawy pacjenta przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania miejscowych kortykosteroidów w leczeniu AZS w celu poprawy przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem.

#### Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo

- Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo są rekomendowane i skuteczne w leczeniu doraźnym, przewlekłym i podtrzymującym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, w szczególności w przypadku oporności na leczenie steroidami, zmian chorobowych na obszarach wrażliwych (twarz, odbyt, narządy płciowe, fałdy skórne), wystąpienia atrofii wywołanej steroidami oraz długoterminowego nieprzerwanego stosowania miejscowych steroidów.
- Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo na obszary dotknięte zmianami chorobowymi są rekomendowane jako środki zmniejszające zużycie steroidów w leczeniu AZS.
- U pacjentów z AZS <2 roku życia z łagodną do umiarkowanej postacią choroby rekomendowane może być stosowanie maści 0,03% takrolimusu lub kremu 1% pimekrolimusu poza zarejestrowanym wskazaniem.
- Pimekrolimus w postaci kremu i takrolimus w postaci maści mogą powodować pieczenie i świąd skóry, w szczególności w przypadku ostrego zapalenia skóry. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami



	<p>miejscowymi w celu zminimalizowania re-akcji w miejscu podania inhibitorów kalcyneuryny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prewencyjne, przerywane stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu podtrzymującym (2-3 razy w tygodniu) na obszarach często objętych zmianami chorobowymi jest rekomendowane w celu zapobiegania nawrotom i zmniejszania za-potrzebowania na miejscowe kortykosteroidy, i charakteryzuje się większą skutecznością niż stosowanie samych emolientów.</li> <li>• Jednoczesne stosowanie miejscowych kortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny może być rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS.</li> <li>• Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zakażeń wirusowych skóry podczas ciągłego lub przerywanego stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny przez okres do 5 lat, jednakże pacjent powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak danych długoterminowych.</li> <li>• Nie rekomenduje się rutynowego monitorowania stężenia takrolimusu i pimekrolimusu u pacjentów z AZS stosujących te leki.</li> </ul> <p>Środki przeciwbakteryjne i antyseptyczne do stosowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS i objawami infekcji bakteryjnej może być rekomendowane stosowanie kąpieli wybielających i mupirocyny podanej donosowo w celu zmniejszenia ciężkości choroby.</li> </ul> <p>Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie miejscowych leków przeciwhistaminowych nie jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS ze względu na ryzyko wchłonięcia i wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry.</li> </ul> <p>Fototerapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fototerapia stanowi drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (emolienty, steroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo).</li> <li>• Fototerapia może być stosowana jako leczenie podtrzymujące u chorych z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry.</li> </ul> <p>Leki immunomodulujące stosowane systemowo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane u pacjentów dorosłych lub u dzieci, u których optymalne leczenie miejscowe i fototerapia nie zapewniły wystarczającej kontroli objawów choroby.</li> <li>• Stosowanie systemowych leków immunomodulujących jest wskazane w przypadku, kiedy choroba skóry ma istotny negatywny wpływ na sferę fizyczną, emocjonalną lub społeczną.</li> <li>• Należy stosować minimalną skuteczną dawkę wszystkich leków immunomodulujących powodującą osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• Leczenie wspomagające powinno być kontynuowane w celu stosowania najniższej dawki leków systemowych przez jak najkrótszy czas.</li> <li>• Cyklosporyna stanowi skuteczną i rekomendowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z AZS opornych na konwencjonalną terapię miejscową.</li> <li>• Azatiopryna jest rekomendowana w systemowej terapii opornego na leczenie AZS.</li> <li>• Metotreksat jest rekomendowany w systemowej terapii opornego na leczenie AZS. Podczas leczenia metotretksatem zalecane jest przyjmowanie kwasu foliowego.</li> <li>• Stosowanie mykofenolanu mofetylu może być rozważone jako terapia alternatywna o niepewnej skuteczności w opornym na leczenie atopowym zapaleniu skóry.</li> <li>• Stosowanie interferonu gamma o niepewnej umiarkowanej skuteczności może być rozważone jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów dorosłych lub dzieci, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazań do stosowania innych terapii systemowych lub fototerapii.</li> <li>• Stosowanie steroidów systemowych powinno być ograniczone do ostrych i ciężkich zaostrzeń choroby, jako terapia krótkoterminowa.</li> </ul> <p>Leki przeciwbakteryjne stosowane systemowo</p>
--	---

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

## Leczenie pierwszego rzutu:

- Intensywność leczenia AZS jest podyktowana nasileniem choroby, która dotyczy wpływu AZS na jakość życia pacjenta i jego rodziny. (A)
- Lekarz powinien ustalić cele leczenia z pacjentem. (D)
- Lekarze powinni stosować wielotorowe podejście, obejmujące nawodnienie skóry, miejscowe leki przeciwzapalne, terapię przeciwsłoneczną, środki przeciwbakteryjne i eliminację czynników nasilających. Lekarze powinni ocenić skuteczność podejścia i zmodyfikować plan leczenia, jeśli to konieczne. (A)
- Zaleca się stosowanie nawilżaczy jako terapii pierwszego rzutu. (D)
- Jeśli AZS nie jest kontrolowana przez same środki nawilżające, wówczas lekarz powinien zalecić leczenie za pomocą stosowanych miejscowo kortykosteroidów. (A)
- Kortykosteroidy o niskiej sile działania są zalecane do leczenia podtrzymującego, podczas gdy kortykosteroidy o średniej i wysokiej sile działania powinny być stosowane w leczeniu klinicznego zaostrzenia choroby w krótkim okresie czasu. (A)
- Lekarze nie powinni przepisywać silnie fluorowanych kortykosteroidów do stosowania na twarz, powieki, genitalia i obszary międzykręgosłupowe lub u małych dzieci. (D)
- Lekarze powinni zalecać stosowanie kortykosteroidów o bardzo dużej sile działania tylko przez bardzo krótkie okresy (1-2 tygodnie). (D)
- Lekarze mogą rozważyć zastosowanie takrolimusu w postaci maści, która, jak wykazano, jest skuteczna i bezpieczna zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w wieku powyżej 2 lat w leczeniu AZS, a większość pacjentów doświadcza zmniejszenia świądu w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia. (A)
- Po uzyskaniu kontroli nad chorobą, lekarz może rozważyć przepisanie maści takrolimusu dwa razy na dobę, dwa razy w tygodniu na obszary podatne na wypryski, aby zapobiec przyszłym zaostrzeniom. (A)
- Lekarze powinni rozważyć miejscowe zastosowanie pimekrolimus w postaci kremu, który zmniejsza liczbę zaostrzeń, zmniejsza potrzebę stosowania kortykosteroidów, nie powoduje atrofii skóry i kontroluje świąd. (A)
- Chociaż preparaty węglowe są szeroko stosowane w leczeniu AZS, nie ma randomizowanych kontrolowanych badań, które wykazały ich skuteczność. (A)
- Lekarze nie powinni zalecać preparatów węglowych do skóry z ostrym zaostrzeniem, ponieważ może to spowodować dodatkowe podrażnienie skóry. (D)
- Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwhistaminowych do łagodzenia świądu związanego z AZS. (C)
- Leczenie AZS miejscowymi lekami przeciwhistaminowymi na ogół nie jest zalecane ze względu na potencjalne uczulenie skórne. (C)
- Pacjenci z AZS mogą korzystać z suplementacji witaminą D, szczególnie jeśli mają udokumentowane niskie stężenie lub niskie spożycie witaminy D. (B)
- Lekarze powinni rozważyć dodanie rozcieńczonych kąpieli w wybielaczu dwa razy w tygodniu, aby zmniejszyć nasilenie AZS, szczególnie u pacjentów z nawracającymi infekcjami skóry. (A)

## Leczenie ciężkiego AZS:

- Klinicysta powinien skierować pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu do specjalisty w dziedzinie AZS. (D)
- Lekarz powinien zalecić stosowanie opatrunków na mokro w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami do leczenia opornego AZS. (A) Opatrunki na mokro pomagają w odbudowie bariery skórnej, zwiększają skuteczność miejscowych sterydów, gdy są stosowane jednocześnie, i chronią skórę przed ciągłym drapaniem, pozwalając na szybsze gojenie się uszkodzonych zmian. (B)
- Środki immunomodulujące, takie jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, IFN-γ i kortykosteroidy, przynoszą korzyść pacjentom z ciężkim,

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

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS do stosowania miejscowego u chorych z atopowym zapaleniem skóry powinny być stosowane raz dziennie [B].</li> <li>• W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię stosowaną raz dziennie częstość stosowania miejscowych GKS powinna być zwiększona do dwóch razy dziennie.</li> <li>• Stosowanie miejscowych GKS dwa razy dziennie należy rozważyć u chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy często doświadczają nawrotów objawów [A].</li> <li>• Pacjenci stosujący przerywane cykle leczenia miejscowymi GKS powinni być poddawani obserwacji co 3-6 miesięcy (w zależności od siły działania GKS oraz miejsca podania) w celu określenia odpowiedzi na leczenie i oceny skóry pod kątem potencjalnie odwracalnych zmian atopowych.</li> <li>• Miejscowe GKS powinny być stosowane z ostrożnością w okolicy oczu [B].</li> <li>• Jednostka opuszki palca (ang. <i>finger tip unit</i>) powinna być stosowana w celu określenia wymaganych ilości GKS stosowanych miejscowo.</li> <li>• Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności stosowania miejscowych GKS w ilości wystarczającej do odpowiedniego pokrycia obszaru skóry z objawami choroby, nawet w przypadku znacznych uszkodzeń bariery naskórkowej.</li> <li>• Miejscowe stosowanie takrolimusu (inhibitora kalcyneuryny) należy rozważyć u pacjentów w wieku od 2 lat jako krótkoterminowa, przerywana terapia umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które nie było wystarczająco kontrolowane terapią miejscowymi GKS lub w przypadku poważnego ryzyka wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych w przypadku kontynuacji terapii miejscowymi GKS, w szczególności atrofii skóry [C].</li> <li>• Miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie powinny być stosowane na powierzchnię skóry, która wydaje się być zainfekowana.</li> <li>• Pacjentów z niezainfekowanym umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry należy poinformować o konieczności przykrycia zmienionego chorobowo miejsca suchym opatrunkiem w celu zapewnienia fizycznej bariery przed zadrapaniami oraz poprawy utrzymania emolientu.</li> <li>• Doustne antybiotyki nie są rekomendowane jako rutynowa terapia niezainfekowanego atopowego zapalenia skóry [B]. Obecną standardową praktykę kliniczną stanowi krótkoterminowa doustna antybiotykoterapia.</li> <li>• Krótkoterminowe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno być rozważone u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i zaburzeniami snu.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badania typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1+ Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych.</p> <p>2++ Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2+ Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>2- Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa.</p> <p>3 Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków).</p> <p>4 Opinia eksperta.</p> <p><u>Stożenie rekomendacji:</u></p> <p>A - co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub puła</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników.</p> <p>B - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+.</p> <p>C - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujące spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++.</p> <p>D - Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+.</p> <p>Pozostałe wytyczne - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.</p>

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Dupixent® stanowią dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD10 L20)”. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Treść proponowanego programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 7.1.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dupilumabu.

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

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml). EAN 05909991341435 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu - wielkość opakowań: EU/1/17/1229/002 2 ampułko-strzykawki
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów Kod ATC: D11AH05
Substancja czynna	Dupilumab
Wskazanie rejestracyjne	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Astma</u> Dupilumab jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i> ) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.
Wnioskowane wskazanie	[Redacted]

Dawkowanie	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p><u>Dorośli</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Młodzież</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży poniżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży powyżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego (MKS) lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.</p> <p><u>Astma</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</li> <li>• Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</li> </ul> <p>Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.</p> <p><u>Pominięta dawka</u> W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</u> Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Masa ciała</u></p>
------------	---

	<p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. W przypadku pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, zalecane dawkowanie to 200 mg co dwa tygodnie (&lt;60 kg) lub 300 mg co dwa tygodnie (≥60kg).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 12lat. Dane nie są dostępne.</p>
Droga podania	<p>Podanie podskórne.</p> <p>Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.</p> <p>Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach dupilumabu po 300 mg wykonywanych kolejno w dwóch różnych miejscach.</p> <p>Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny.</p> <p>Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” w ulotce dla pacjenta.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są kluczowymi cytokinami typu 2 (do których należy Th2) związanymi z atopowym zapaleniem skóry.</p>

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p>Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u></p> <p>Dupilumab jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego</p>

Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Kompetencje personelu	Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

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

### 3.1.3 Przedawkowanie

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

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

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

W badaniach, w których produkt stosowano w monoterapii, odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 1,9% w grupie placebo, 1,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 1,5% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień. W badaniu z równoczesnym stosowaniem MKS odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 7,6% w grupie placebo i MKS, 1,8% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i MKS oraz 2,9% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg 1x/tydzień i MKS.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w czterech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań i w jednym badaniu ustalającym optymalny zakres dawkowania u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry. W ramach tych 5 badań 1689 pacjentów leczono dupilumabem podawanym w podskórnych wstrzyknięciach z równocześnie stosowanymi miejscowo kortykosteroidami (MKS) lub bez nich. Łącznie 305 pacjentów było leczonych dupilumabem przez co najmniej 1 rok.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 11. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenia spojówek, opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	choroba posurowicza/reakcje podobne do choroby posurowiczej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
Zaburzenia oka	Często	alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyny w miejscu wstrzyknięcia

## Młodzież z atopowym zapaleniem skóry

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

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu było oceniane w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434) z udziałem pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 52 tygodnie, był podobny do profilu bezpieczeństwa w 16 tygodniu badania AD-1526. Długotrwały profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej oraz reakcji anafilaktycznej po podaniu dupilumabu.

#### *Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek*

Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia.

#### *Wyprysk opryszczkowy*

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry, oceniających monoterapię. W 52-tygodniowym badaniu dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS.

#### *Eozynofilia*

U pacjentów leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia.

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

#### *Zakażenia*

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab.

#### *Immunogenność*

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

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

U około 6% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry lub astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie atopowego zapalenia skóry dupilumabem nie jest refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

### 3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu

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

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

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



<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej



[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

Dupilumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do dupilumabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dupilumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie dupilumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do kontynuacji dotychczasowego leczenia – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Dupilumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas

finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość dupilumabu stosowanego w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (leczenie miejscowe; patrz Analiza kliniczna), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

### 3.2.3 Wnioskowana cena

[Redacted content]

#### [Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

#### [Redacted content]

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

--	--	--	--	--	--

### 3.2.3.1 Uzasadnienie ceny dupilumabu (Dupixent®)

[Redacted text block]

#### 3.2.3.1.1 Specyfika choroby i jej wpływ na jakość życia

AZS to zapalna, przewlekła lub przewlekłe nawracająca choroba skóry, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się szeregiem uciążliwych dla pacjenta objawów, takich jak zmiany wypryskowe na skórze, rogowacenie, uporczywy świąd oraz suchość skóry. [1, 2] Skóra zmieniona chorobowo jest zaczerwieniona, pogrubiała i ma dużą tendencję do lichenifikacji. Ponadto z powodu świądu na skórze występują liczne przeczasy i nadżerki pokryte strupami. [3]

Najczęstszym, a zarazem najbardziej dokuczliwym objawem AZS, jest świąd, który jak wykazano w badaniu ankietowym przeprowadzonym w Polsce w 2013 roku (71 dorosłych pacjentów z AZS), występował praktycznie u wszystkich pacjentów, natomiast blisko 70% z nich odczucia związane ze świądem określiło jako bardzo mocne lub mocne (Ryc. 4). Wśród innych dolegliwości choroby wskazywali również mrowienie, pieczenie oraz bolesność (ból) skóry. [4]

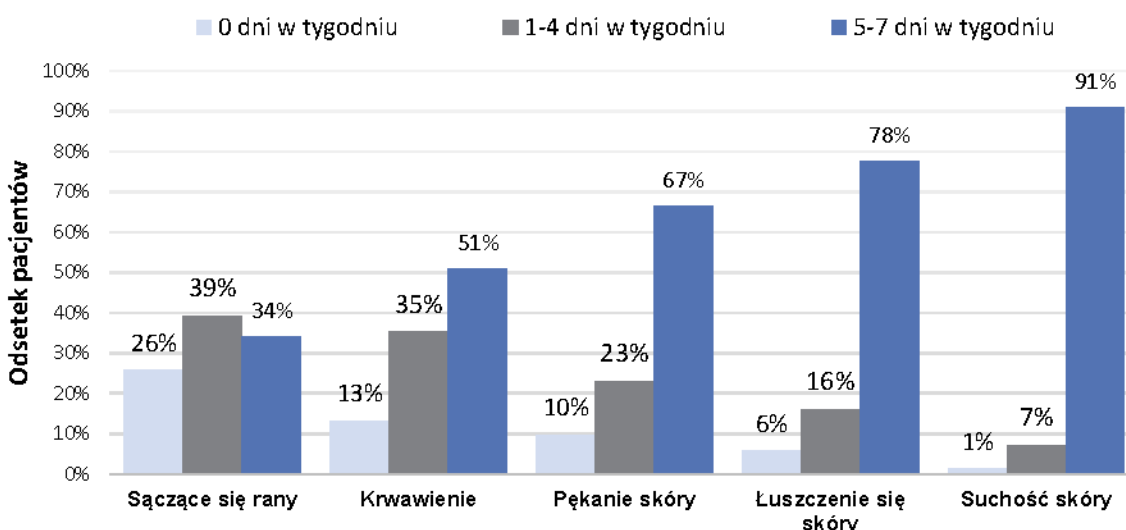
W przebiegu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego bardzo często raportowane są również inne uciążliwe i utrudniające codzienne funkcjonowanie objawy, takie jak łuszczenie się i pęknięcie skóry, a także krwawiące i sączące się rany (Ryc. 5). Wpływają one bardzo

niekorzystnie na funkcjonowanie pacjentów i ich codzienną aktywność, a ponadto sprzyjają rozwojowi zakażeń skóry. [5]

Ryc. 4. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane wśród uczestników polskiego badania ankietowego Kasznia-Kocot 2014 [4].



Ryc. 5. Objawy występujące w ciągu jednego tygodnia w przebiegu zaostrzenia AZS raportowane przez pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej [5].



Objawy AZS obecne w trakcie zaostrzenia choroby, zgłaszane w ciągu 1 tygodnia

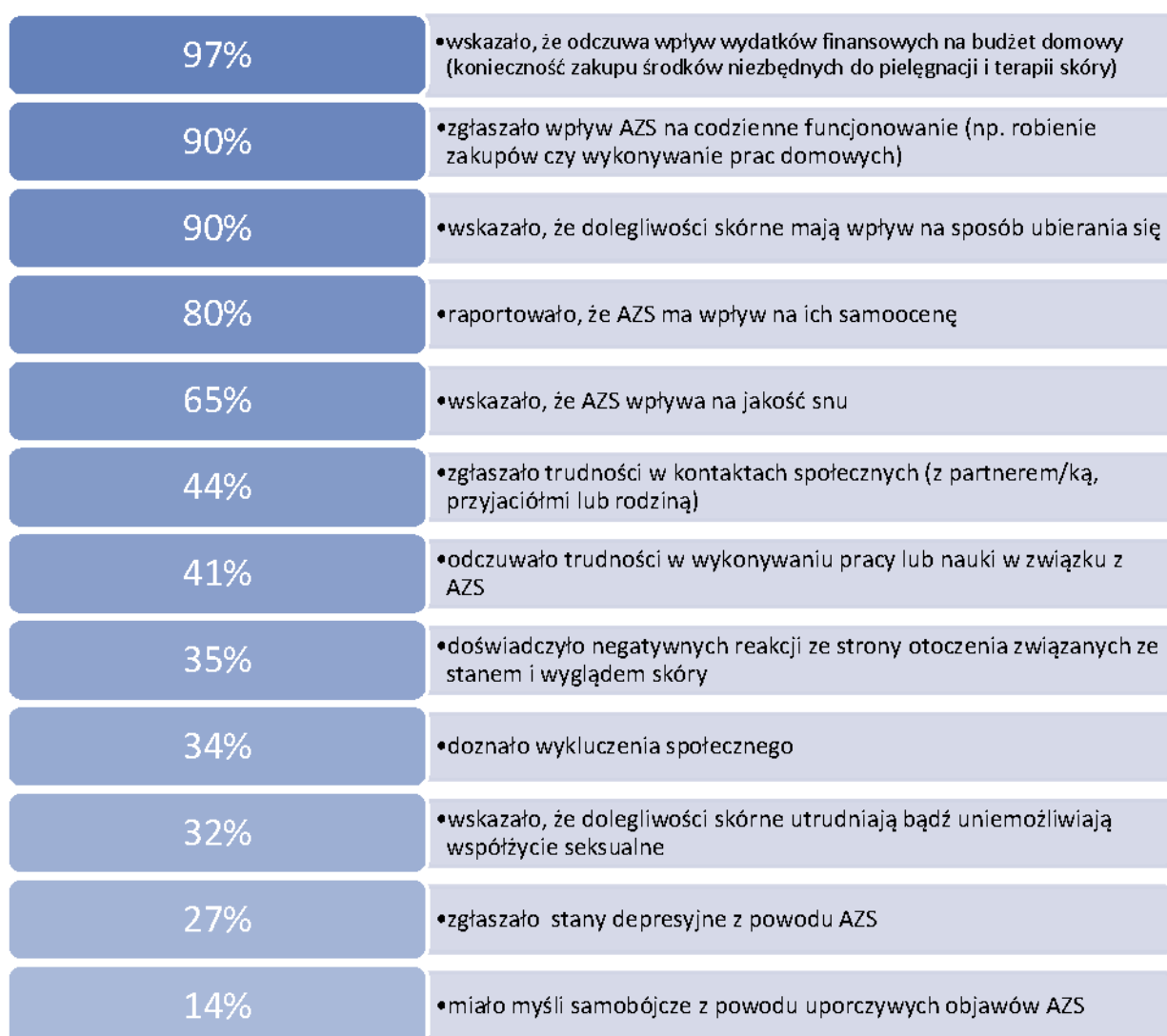
AZS jest chorobą przewlekłą i nawracającą, a pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią znacznie częściej doświadczają zaostrzeń choroby, raportując średnio 16 zaostrzeń w ciągu roku względem tylko 3 zaostrzeń w ciągu roku zgłaszanych przez pacjentów z łagodnym AZS ( $p < 0,0001$ ). Co więcej, chorzy z umiarkowanym i ciężkim AZS mają znacznie krótsze odstępy czasu pomiędzy zaostrzeniami. Odstęp czasu przekraczający 30 dni pomiędzy kolejnymi zaostrzeniami choroby stwierdzono u 70% osób z łagodną AZS i tylko u 40% z umiarkowaną i ciężką AZS. [6]

AZS jest związane z szeregiem schorzeń współistniejących i powikłań, do których zalicza się m. in. wyprysk rąk i powiek. Umiejscowienie zmian na rękach powoduje trudności w wykonywaniu codziennych czynności, co ma istotny wpływ na jakość życia chorego. Wśród

innych, istotnych dla pacjentów powikłań, należy wymienić częste i nawracające zakażenia skóry (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym zaćmę oraz zapalenia spojówek i rogówki. Te ostatnie jeśli mają charakter przewlekły mogą prowadzić do upośledzenia wzroku. [2]

Podsumowując, AZS, mimo, że bezpośrednio nie wpływa na przeżycie pacjentów, to jednak wiąże się z szeregiem bardzo uciążliwych dolegliwości oraz ze znacznym obciążeniem pacjenta, bardzo istotnie wpływając na większość aspektów jego życia (fizyczny, psychiczny, socjalny i finansowy) i pogarszając ich jakość życia. Ciężka postać AZS wiąże się ponadto z trudnym do zniesienia świadem i bezsennością, a w konsekwencji z wyższym ryzykiem depresji i występowania myśli samobójczych. AZS może także zakłócać relacje rodzinne i społeczne oraz powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów (Ryc. 6). [4]

**Ryc. 6. Obciążenie chorobą ocenione przez 71 polskich pacjentów z AZS (Kasznia-Kocot 2014 [4])**



### 3.2.3.1.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie

Obecność AZS ma wpływ nie tylko na samego chorego czy jego najbliższych, ale też na społeczeństwo poprzez wzrost kosztów zarówno bezpośrednich, jak również pośrednich.

Większość pacjentów we własnym zakresie zaopatruje się w środki niezbędne do pielęgnacji jak i leczenia skóry. Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways (EFA)* z 2018 roku, jedynie 5% pacjentów z AZS nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z chorobą, a średni koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 927,12 EUR/rok. [7] Fakt, że AZS powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów także w Polsce wykazano w polskim badaniu, gdzie aż 97% ankietowanych pacjentów wskazało, że odczuwa wpływ wydatków finansowych na budżet domowy ze względu na konieczność zakupu środków niezbędnych do pielęgnacji i terapii skóry [4].

Koszty pośrednie obejmują natomiast prezenteizm (zmniejszenie wydajności w pracy bądź jej utrudnienie przez objawy choroby) oraz absenteizm (rezygnację z pracy). W Polsce w 2018 roku liczba dni absencji chorobowej, której powodem było AZS wyniosła blisko 70 000 [8].

### **3.2.3.1.3 Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ciężkim AZS**

Większość pacjentów z AZS doświadcza choroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, którą jest w stanie kontrolować poprzez regularnie stosowane leczenie miejscowe (emolienty, łagodne miejscowe glikokortykoidy). Istnieje jednak grupa pacjentów dotknięta ciężkim przebiegiem AZS, wymagająca stosowania leczenia ogólnego, obarczonego szeregiem ograniczeń związanych zarówno z niską skutecznością, jak i niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w ramach leczenia systemowego AZS stosuje się cyklosporynę, która stanowi jedyną zarejestrowaną terapię systemową w tym wskazaniu. W przypadku niepowodzenia cyklosporyny, bądź braku możliwości jej zastosowania, do rozważenia pozostają metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, przy czym żaden z tych preparatów nie został dopuszczony do leczenia AZS, dlatego stosowane są one poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a dowody na ich skuteczność są ograniczone i cechują się niską jakością. [1] Wszystkie wymienione terapie wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 16). W konsekwencji nie powinny być stosowane długoterminowo - wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie ww. terapii nie dłużej niż 12 miesięcy. [9] W przypadku braku odpowiedzi lub braku możliwości zastosowania ww. terapii systemowych, jedyną dostępną opcją leczenia pacjenta z ciężkim AZS pozostaje leczenie miejscowe (BSC, *best supportive care*) lub ew. krótkoterminowe, maksymalnie 1-tygodniowe podanie GKS systemowych w ramach terapii ratunkowej. [1]

Na tym tle zdecydowanie bardziej korzystnie plasuje się dupilumab, którego skuteczność została dobrze udokumentowana, a profil bezpieczeństwa jest zdecydowanie korzystniejszy (Tab. 16).



Tab. 16. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków systemowych w terapii AZS.

Produkt leczniczy	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>Azatiopryna [10-13]</b>		
<b>Atioprin</b>	zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, nudności, jadłowstręt, niekiedy wymioty	trombocytopenia
<b>Azathioprine VIS</b>	leukopenia	małopłytkowość, gorączka, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty, jadłowstręt, zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie wątroby <sup>f</sup>
<b>Imuran</b>	zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia	małopłytkowość, nudności
<b>Metotreksat [14-30]</b>		
<b>Ebetrexat</b>	utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (alat, aspat, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami <sup>b</sup> , biegunka <sup>a</sup> , wysypka, rumień, świąd
<b>Jylamvo</b>	brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT [GPT], AspAT [GOT]), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny	zakażenia, leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zmęczenie, senność, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych /zapalenie płuc <sup>c</sup> , biegunka, rumień, wysypka, świąd
<b>Metex, Metex PEN, Methofill<sup>d</sup>, Metotab, Namaxir</b>	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie/utrata łaknienia, zwiększenie aktywności aminotransferaz/transaminaz	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią <sup>e</sup> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka/wysypka, rumień, świąd
<b>Produkty lecznicze Methofill<sup>f</sup>, Methotrexate Orion</b>	×	leukopenia, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, parestezje kończyn, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka rumieniowa, łysienie, zakażenia
<b>Methotrexat-Ebewe<sup>g</sup></b>	obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit), wymioty <sup>a</sup> , ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	gorączka, półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, jadłowstręt, ból głowy, zmęczenie, senność, parestezje, krwotok z różnych miejsc ciała, powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych <sup>b,c</sup> , biegunka <sup>a</sup> , wysypka, rumień, świąd
<b>Methotrexat-Ebewe<sup>h</sup></b>	zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zawroty głowy, zapalenie błony	półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy, ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, nieostre

Produkt leczniczy	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	widzenie, krwawienie w różnych częściach ciała, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami, biegunka, wysypka, rumień, świąd, mocznica
<b>Nordimet</b>	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia bilirubiny).	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc, często z towarzyszącą eozynofilią <sup>e</sup> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień, świąd
<b>Trexan</b>	x	leukopenia, ból głowy, senność <sup>j</sup> , zawroty głowy, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, nudności, wymioty, biegunka, podwyższenie aktywności aminotransferaz (ALAT, AspAT), wysypka rumieniowa, tysienie, zakażenia
<b>Mykofenolan mofetylu [31-43]</b>		
<b>CellCept, Myclausen, Mycofit/Mycophenolate mofetil Accord, Mycophenolate mofetil Stada, Mycophenolate mofetil Alkem, Mycophenolate mofetil Apotex, Mycophenolate mofetil Sandoz, Mycophenolate mofetil Teva, Myfenax, Mykofenolan mofetylu Accord</b>	posocznica, kandydoza/drożdżycza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności <sup>l</sup>	zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza/zakażenia drożdżakowe, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza/drożdżycza skóry, kandydoza/drożdżycza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa, rak skóry, łagodne nowotwory skóry, pancytopenia, leukocytoza, kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadłowstręt, pobudzenie, stany splątania <sup>k</sup> , depresja, lęk <sup>k</sup> , nieprawidłowe myślenie, bezsenność, drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny <sup>k</sup> , zawroty głowy <sup>k</sup> , bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku <sup>k</sup> , przyspieszenie czynności serca/tachykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przetyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie <sup>k</sup> , zapalenie wątroby, żółtaczką <sup>k</sup> , hiperbilirubinemia, przerost skóry <sup>k</sup> , wysypka, trądzik, tysienie, bóle stawów, niewydolność nerek, obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała
<b>Dupilumab (wnioskowana interwencja) [44]</b>		
<b>Dupilixent</b>	odczyny w miejscu wstrzyknięcia	zapalenie spojówek, opryszczka jamy ustnej, eozynofilia, ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

\* W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

a) Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu.

b) Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.

c) Może być śmiertelne.

d) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

e) Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiaższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania, duszność, gorączka.

f) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 2,5 g, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

g) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań oraz 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

h) Nie dotyczy produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 2,5 mg, tabletki, 5 mg, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

i) Typowe objawy mogą obejmować: ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel; duszność przechodząca w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, należy natychmiast przerwać leczenie metotreksatem i wykluczyć zakażenie (w tym zapalenie płuc).

j) Dotyczy tylko produktu leczniczego Trexan w postaci 2,5 mg, tabletki.

k) Nie dotyczy produktu leczniczego CellCept w postaci 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

l) Nie dotyczy produktów leczniczych Mycophenolate mofetil Alkem oraz Mycophenolate mofetil Stada.

### 3.2.3.1.4 Dupixent® - terapia innowacyjna i przełomowa dla pacjentów z ciężkim AZS

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób.

W kontekście wartości technologii medycznej dla pacjenta należy przede wszystkim mówić o innowacyjności terapeutycznej. Ocena innowacyjności związana z wartością kliniczną leku jest najistotniejsza z punktu widzenia ustalania i uzasadniania cen. Ocena technologii medycznych w oparciu o badania kliniczne z uwzględnieniem wnioskowania o sile interwencji (z miarami rozrzutu) oraz dane dotyczące niepewności oszacowań mają w tym zakresie kluczowe znaczenie. Nową technologię medyczną określa się mianem innowacji terapeutycznej, gdy w danym wskazaniu nie było dotąd technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej (jest to pierwsza metoda leczenia o udowodnionej efektywności) lub nowa technologia (np. lek) jest istotnie bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. Idealnie, gdy innowacja posiada naukowo udowodnioną skuteczność (efektywność kliniczna - *efficacy*) wykazaną w wysokiej jakości randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym typu *superiority* (lub w przeglądzie systematycznym takich badań) w stosunku do obowiązującego do tej pory standardu postępowania. [45]

#### Pacjenci z ciężką postacią z AZS, [REDACTED]

[REDACTED] w konsekwencji mogą jedynie stosować miejscowe leczenie podtrzymujące (*best supportive care*), które w ich przypadku ze względu na ciężką postać choroby nie przynosi oczekiwanych efektów. Jest to **grupa chorych ze znacznie obniżoną jakością życia, z aktualnie wysoce niezaspokojonymi potrzebami medycznymi, czekająca na możliwość zastosowania skutecznej i bezpiecznej terapii systemowej, pozwalającej im na niezakłócone uciążliwą chorobą funkcjonowanie. Odpowiedzią dla grupy najbardziej cierpiących i potrzebujących chorych jest Dupixent® (dupilumab), pierwszy lek biologiczny (przeciwciało monoklonalne) przeznaczony do terapii pacjentów z AZS, cechujący się udowodnioną w ramach badań RCT,**

wysoką skutecznością kliniczną. Tym samym można stwierdzić, że preparat Dupixent® spełnia wszystkie kryteria terapii innowacyjnej:

- brak alternatywy terapeutycznej,
- wysoka potwierdzona skuteczność,
- korzystny profil bezpieczeństwa.

Podkreślenia wymaga fakt, że w 2014 roku produkt leczniczy Dupixent® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z AZS, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został objęty przez FDA procedurą przyspieszoną, a także uzyskał od FDA status przełomowej terapii w leczeniu AZS. Określenie “terapia przełomowa” zostało utworzone przez FDA w celu przyspieszenia rozwoju i oceny leków stosowanych w ciężkich i zagrażających życiu schorzeniach. Leki kwalifikowane jako przełomowe muszą cechować się wiarygodnymi dowodami dotyczącymi istotnej poprawy w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w porównaniu do alternatywnych terapii lub w porównaniu do placebo, w przypadku braku alternatywnych terapii. Dupilumab jest pierwszym lekiem dermatologicznym stosowanym w chorobie innej niż nowotworowa, której przyznano taki status. [46-49]

Dupilumab jest obecnie zalecany przez najnowsze wytyczne europejskie (Wollenberg 2018 [50]) dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest niewystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane. Polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 roku przez ekspertów Zarządów Głównych: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR) podkreślają, że dupilumab jest pierwszym biologicznym lekiem zarejestrowanym w terapii umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Wytyczne te wskazują cyklosporynę jako lek I rzutu ciężkich postaci przewlekłego AZS, natomiast w przypadku pierwszego niepowodzenia terapii systemowej (ogólnej) zalecają zastosowanie właśnie dupilumabu.



[REDACTED]

Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe wydane przez m.in. NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*) czy G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w szerszym wskazaniu, tj. w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, kwalifikujących się do terapii systemowej lub po niepowodzeniu takich terapii. Zgodnie z oceną NICE „pacjenci i klinicyści wskazali na znaczący i istotny zysk kliniczny związany z terapią dupilumabem. ERG (*Evidence Review Group*) potwierdził, że dupilumab jest terapią innowacyjną i krokiem naprzód w terapii AZS”. [9]

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii dupilumabem wśród pacjentów z ciężkim AZS została oceniona w badaniach klinicznych CAFE oraz CHRONOS. Były to badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, cechujące się wysoką wiarygodnością. Co więcej, badania objęły porównanie bezpośrednie z BSC - stosowaną miejscowo terapią standardową obejmującą leki dostępne i refundowane ze środków publicznych w Polsce (emolienty i miejscowe GKS). Warto także dodać, że w obu badaniach uczestniczyli również pacjenci z AZS leczeni w polskich ośrodkach.

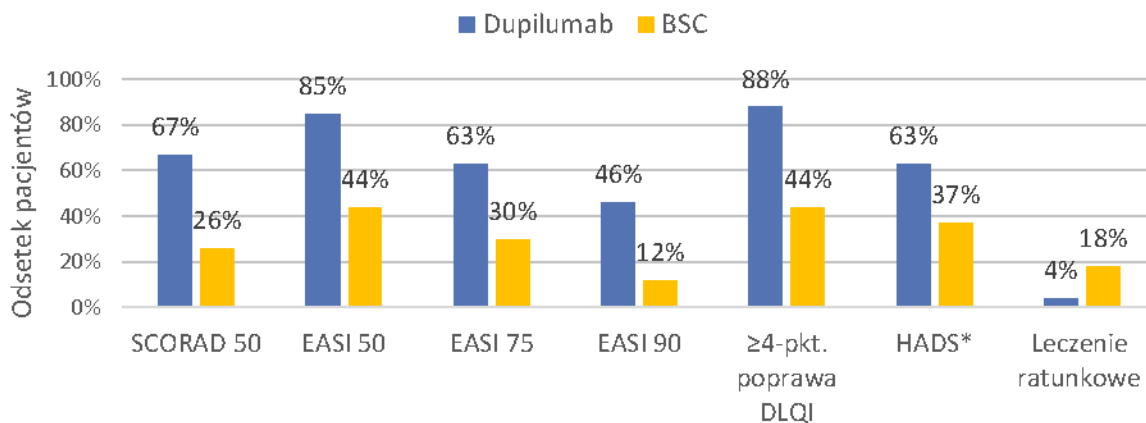
W badaniach CAFE oraz CHRONOS-CAFE-LIKE wykazano znamiennej statystycznie przewagę dupilumabu nad BSC odnośnie do zmniejszenia nasilenia objawów ciężkiego AZS jak i poprawy jakości życia pacjentów, w tym w tak istotnych obszarach jak odczuwanie lęku i występowanie depresji. Pacjenci leczeni dupilumabem znacznie rzadziej sięgali po leczenie ratunkowe, np. systemowe GKS, których stosowanie obarczone jest uciążliwymi działaniami niepożądanymi (WYTYCZNE PTD). Uzyskane korzystne efekty zdrowotne utrzymują się w czasie, co potwierdzono w 52-tygodniowym okresie obserwacji, a tolerancja leku przez pacjentów jest bardzo dobra. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto skomentować wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy kontrolnej badania CAFE, którzy stosując wyłącznie terapię miejscową uzyskali relatywnie korzystne efekty (tj. znacznie lepsze od spodziewanych). Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym podlegają znacznie ściślejszej kontroli niż pacjenci stosujący terapię w warunkach rzeczywistych. Oznacza to, że ich *adherence* (tj. współpraca z lekarzem odnośnie do przyjmowania leków, przestrzegania zaleceń odnośnie do diety czy modyfikacji stylu życia) oraz *compliance* (zakres, w którym pacjent przestrzega zalecanej dawki i czasu przyjęcia leku) są zdecydowanie wyższe niż w codziennej praktyce. Tym samym odnotowana w badaniu różnica na korzyść dupilumabu jest mniejsza niż ta której można się spodziewać w praktyce klinicznej. Tym bardziej, że ze względu na formę podania (iniekcje podskórne co 2 tygodnie) dupilumabu można się spodziewać wysokiego stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich, nawet w rzeczywistej praktyce klinicznej. Ponadto w warunkach polskich dupilumab będzie stosowany w ramach programu lekowego, który pozwala monitorować pacjenta lepiej niż w przypadku klasycznej opieki lekarskiej w ramach zwykłych wizyt kontrolnych. Istnieje więc wysokie prawdopodobieństwo, że efekty terapii dupilumabem w praktyce klinicznej w Polsce będą zbliżone do tych, które raportowano w ramach badań klinicznych, a tym samym różnica w efekcie zdrowotnym może być jeszcze większa niż ta odnotowana w badaniach RCT. [51]

Ryc. 8. Zmniejszenie nasilenia choroby, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie konieczności stosowania leczenia ratunkowego obserwowane po 16 tygodniach terapii u pacjentów z badania CAFE [51].



\* HADS: pacjenci, dla których wartości parametrów HADS-A i HADS-D były mniejsze od 8 (tj. chorzy z brakiem objawów leku i depresji).

Dla każdego podanego powyżej wyniku wykazano istotną statystycznie (wartość  $p < 0,05$ ) przewagę dupilumabu nad BSC.

[REDACTED]

[REDACTED]

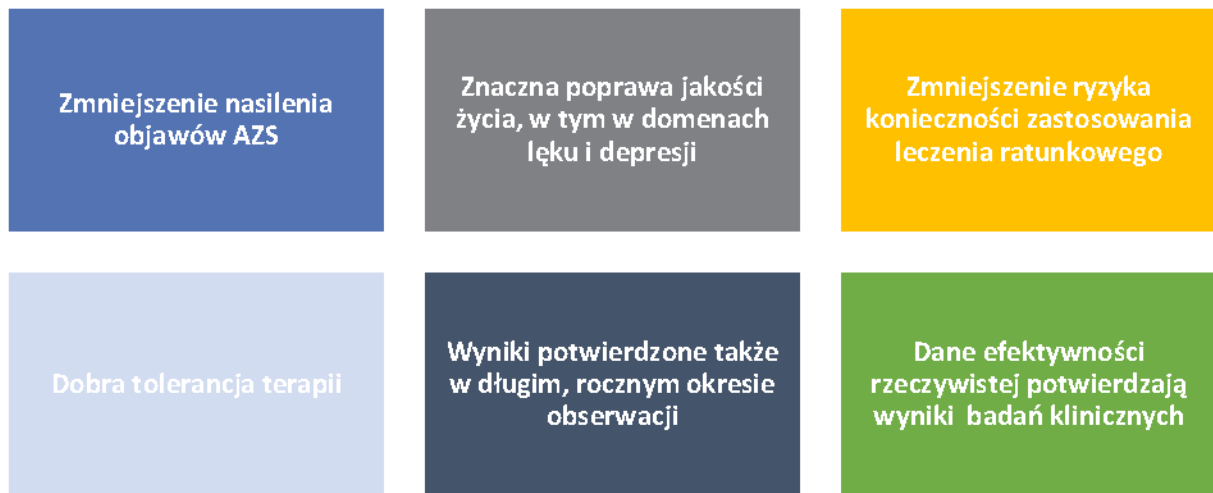
[REDACTED]

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

[REDACTED]

Częstym problemem związanym z terapiami przełomowymi i innowacyjnymi jest brak danych potwierdzających ich skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dużą zaletą ocenianego leku jest zatem fakt, że istnieją już dane, potwierdzające że korzyści z zastosowania dupilumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z tymi, które raportowano w ramach badań klinicznych. [51]

Ryc. 10. Mocne strony dupilumabu w kontekście oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej.



Korzyści zdrowotne z zastosowania dupilumabu obserwowane w ramach badań klinicznych przekładają się na znaczną poprawę jakości życia pacjentów, co zostało potwierdzone w ramach analizy ekonomicznej, gdzie inkrementalny zysk zdrowotny oszacowano na poziomie [redacted]. Biorąc pod uwagę, że dupilumab nie wpływa na przeżycie pacjentów, efekt ten jest zatem konsekwencją znaczącej poprawy jakości życia pacjentów wynikającej z wysokiej skuteczności leku oraz niskiej wyjściowej jakości życia związanej ze stanem zdrowia pacjentów z ciężką postacią AZS, u których brak jest możliwości zastosowania leczenia systemowego. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

### 3.2.3.1.13 Ocena efektywności preparatu Dupixent®

W analizie klinicznej potwierdzono wysoką skuteczność leczenia z zastosowaniem preparatu Dupixent® w docelowej populacji chorych w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych punktów końcowych względem komparatora odpowiadającego warunkom polskim.

Uzyskane rezultaty pochodzą z wysokiej jakości badania randomizowanego, przeprowadzonego w populacji zgodnej z wnioskowaną, a ponadto uzyskane korzystne efekty zdrowotne utrzymują się w czasie, co potwierdzono w 52-tygodniowym okresie obserwacji, a tolerancja leku przez pacjentów jest bardzo dobra.

Skuteczność preparatu potwierdzono również w innych badaniach RCT dotyczących nieco szerszej populacji pacjentów z AZS, a także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tab. 26).

Tym samym dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii cechują się wysoką wiarygodnością, a zatem ryzyko niepewności oszacowania efektów zdrowotnych można uznać za niewielkie. Potwierdzają to aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w których Dupixent® uzyskał najwyższą siłę zaleceń (polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 roku przez ekspertów Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR), europejskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS z 2018 roku).

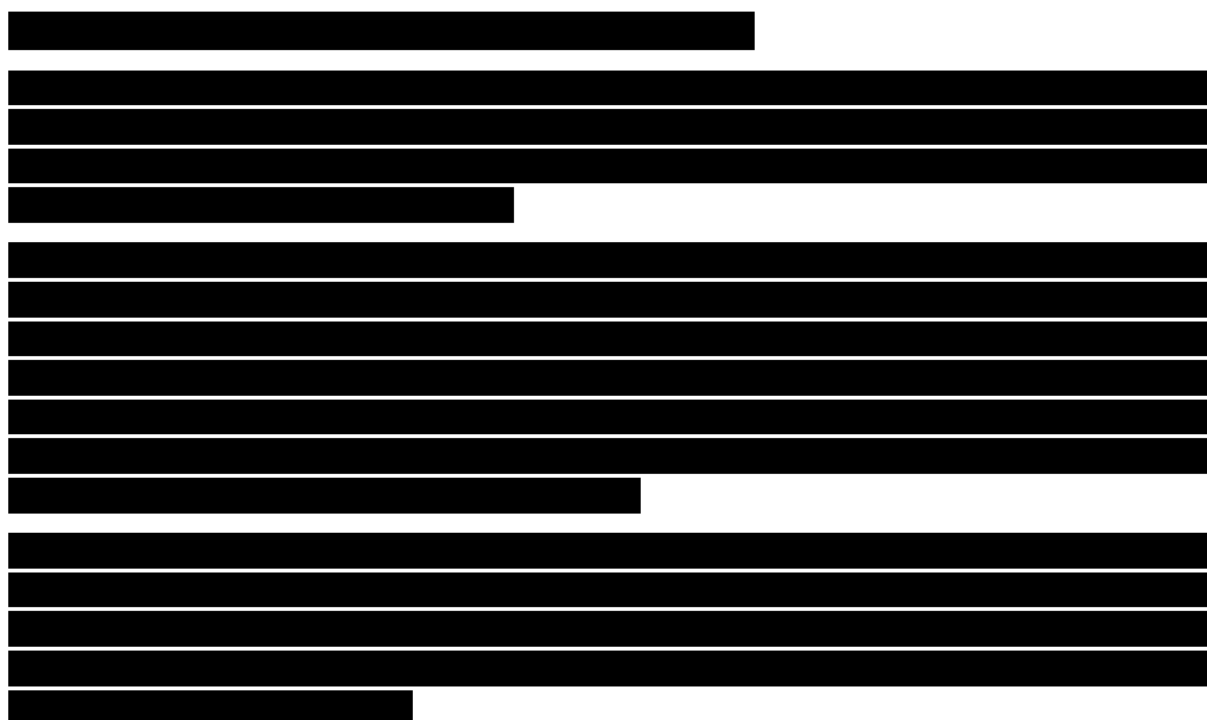
O wysokiej skuteczności preparatu Dupixent® świadczy również fakt, że FDA nadała mu status terapii przełomowej. [46-49]

[REDACTED]

Tab. 26. Najważniejsze wyniki badań dla preparatu Dupixent® stosowanego w terapii AZS [44, 51, 66].

Punkt końcowy	CAFE	CHRONOS	SOLO-1	SOLO-2	Ariens 2019	De Wijs 2019	Faiz 2019
SCORAD, średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej	-62%	-64%	-58%	-51%	Bd	bd	bd
EASI, średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej	-80%	-81%	-72%	-67%	-73%	-61%	bd
EASI50	85%	80%	69%	65%	86%	bd	87%
EASI75	63%	69%	52%	44%	62%	bd	61%
EASI90	46%	40%	36%	30%	24%	bd	32%

Wyniki oceny skuteczności po 16 tygodniach.



### 3.2.3.1.15 Podsumowanie

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, trudna do leczenia choroba skóry, cechująca się uciążliwymi dolegliwościami, wpływającymi na pogorszenie jakości życia oraz prowadzącymi do stygmatyzacji i depresji.

AZS to poważna choroba zapalna skóry, cechująca się szeregiem uciążliwych dla pacjenta objawów. Najczęstszym, a zarazem najbardziej dokuczliwym objawem AZS, jest świąd. Uciążliwe objawy przekładają się na istotne obniżenie jakości życia pacjentów. Ponadto zmiany skórne powodują nie tylko uciążliwe dolegliwości, ale również mogą wpływać na wygląd zewnętrzny pacjenta, prowadząc do stygmatyzacji chorego, objawów depresji oraz zaburzając relacje rodzinne i społeczne.

AZS ze względu na swoją specyfikę przyczynia się do występowania szeregu powikłań takich jak wyprysk rąk i powiek, nawracające zakażenia skóry (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym zaćmę oraz zapalenia spojówek i rogówki.

**W ciężkiej postaci AZS w warunkach polskich brak jest skutecznej i dobrze tolerowanej opcji terapeutycznej, która mogłaby być stosowana do długotrwałej kontroli objawów choroby.**

W przypadku ciężkiej postaci AZS spektrum dostępnych terapii jest ograniczone praktycznie do cyklosporyny, która jednak cechuje się umiarkowaną skutecznością oraz licznymi zdarzeniami niepożądanymi, dlatego może być stosowana tylko u wybranych pacjentów (bez przeciwwskazań) i to przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące. Przewlekły i nawracający charakter choroby sprawia, że dla większości pacjentów z ciężką postacią AZS nie ma obecnie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, co biorąc pod uwagę stopień obciążenia chorobą, stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną.

**Preparat Dupixent® w terapii AZS został uznany za terapię przełomową, gdyż jest pierwszym lekiem o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, który w istotny sposób przyczynia się do kontroli objawów choroby i poprawy jakości życia.**

**Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne dla najbardziej cierpiących i potrzebujących chorych z ciężką postacią AZS jest preparat Dupixent®** będący pierwszym lekiem biologicznym przeznaczonym do leczenia tej jednostki chorobowej. W wysokiej jakości badaniach z randomizacją wykazano, że przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów ciężkiego AZS jak i poprawy jakości życia pacjentów, a także zmniejszenia konieczności stosowania leczenia ratunkowego. Należy podkreślić, że preparat Dupixent® spełnia wszystkie kryteria terapii innowacyjnej, w tym w szczególności 1) brak alternatywy terapeutycznej, 2) wysoka potwierdzona skuteczność, 3) korzystny profil bezpieczeństwa. Ponadto, z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb pacjentów z AZS, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został objęty przez FDA przyspieszoną procedurą rejestracji, a także uzyskał od FDA status przełomowej terapii w leczeniu AZS.

[REDACTED]

**W analizach wykorzystano wysokiej jakości dowody naukowe dotyczące skuteczności, a także odpowiadające warunkom polskim dane kosztowe oraz wskaźniki epidemiologiczne, dlatego uzyskane wyniki cechują się wysoką wiarygodnością i niskim ryzykiem niepewności oszacowania.**

Korzyści zdrowotne związane z preparatem Dupixent® zostały oszacowane w oparciu o wyniki badania randomizowanego w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, a skuteczność terapii została również potwierdzona w innych badaniach randomizowanych oraz w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Tym samym ryzyko niepewności związane z przeszacowaniem efektów zdrowotnych wydaje się być ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED]



### 3.2.3.1.16 Bibliografia

1. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarski M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Adv Dermatol Allergol* 32(4):239-249.
2. *Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.*
3. Nowicki R. *ABC atopowego zapalenia skóry.* Poznań 2015.
4. Kasznia-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. (2014) Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry. *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine* 17(2):42-51.
5. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, Pirozzi G, Mastey V. (2016) Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74(3):491-498.
6. Simpson E, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, et al. Chronicity, Comorbidity and Life Course Impairment in Atopic Dermatitis: Insights from a Cross-Sectional Study in US Adults. P0301. Poster presented at the 25th European Academy of Dermatology and Venereology, September 28-October 2, 2016, Vienna, Austria. 2016.
7. European Federation of Allergy and Airways, Atopic Eczema, Itching for life, Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe; [http://www.efanet.org/images/2018/EN\\_-\\_Itching\\_for\\_life\\_Quality\\_of\\_Life\\_and\\_costs\\_for\\_people\\_with\\_severe\\_atopic\\_eczema\\_in\\_Europe\\_.pdf](http://www.efanet.org/images/2018/EN_-_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf) [dostęp: 27.02.2019 r.].
8. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (3.9.2019).
9. (2018) Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments[ID1048] Committee Papers. NICE.
10. ChPL Atioprin (azatiopryna) 25mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32919>.
11. ChPL Atioprin (azatiopryna) 50mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32920>.
12. ChPL Azathioprine VIS (azatiopryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734>.
13. ChPL Imuran (azatiopryna) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3048>.
14. ChPL Ebetrexat (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21728>.
15. ChPL Jylamvo (metotreksat). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003756/WC500225925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003756/WC500225925.pdf).
16. ChPL Metex (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22966>.
17. ChPL Metex PEN (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15862>.

18. ChPL Methofill (metotreksat) roztwór. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35586>.
19. ChPL Methofill (metotreksat) tabletki. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38081>.
20. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) koncentrat. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321>.
21. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) tabletki. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044>.
22. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) roztwór. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4320>.
23. ChPL Methotrexate Orion (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34945>.
24. ChPL Metotab (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29884>.
25. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) roztwór. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34066>.
26. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) koncentrat. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34067>.
27. ChPL Namaxir (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33884>.
28. ChPL Nordimet (metotreksat). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135520/anx\\_135520\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135520/anx_135520_pl.pdf).
29. ChPL Trexan (metotreksat) 2,5mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775>.
30. ChPL Trexan (metotreksat) 10mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21605>.
31. ChPL CellCept (mykofenolan mofetylu). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf>.
32. ChPL Myclausen (mykofenolan mofenyly). Dostęp:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001218/WC500097853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001218/WC500097853.pdf).
33. ChPL Mycofit (mykofenolan mofenyly). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22090>.
34. ChPL Mycophenolate mofetil Stada (mykofenolan mofenyly) 250mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23354>.
35. ChPL Mycophenolate mofetil Stada (mykofenolan mofenyly) 500mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23356>.
36. ChPL Mycophenolate mofetil Alkem (mykofenolan mofenyly). Dostęp:  
[http://chpl.com.pl/data\\_files/2010-11-17\\_9\\_11\\_10\\_\\_nycophenolate\\_mofetil\\_alkem\\_spc\\_pl\\_500\\_mg\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10__nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf).
37. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex (mykofenolan mofenyly) 250mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21334>.
38. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex (mykofenolan mofenyly) 500mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21336>.

39. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofenyli) 250mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18046>.
40. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofenyli) 500mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21269>.
41. ChPL Mycophenolate mofetil Teva (mykofenolan mofenyli). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000882/WC500031269.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000882/WC500031269.pdf).
42. ChPL Myfenax (mykofenolan mofenyli). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000884/WC500031540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000884/WC500031540.pdf).
43. ChPL Mykofenolan mofetyli Accord (mykofenolan mofetyli). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33871>.
44. ChPL Dupixent (dupilumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf).
45. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Gierczyński J, Budasz-Świdorska M, Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysław M. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. 2009.
46. Sanofi And Regeneron Announce That Dupilumab Has Received FDA Breakthrough Therapy Designation In Atopic Dermatitis - Drugs.com MedNews. Dostęp: [https://www.drugs.com/clinical\\_trials/sanofi-regeneron-announce-dupilumab-has-received-fda-breakthrough-therapy-designation-atopic-16701.html](https://www.drugs.com/clinical_trials/sanofi-regeneron-announce-dupilumab-has-received-fda-breakthrough-therapy-designation-atopic-16701.html) (3.9.2019).
47. Breakthrough Therapies. Dostęp: <https://www.focr.org/breakthrough-therapies> (3.9.2019).
48. Sanofi and Regeneron Announce FDA Approval of Dupixent® (dupilumab), the First Targeted Biologic Therapy for Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - Mar 28, 2017. Dostęp: <http://www.news.sanofi.us/2017-03-28-Sanofi-and-Regeneron-Announce-FDA-Approval-of-Dupixent-R-dupilumab-the-First-Targeted-Biologic-Therapy-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Atopic-Dermatitis> (3.9.2019).
49. Wysocka M. (2018) Nowy lek na ciężką postać AZS | Portale Medyczne. Dostęp: <https://portalemedyczne.pl/index.php/nowy-lek-na-ciezka-postac-azs/> (3.9.2019).
50. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, i in. (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(6):850-878.
- [Redacted]** Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019.
52. Adult IGA Efficacy Results | DUPIXENT® (dupilumab). Dostęp: <https://www.dupixenthcp.com/atopicdermatitis/efficacy-safety/iga-clinical-trial> (5.11.2019).
53. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/documents/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-committee-papers2>.
54. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Ustekinumab (Stelara) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in England & Wales. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/documents/psoriasis-ustekinumab-manufacturer-submission-janssencilag2>.

55. NICE. Technology Assessment Report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. Dostep: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/documents/psoriasis-efalizumab-and-etanercept-assessment-report2>.
56. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Adalimumab (Humira®) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Dostep: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/documents/psoriasis-adalimumab-appraisal-consultation-manufacturer-submission-abbott-laboratories-ltd2>.
57. NICE. Remicade® in the treatment of psoriasis in England and Wales. A Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dostep: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA134/documents/psoriasis-infliximab-scheringplough-ltd2>.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

66. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, Cassagne M, Marguery MC, Hegazy S, Konstantinou MP, Severino M, Uthurriague C, Giordano-Labadie F, Didier A, Paul C. (2019) Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br. J. Dermatol.* 180(6):1551-1552.

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dupilumab nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w atopowym zapaleniu skóry przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 06.11.2019 r.):

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

Należy zaznaczyć, że technologie oceniane dotychczas we wskazaniu atopowego zapalenia skóry przez AOTMiT są technologiami starszymi, które w większości przypadków nie są dedykowane i/lub zarejestrowane we wskazaniu leczenia atopowego zapalenia skóry. Wnioskowana interwencja stanowi nowoczesną opcję terapeutyczną dedykowaną dla specyficznej populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, a wprowadzenie jej finansowania zapewni dostęp do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom, którzy wykazują obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 258/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną loratadinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji dopuszczenia do refundacji preparatów loratadyny we wskazaniach innych niż aktualnie dopuszczone do refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atopowe zapalenie skóry,</li> <li>• alergia pokarmowa u pacjentów od 6 miesiąca życia,</li> <li>• reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego u pacjentów od 2 roku życia.</li> </ul> <p>Loratadyna, w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji w roku 2016 z opinią pozytywną. Leki przeciwhistaminowe I generacji są używane w praktyce lekarskiej w celu złagodzenia świądu u pacjentów z AZS od dekad. Randomizowanych badań klinicznych na obu generacjach przeprowadzono zaledwie kilka. Wykazano w nich tylko słaby efekt lub jego brak w łagodzeniu świądu. Dla antyhistaminików II generacji pewien efekt antyświądowy zaobserwowano w przypadku stosowania wysokiej dawki cetyryzyny (20 do 40 mg na dobę), ale efekt ten przypisano</p>	-

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



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

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

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

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

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wskazania dla leków przeciwhistaminowych do stosowania ich zapobiegawczo w chorobach alergicznych, a nawet w astmie. Jednak jak dotąd nie ma dostatecznych dowodów, że stwierdzane w badaniach in vitro działania mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Długoletnie doświadczenie, badania kliniczne jak i wystarczająco dobrze poznany mechanizm działania leków będących przedmiotem opinii wykluczają ich skuteczność zarówno w AZS jak i astmie oskrzelowej.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że przedmiotowa substancja czynna może być użyteczna w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, skórnych reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki). Radzie nie są znane nowe dane na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p> <p>Rada rekomenduje kontynuację refundacji w/w leków we wszystkich wymienionych wskazaniach, poza AZS.</p>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we	-

	<p>wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedmiotem opinii jest odniesienie się możliwości przedłużenia stosowania azatiopryny we wskazaniach pozarejestacyjnych czyli głównie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nefropatia IgA nieautoimmunologiczna,</li> <li>• nieswoiste zapalenie jelit nieautoimmunologiczne,</li> <li>• zapalenie naczyń nieautoimmunologiczne,</li> <li>• sarkoidoza,</li> <li>• stwardnienie rozsiane,</li> <li>• myastenia gravis,</li> <li>• stan po przeszczepie: kończyny, rogówki;</li> <li>• śródmiąższowe zwłóknienia płuc,</li> <li>• atopowe zapalenie skóry,</li> <li>• pemfigoid postać pęcherzowa,</li> <li>• przewlekłe słoneczne zapalenie skóry,</li> <li>• rumień wielopostaciowy,</li> <li>• liszaj płaski,</li> <li>• pityriasis rubra pilaris,</li> </ul> <p>oraz inne choroby autoimmunizacyjne nie ujęte w ChPL dla azatiopryny.</p> <p>Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Pomimo stosunkowo niskiej jakości dowodów skuteczności azatiopryny, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność. Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu azatiopryny jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności. Stosowanie</p>	
--	---	--

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi. W przypadku azatiopryny większość odnalezionych nowych przeglądów systematycznych i metaanaliz od roku 2016 dotyczyła nieswoistych chorób zapalnych jelit. Ponadto odnaleziono dodatkowe dowody naukowe dotyczące leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. Odnalezione dowody nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu.</p>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku; Rekomendacja nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada podtrzymuje stanowisko przyjęte w 2014 r., że refundowanie kromoglikanu sodowego w alergiach pokarmowych oraz w atopowym zapaleniu skóry nie jest wskazane, ze względu na brak wysokiej jakości badań klinicznych i niejednoznaczne wyniki lub brak badań niższej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (Natrii cromoglicas), we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dla wskazań alergia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry nie odnaleziono badań opublikowanych po 2014 r., oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej. Natomiast badania wykorzystane do oceny leku w roku 2014 stanowią publikacje o niskiej wiarygodności ze względu na brak zaślepienia w części badań oraz małą liczebność grup badanych. W zakresie chorób zapalnych jelit odnaleziono 3 badania randomizowane dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG). Badania dotyczące WZJG wskazują na niższą skuteczność kromoglikanu sodu względem sulfasalazyny dla ocenianych punktów końcowych. Natomiast badanie dotyczące ChLC przeprowadzono w porównaniu z placebo, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnej w Polsce aktywnej terapii. W zakresie eozynofilowego</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>zapalenia żołądka i jelit odnaleziono jedynie serie przypadków i opisy przypadków, które znacząco ograniczają wnioskowanie co do zasadności stosowania ocenianego leku w tych wskazaniach. Oszacowania Agencji wskazują, że cena zbytu netto jednego opakowania leku była zmienna na przestrzeni lat 2013 - 2017 i zawierała się w przedziale 121 - 320 zł. Należy przy tym mieć na uwadze, że cena ta nie zawiera marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych, co w rzeczywistych warunkach wpływać będzie na wyższą cenę leku.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że koszt refundacji wnioskowanego leku dla 7 pacjentów wynosić może co najmniej 29 120 zł. Mając na uwadze konieczność doliczenia marż hurtowych rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku; Rekomendacja nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441, we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania”, z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Furoinian mometazonu (Momecutan) jest dobrze znanym glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których na ogół nie działa ogólnoustrojowo. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne tego leku jest jego</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan. Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które wynikają m.in. z niskiej jakości włączonych badań oraz braku badań dla populacji z kontaktowym zapaleniem skóry, dzieci z łuszczycą oraz dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższej skuteczniejsze w obu</p>

	<p>zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Momecutan jest stosowany zewnętrznie w wielu chorobach skóry: w tym łuszczycy, atopowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry. Dermatolodzy używają go chętnie w leczeniu wszelkich stanów zapalnych przebiegających ze świądem. Zastosowany na skórę raz dziennie wykazuje działanie antymitotyczne, przeciwświądowe, przeciwzapalne oraz zwiężające naczynia krwionośne. Lek należy do preparatów o dużym profilu bezpieczeństwa i przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podobnych leków produkowanych przez inne firmy, które od wielu lat są na rynku. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie leczenia był łagodny lub umiarkowany ból głowy. Występują też łagodne lub umiarkowane kłucia w skórze, swędzenia i pieczenia skóry. Odnotowano przypadki atrofii objawiającej się teleangiektazją i jaśnieniem skóry. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.</p> <p>Podsumowując: lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczycą i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Dwa badania kliniczne (niskiej jakości) wskazały na jego wyższą skuteczność w porównaniu do wybranego komparatora tj. flutykazonu, który stosowany jest dwa razy dziennie. Należy podkreślić, że tego typu leki w chorobach skóry są ordynowane u pacjentów bardzo często i ocenia się, że 25% osób korzystających z pomocy dermatologa wychodzi z receptą na jeden z takich leków. Cena leku wyliczona w oparciu na dawkę jest identyczna jak inne podobne leki obecnie refundowane. Ocenia się, że</p>	<p>populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w modelu została uwzględniona wartość parametru efektywności klinicznej oszacowana na podstawie wyników dla dodatkowego punktu końcowego, co wpływa na niepewność oszacowań. Zgodnie z analizą wpływu na budżet (w 2 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ), objęcie refundacją mometasonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego o 1,2 mln zł i 1,1 mln zł. Natomiast z perspektywy Wspólnej wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje spadek wydatków świadczeniobiorców.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami zapalnymi skóry. Należy podkreślić, że Momecutan jest lekiem działającym objawowo, nie zaś wpływającym na przebieg choroby podstawowej.</p>
--	---	---

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dotatkowy koszty 50% refundacji leku Momecutan dla płatnika publicznego wyniosą ok. miliona złotych rocznie. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: loratadinum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergii pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	-
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: levocetirizinum dihydrochloridum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergii pokarmowa - u pacjentów od 6 miesięcy życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesięcy życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 15 września 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: cetirizinum, wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa</p> <p>- u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie</p>	-
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 r.; Rekomendacja nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna, atopowe zapalenie skóry, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Nie odnaleziono wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach. Wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne. Rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w atopowym zapaleniu skóry. Tylko jedna z ośmiu rekomendacji klinicznych wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej. Również zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne.</p> <p>W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność.</p> <p>W przypadku alergii pokarmowej, jeden z ekspertów widzi miejsce ocenianej technologii w praktyce klinicznej w ramach uzupełnienia leczenia dietetycznego ciężkich alergii</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>wielopokarmowych z objawami ze strony przewodu pokarmowego. Jednakże stanowisko to nie znalazło poparcia w wytycznych klinicznych, gdyż tylko jedna z ośmiu rekomendacji wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej (w alergicznym eozynofilowym zapaleniu przetyku / żołądka i jelit).</p> <p>Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.</b></p>	<p>Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) oraz atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.</p>	-

### 3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 06.11.2019 r.):

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

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (tj. NICE, SMC, AWMSG, HAS, GBA) rekomenduje refundację dupilumabu w leczeniu chorych z AZS. Ponadto, Presciere w 2019 opublikowało pozytywną rekomendację dla dupilumabu stosowanego w przypadku niepowodzenia terapii cyklosporyną (formalna rekomendacja: „**Possibly helpful**”). W przypadku nieskuteczności cyklosporyny, u dodatkowych 30% pacjentów obserwowano znaczącą poprawę objawów po zastosowaniu dupilumabu w porównaniu z placebo. Autorzy wskazują, że na podstawie dostępnych danych na koniec 2018 roku, można rozważyć leczenie dupilumabem u pacjentów, u których cyklosporyna była nieskuteczna a choroba istotnie ogranicza codzienne funkcjonowanie (Presciere 2019).

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
Presciere 2019	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów po nieskuteczności leczenia cyklosporyną.	„ <b>Possibly helpful</b> ” Rozważyć leczenie dupilumabem u pacjentów, u których cyklosporyna była nieskuteczna a choroba istotnie ogranicza codzienne funkcjonowanie

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
NICE 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>Dupilumab jest zalecany</b> jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną co najmniej jedną linię leczenia w postaci cyklosporyny, metotreksatu, azatiopryny i mykofenolanu mofetylu, lub gdy terapie te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane u pacjentów.
SMC 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>Dupilumab jest zalecany</b> jako opcja w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię systemową np. cyklosporynę, lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana.
AWMSG 2017	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	Produkt leczniczy został <b>oceniony przez NICE</b> (patrz powyżej).
NCPE 2019	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	W trakcie przygotowania.
HAS 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>HAS rekomenduje umieszczenie dupilumabu na liście leków refundowanych</b> we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy wymagają terapii systemowej, w przypadku niepowodzenia terapii cyklosporyną lub gdy terapia taka jest przeciwwskazana.
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	<b>Dupilumab został zatwierdzony</b> w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2019	Leczenie umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest	<b>PBAC nie rekomenduje</b> umieszczenia dupilumabu na liście leków refundowanych w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
	odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych.	atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych. PBAC uznaje skuteczność dupilumabu w obszarze terapeutycznym oraz wysoką potrzebę kliniczną, bierze jednak pod uwagę, że dupilumab nie był kosztowo efektywny przy cenie zaproponowanej we wniosku.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2018	Leczenie umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów, których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana przy użyciu terapii miejscowych lub gdy nie są one wskazane.	<b>CADTH nie rekomenduje</b> umieszczenia dupilumabu na liście leków refundowanych z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących lek z aktywnym komparatorem oraz brak długofalowych obserwacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

### 3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Dupilumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie leku w

[Redacted text block]

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

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



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

Fototerapia refundowana jest w ramach procedury 99.821 „Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (88/2019/DSOZ).

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

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

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

Cyklosporyna (**inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego**) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności ryczałt, patrz poniższa tabela), w tym:

- leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (preparat Cycloid®);
- leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (preparaty Equoral® i Sandimmun Neoral®).

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

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

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

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

Tab. 29. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
hydrokortyzon	atopowe zapalenie skóry	55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	50%
klobetazol, flutikazon, mometazon	<ul style="list-style-type: none"> <li>klobetazol: trudne w leczeniu choroby skóry, których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne</li> <li>flutikazon: atopowe zapalenie skóry (w tym wyprysk atopowy i dziecięcy) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 r. ż.;</li> <li>mometazon: atopowe zapalenie skóry.</li> </ul>	56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	50%
betametazon	atopowe zapalenie skóry (wyprysk piąskowaty)	81.1 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	50%
deksametazon	początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erytrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła	81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	ryczałt
metylprednizolon	atopowe zapalenie skóry, w przypadku, kiedy tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne	82.2 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	50%
prednizolon	atopowe zapalenie skóry, ciężkie choroby skóry	82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
		glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	
prednizon	atopowe zapalenie skóry	82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	ryczałt
triamcynolon	atopowe zapalenie skóry, odporne na inne metody leczenia	82.6 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	30%
metotreksat	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	120.2 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	ryczałt
cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (preparat Cycloid®);</li> <li>leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (preparaty Equoral® i Sandimmun Neoral®).</li> </ul>	137.1 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	ryczałt
cyklosporyna	leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne	138.2 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	ryczałt
azatiopryna	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	140.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie dotyczące AZS	Grupa limitowa	Odpłatność chorego
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cetyryzyna i dichlorowodorek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry;</li> <li>• loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.</li> </ul>	207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	30%
cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cetyryzyna i dichlorowodorek lewocetyryzyny: atopowe zapalenie skóry;</li> <li>• loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia.</li> </ul>	207.2 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	30%

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

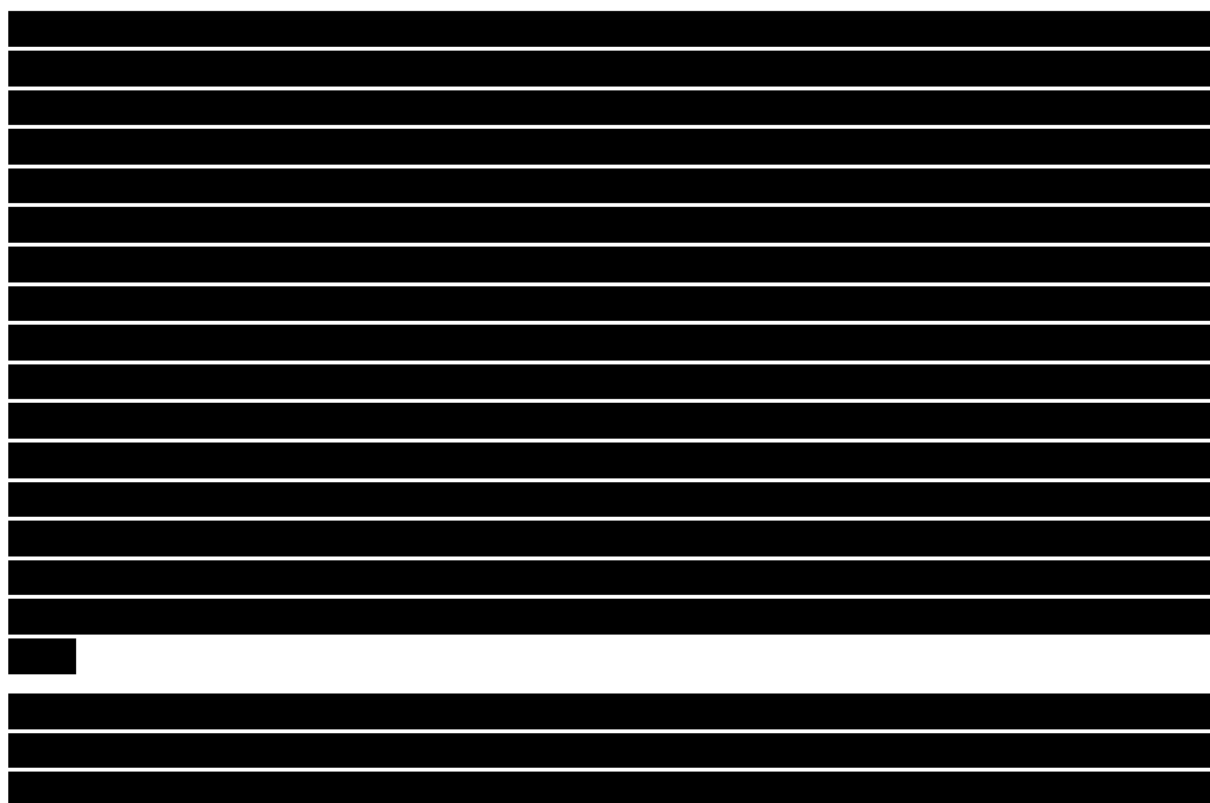
## 4 Komparatory

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

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4.2 Charakterystyka przykładowych leków stosowanych jako leczenie standardowe - BSC

Ze względu na wybrany komparator, tj. najlepsze leczenie wspomagające, zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego, jak również stosowanie tego leczenia w ramach ocenianej interwencji (w skojarzeniu z dupilumabem), w ramach charakterystyki komparatorów przedstawiono charakterystykę przykładowego leku stosowanego w ramach leczenia standardowego, tj. kortykosteroidu do stosowania miejscowego - hydrokortyzonu (jedynej substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania) oraz miejscowego inhibitora kalcyneuryny tj. takrolimusu (substancji nie refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry, ale zalecanej przez wytyczne kliniczne; patrz rozdz. 2.1.7). Dodatkowo, w przypadku leczenia zaostrzeń choroby, przedstawiono również charakterystykę kortykosteroidu do stosowania na skórę o dużej sile działania - klobetazolu, tj. substancji czynnej refundowanej we wskazaniu atopowego zapalenia skóry w ramach grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania. Wybór klobetazolu spośród substancji czynnych refundowanych w ramach wspomnianej grupy limitowej podyktowany był największym udziałem w rynku tej substancji czynnej.

### 4.2.1 Hydrokortyzon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące hydrokortyzonu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Hydrocortisonum AFP® (preparatu o największym udziale w rynku; ChPL Hydrocortisonum) dostępnej na stronie <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>.



Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

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

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny hydrokortyzonu.

Tab. 31. Status rejestracyjny hydrokortyzonu.

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

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu:

- w nadwrażliwości na hydrokortyzonu octan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:
  - alkohol cetylowy;

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

#### **4.2.1.3 Przedawkowanie**

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

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

#### **4.2.1.4 Działania niepożądane**

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

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

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* zanikowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, alergia kontaktowa, zapalenie okołooczne (dermatitis periorbicularis), nadmierne owłosienie, opóźnienie gojenia ran i owrzodzeń, wybroczyny, rozstępy, plamica

posteroïdowa (przebarwienia i odbarwienia skóry), trądzik posteroïdowy, dermatitis perioralis, pieczenie, zaczerwienienie, nadmierna suchość;

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

*Zaburzenia naczyniowe:* powierzchowne rozszerzenie naczyń krwionośnych, wybroczyny;

*Zaburzenia oka:* jaskra lub zaćma.

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

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

## 4.2.2 Takrolimus

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

Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Protopic® 0,03% maść: 1 tuba 10 g, 05909990007271, Rp, 1 tuba 30 g, 05909990004973, Rp, 1 tuba 60 g, 05909990004980, Rp
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne kod ATC: D11AH01
<b>Substancja czynna</b>	Takrolimus
<b>Wskazanie</b>	Atopowe zapalenie skóry
<b>Dawkowanie</b>	<u>Leczenie fazy ostrej</u> Maść może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwale. Leczenie maścią należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie. <i>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)</i> Leczenie należy rozpocząć od stosowania takrolimusu 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie

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

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

#### 4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny takrolimusu.

Tab. 33. Status rejestracyjny takrolimusu.

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

	<p>leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą 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)</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### 4.2.2.2 Przeciwwskazania

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

#### 4.2.2.3 Przedawkowanie

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

#### 4.2.2.4 Działania niepożądane

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

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

Tab. 34. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic).

Klasyfikacja układów i narządów	często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem Herpes simplex, zakażenie wywołane wirusami Herpes, wysiew ospopodobny Kaposiego*		zakażenie oka wirusem opryszczki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)		
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	trądzik*	trądzik różowaty*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	pieczenie w miejscu podania, świąd w miejscu podania	ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania,		obrzęk w miejscu podania*

		wysypka w miejscu podania		
Badania				zwiększone stężenie leku*

\*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

#### Po wprowadzeniu do obrotu

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

#### Leczenie podtrzymujące

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

#### Populacja dzieci i młodzieży

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

### 4.2.3 Klobetazol

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

Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Dermovate® (0,5 mg/g, 25 g), 05909990004812, Rp
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu kod ATC: D07AD01
<b>Substancja czynna</b>	Propionian klobetazolu
<b>Wskazanie</b>	Atopowe zapalenie skóry
<b>Dawkowanie</b>	Klobetazol należy stosować raz lub dwa razy na dobę. Należy nakładać cienką warstwę maści, delikatnie wcierając, stosując najmniejszą ilość wystarczającą do pokrycia miejsc chorobowo zmienionych. Leczenie należy kontynuować do uzyskania poprawy, nie dłużej niż 4 tygodnie, a następnie zmniejszyć częstość stosowania lub zastosować inny produkt o słabszym działaniu. Przed zastosowaniem emolientu po nałożeniu maści należy odczekać aż produkt zostanie wchłonięty przez skórę.



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

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

#### 4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny klobetazolu.

Tab. 36. Status rejestracyjny klobetazolu.

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

#### 4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nie stosować produktu leczniczego w postaci maści w następujących przypadkach:

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

### 4.2.3.3 Przedawkowanie

#### Objawy

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

#### Postępowanie

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

Dalsze postępowanie należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta.

### 4.2.3.4 Działania niepożądane

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

#### Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: zakażenia oportunistyczne.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: miejscowa nadwrażliwość.

##### Zaburzenia endokrynologiczne

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

##### Zaburzenia oka

Nieznana: nieostre widzenie.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: świąd, miejscowe pieczenie/ból skóry

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

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

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo rzadko: podrażnienie skóry lub ból w miejscu podania.

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD**

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

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

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

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

### **Eczema Area and Severity Index, EASI**

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

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

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

### **Investigator Global Assessment, IGA**

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

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

#### **Patient-oriented Eczema Measure, POEM**

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

#### **Numerical Rating Scale, NRS**

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

#### **Global Individual Signs Score, GISS**

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

#### **Dermatology Life Quality Index, DLQI**

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



## Podsumowanie

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

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono m.in.:

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

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

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami oraz [REDACTED]

[REDACTED]

## 5.2 Wielkość populacji w badaniach klinicznych

### Wielkość populacji w badaniach klinicznych

W opracowaniach dotyczących prawidłowego projektowania badań klinicznych podkreśla się wagę starannie określonej liczebności badanej populacji pacjentów. Właściwie dobrana

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

### 5.3 Okres obserwacji w badaniach klinicznych dupilumabu

Niniejszy podrozdział został przygotowany przez firmę HTA Consulting.

Pomimo że AZS jest chorobą powszechną, dotyczącą dużej pod względem liczebnym populacji, to liczba dobrze zaprojektowanych badań RCT dla poszczególnych leków jest ograniczona, a ponadto większość z nich obejmuje stosunkowo krótki okres obserwacji. Na podstawie istniejących przeglądów systematycznych (oraz dodatkowego poszukiwania) zidentyfikowano łącznie 17 badań dotyczących terapii stosowanych w AZS, w tym 4 prace dla dupilumabu, 2 prace dla azatiopryny, 7 prac dla cyklosporyny oraz po jednym dla pozostałych leków.

Większość badań została przeprowadzona w okresie krótszym niż 24 tygodnie, przy czym pojawiały się nawet badania trwające 4-5 tygodni. Spośród dostępnych badań tylko 2 RCT obejmowały okres obserwacji wynoszący 52 tygodnie (oraz dodatkowo jedno badanie fazy przedłużonej), w tym 1 RCT dla dupilumabu oraz 1 RCT dla cyklosporyny (jedno ramię). Zatem większość badań dotyczących leków stosowanych z AZS dotyczy stosunkowo krótkiego horyzontu czasowego. Na tym tle pozytywnie wyróżniają się dowody naukowe dla dupilumabu, w przypadku którego w głównym badaniu klinicznym dla ocenianej populacji docelowej okres obserwacji wynosił 16 tygodni, a w drugim obejmującym nieco szerszą populację - aż 52 tygodnie. [REDACTED]

Co warto zaznaczyć, w dokumencie EMA opracowanym w 2004 roku zawierającym zalecenia dotyczące właściwej konstrukcji badań w zbliżonej do AZS jednostce chorobowej tj. w

Łuszczycy zaznaczono, że czas obserwacji wynoszący od 8 do 12 tygodni jest wystarczający do wykazania krótkoterminowej skuteczności leku. W przypadku szybciej działających leków okres ten może być krótszy. Niemniej ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter łuszczycy agencja zaleca prowadzenie badań z przedłużonym (1-rocznym) okresem obserwacji. Ponadto agencja zaleca ocenę terapii we wcześniej określonych punktach czasowych uwzględniających minimum 0., 4., 8. i 12. tydzień (EMA Wytyczne).

Tab. 37. Zestawienie okresów obserwacji dla badań dotyczących leków stosowanych w AZS.

Lek	Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji
Dupilumab	Blauvelt 2016 (LIBERTY AD CHRONOS)	RCT	52 tygodnie
	Bruin-Weller 2017 (CAFE)	RCT	16 tygodni
	Simpson 2016 (SOLO)	RCT	16 tygodni*
	Thaci 2019	Przedłużenie RCT**	148 tygodni
	Deleuran 2020	Przedłużenie RCT	76 tygodni
Azatiopryna	Meggitt 2006	RCT	12 tygodni
	Schramm 2011	RCT	24 tygodnie
Cyklosporyna	Joost 1994	RCT	6 tygodni
	Harper 2000	RCT	Ramię 1: 12 tygodni Ramię 2: 52 tygodnie
	Haeck 2011	RCT	42 tygodnie
	Pacor 2004	RCT	42 dni
	Salek 1993	RCT	16 tygodni
	Schmitt 2010	RCT	18 tygodni
	Sowden 1991	RCT	20 tygodni
	Flunizolid	La Rosa 1995	RCT
Interferon gamma	Jang 2000	RCT	12 tygodni
Metotreksat	Schramm 2011	RCT	24 tygodnie
Montelukast	Veien 2005	RCT	4 tygodnie
Nemolizumab	Kabashima 2018	RCT	12 tygodni***

RCT - badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomised controlled trial)

\*poprzedzone 35-dniowym okresem skringu i washout

\*\*Badanie w toku. Dane pochodzące z abstraktu. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy brali uprzednio udział w innych badaniach z zastosowaniem dupilumabu lub przeszli fazę kwalifikacji do badania SOLO1 i SOLO2, ale nie zostali ostatecznie zrandomizowani do tych badań.

\*\*\*12-tygodniowa faza z porównaniem z PLC, 52-tygodniowa faza przedłużenia ze stosowaniem nemolizumabu.

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[Redacted text]
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa 600 mg) + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C)	BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmiana nasilenia choroby oceniana przy pomocy następujących narzędzi i skali:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EASI;</li> <li>○ SCORAD;</li> <li>○ IGA;</li> <li>○ POEM;</li> <li>○ GISS;</li> </ul> </li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ NRS;</li><li>○ powierzchnia ciała zajęta zmianami chorobowymi;</li><li>● jakość życia;</li><li>● zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>● badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>● opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li><li>● badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 7 Aneks

### 7.1 Program lekowy: Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------



<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>		
---	--	--

## 7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 39. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Kortykosteroidy do stosowania na skórę										
Hydrocortisonibutyras	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	4,62	4,85	6,54	5,93	50%	3,58
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	3,02	3,17	4,45	4,45	50%	2,23
Clobetasolipropionas	Dermovate, krem, 0.5 mg/g	25 g	05909990004713	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	8,74	11,24	8,74	50%	6,87
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909990369928	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	16,63	17,46	21,62	17,48	50%	12,88
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997013800	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,85	13,49	17,65	17,48	50%	8,91

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Clobetasolum	Dermovate, maść, 0.5 mg/g	25 g	05909990004812	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	8,74	11,24	8,74	50%	6,87
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	25 ml	05909990369911	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,21	8,62	11,12	8,74	50%	6,75
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	05909997196497	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,85	13,49	17,65	17,48	50%	8,91
	Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)	25 ml	05909997201375	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	6,43	6,75	9,25	8,74	50%	4,88
Fluticasoni propionas	Cutivate, maść, 0.05 mg/g	15 g	5909990365111	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	9,07	10,66	5,24	50%	8,04
	Cutivate, krem, 0.5 mg/g	15 g	5909990365012	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	9,07	10,66	5,24	50%	8,04
Mometasoni furoas	Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,72	12,31	16,47	16,47	50%	8,24
	Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	5909991236199	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na	24,84	26,08	32,57	32,57	50%	16,29

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				skórę - o dużej sile działania						
	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	5909991097059	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	12,69	13,32	17,48	17,48	50%	8,74
Mometasonum	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	5909991137441	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	17,01	17,86	22,02	17,48	50%	13,28
	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,34	11,91	15,90	15,90	50%	7,95
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego										
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	54,00	56,70	66,87	66,87	50%	33,44
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 0.5 mg	20 tabl.	05909991353735	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,20	7,56	ryczałt	4,84
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	241,92	254,02	273,21	273,21	ryczałt	28,44

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	254,88	267,62	286,81	286,81	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,27	265,27	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,18	59,18	ryczałt	5,69
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,98	53,53	63,37	60,45	ryczałt	8,61
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,65	60,45	ryczałt	5,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy	502,20	527,31	553,19	553,19	ryczałt	56,89

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,95	107,05	120,90	120,90	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,08	15,11	ryczałt	10,17
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,46	7,56	ryczałt	7,10
Methylprednisonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	50%	7,39
Methylprednisonum + Lidocainum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990236312	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego -	10,80	11,34	15,05	14,77	50%	7,67

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu						
Prednisolonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,71	10,20	12,83	8,78	ryczałt	7,25
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	82.5, Kortykosteroidy	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison						
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,65	16,43	21,22	21,22	30%	6,37
Metotreksat										
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp. - strz.a 0,375 ml	05907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20



## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania podskórnego						
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,37	78,09	89,51	89,08	ryczałt	3,63
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	101,20	106,26	119,38	118,77	ryczałt	3,81
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	155,84	163,63	179,05	178,16	ryczałt	4,09
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	211,11	221,67	238,79	237,55	ryczałt	4,65

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp. - strz.po 1,25 ml	05909990735273	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	266,86	280,20	298,47	296,93	ryczałt	5,81
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp. - strz.po 1,5 ml	05909990735303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	322,55	338,68	358,10	356,32	ryczałt	6,90
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,15 ml	05909990791286	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,2 ml	05909990791347	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,25 ml	05909990922741	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	372,60	391,23	412,39	412,39	ryczałt	6,40

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				e - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	521,64	547,72	572,34	572,34	ryczałt	8,96
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	670,68	704,21	732,29	732,29	ryczałt	11,52

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania podskórnego						
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	819,72	860,71	892,25	892,25	ryczałt	14,08
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	894,24	938,95	972,22	972,22	ryczałt	15,36
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	18,63	19,56	24,52	22,27	ryczałt	5,45

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,2 ml	05055565730911	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	24,84	26,08	32,04	29,69	ryczałt	5,55
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,25 ml	05055565730959	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	31,05	32,60	39,44	37,12	ryczałt	5,52
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,3 ml	05055565730966	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	37,26	39,12	46,81	44,54	ryczałt	5,47
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,35 ml	05055565731000	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	43,47	45,64	54,18	51,96	ryczałt	5,42
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,4 ml	05055565731024	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	49,68	52,16	61,28	59,39	ryczałt	5,09

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				e - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,45 ml	05055565731062	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	55,89	58,68	68,37	66,81	ryczałt	4,76
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	62,10	65,21	75,48	74,23	ryczałt	4,45
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,55 ml	05055565736319	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,48	63,50	74,35	74,35	ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp. - strz.po 0,6 ml	05055565731116	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania podskórnego						
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,15 ml	05055565730898	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,2 ml	05055565730928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,3 ml	05055565730973	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,4 ml	05055565731031	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,5 ml	05055565731086	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp. - strz.po 0,6 ml	05055565731123	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,15 ml	05055565730904	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,2 ml	05055565730935	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,3 ml	05055565730980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12



## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				e - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,4 ml	05055565731048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,5 ml	05055565731093	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp. - strz.po 0,6 ml	05055565731130	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346805	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	209,93	220,43	237,55	237,55	ryczałt	3,41

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania podskórnego						
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346836	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	219,89	230,88	249,15	249,15	ryczałt	4,27
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	263,87	277,06	296,48	296,48	ryczałt	5,12
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346898	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	307,84	323,23	343,81	343,81	ryczałt	5,97
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346775	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	131,93	138,53	153,95	153,95	ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				e - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego						
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	290,52	305,05	324,47	324,47	ryczałt	5,12
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				stosowania podskórnego						
Cyklosporyna										
Cyklosporyna	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,08	249,98	268,46	268,12	ryczałt	3,54
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				postacie farmaceutyczne						
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,14	250,05	268,53	268,12	ryczałt	3,61
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				postacie farmaceutyczne						
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,17	ryczałt	26,89
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	250,01	262,51	280,98	268,12	ryczałt	16,06
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe	62,45	65,57	76,05	67,03	ryczałt	12,22

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				postacie farmaceutyczne						
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	124,68	130,91	145,39	134,06	ryczałt	14,53
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego -	320,11	336,12	355,89	310,64	ryczałt	48,45



## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				płynne postacie farmaceutyczne						
Azatiopryna										
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Leki przeciwhistaminowe										
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,90	13,16	30%	5,69
	Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990969739	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	9,07	12,64	12,64	30%	3,79

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,98	10,48	13,00	8,85	30%	6,81
	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	1 but. 20 ml	05909991386672	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	16,56	16,56	30%	4,97
Cetirizinum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,91	13,16	30%	5,70
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	5909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,37	8,77	30%	3,23
	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,15	10,66	14,23	13,16	30%	5,02
	Amertil, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	5907695215250	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,41	20,38	25,99	25,99	30%	7,80
	Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	5909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	7,13	7,49	10,07	8,77	30%	3,93

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						
	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990184637	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,47	15,19	18,75	13,16	30%	9,54
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	5909991103811	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	6,79	7,13	9,65	8,85	30%	3,46
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	5909991103835	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,79	16,79	30%	5,04
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	5909990781515	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,74	9,18	11,20	6,63	30%	6,56
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	5909990184736	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,85	13,49	17,69	17,69	30%	5,31
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990656929	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	13,91	8,77	30%	7,77

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990656936	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,34	16,11	19,51	12,28	30%	10,91
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990656943	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,20	17,01	20,58	13,16	30%	11,37
	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991192600	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,80	39,69	46,85	39,47	30%	19,22
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990904129	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,90	15,65	19,05	12,28	30%	10,45
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5906414000726	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,06	21,06	26,42	24,56	30%	9,23
	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	5906414000733	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,43	36,83	30%	12,65
	Lecetax, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990997640	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	11,75	12,34	15,74	12,28	30%	7,14

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
				doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						
	Lirra, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	5909990790807	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,83	10,32	13,72	12,28	30%	5,12
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	5902020241133	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,04	21,04	26,40	24,56	30%	9,21
	Lirra, tabl. powl., 5 mg	84 tabl.	5902020241140	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,08	31,58	38,43	36,83	30%	12,65
	Nossin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991060589	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,51	13,14	16,54	12,28	30%	7,94
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990918072	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	22,11	23,22	26,62	12,28	30%	18,02
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909990918041	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,78	7,12	8,09	3,07	30%	5,94

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990781720	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	14,74	18,14	12,28	30%	9,54
	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990765034	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,61	16,39	19,79	12,28	30%	11,19
	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5907695215014	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,54	28,92	34,28	24,56	30%	17,09
	Zyx, tabletki powlekane, 5 mg	84 tabletki	5907695215267	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,06	31,56	38,41	36,83	30%	12,63
	Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,93	18,83	23,04	17,69	30%	10,66
	Levocedo, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909991238995	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,27	18,13	22,33	17,69	30%	9,95
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny,	1 but.po 200 ml	05909991358105	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania	16,63	17,46	21,66	17,69	30%	9,28

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry


Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
	roztwór doustny, 0.5 mg/ml			doustnego - płynne postacie farmaceutyczne						
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909991376550	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	16,85	17,69	21,89	17,69	30%	9,51
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml	1 szt. (1 but.po 200 ml)	5909990619627	207.2, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	21,29	22,35	26,55	17,69	30%	14,17
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990739233	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,53	13,16	16,74	13,16	30%	7,53
	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990223343	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,92	25,12	30,73	26,31	30%	12,31
	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990223350	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	38,66	40,59	47,75	39,47	30%	20,12
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990795420	207.1, Leki przeciwihistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,10	12,71	16,28	13,16	30%	7,07

## Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry


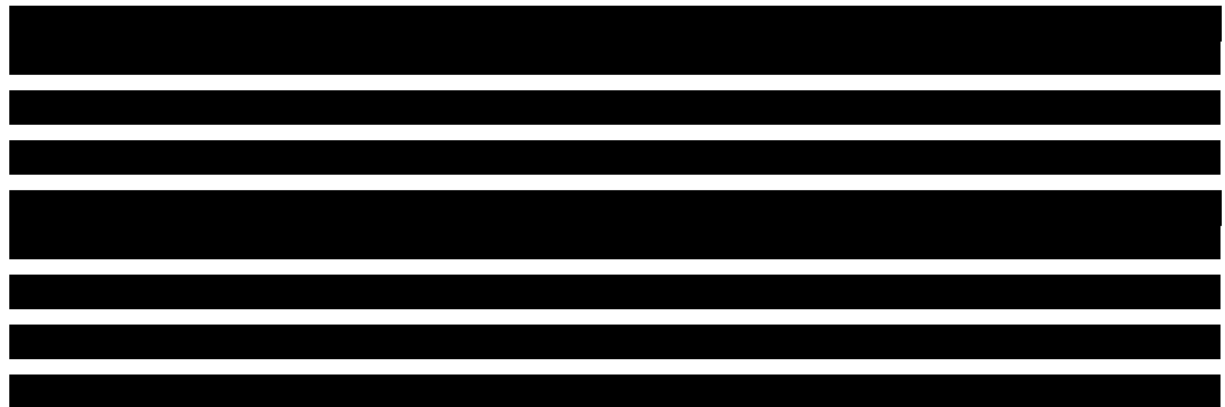
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,91	25,11	30,72	26,31	30%	12,30
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990670260	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,96	37,76	44,92	39,47	30%	17,29
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,74	13,38	16,95	13,16	30%	7,74
	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	5909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,29	9,75	12,68	10,61	30%	5,25
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml	5909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	9,38	12,42	11,06	30%	4,68



## Spis rysunków

Ryc. 1. Częstość występowania objawów AZS u dzieci w wieku 13-14 lat na podstawie wyników badania ISAAC (Beasley 1998). .....	20
Ryc. 2. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie badania ECAP (N=18 617) (Sybilski 2015). .....	23
Ryc. 3. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu. ....	48
Ryc. 4. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane wśród uczestników polskiego badania ankietowego Kasznia-Kocot 2014 [4]. .....	61
Ryc. 5. Objawy występujące w ciągu jednego tygodnia w przebiegu zaostrzenia AZS raportowane przez pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej [5]. .....	61
Ryc. 6. Obciążenie chorobą ocenione przez 71 polskich pacjentów z AZS (Kasznia-Kocot 2014 [4]). .....	62
Ryc. 7. Umieszczenie dupilumabu w terapii ciężkiego zaostrzenia AZS zgodnie z polskimi wytycznymi terapeutycznymi PTD, PTA, PTP, PTMR 2019 oraz zgodnie z wnioskowanym programem lekowym. ....	68
Ryc. 8. Zmniejszenie nasilenia choroby, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie konieczności stosowania leczenia ratunkowego obserwowane po 16 tygodniach terapii u pacjentów z badania CAFE [51]. .....	69
	
Ryc. 10. Mocne strony dupilumabu w kontekście oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej. ....	71

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	8
Tab. 2. Kryteria Hanifina i Rajka rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Szczeklik 2016).12	
Tab. 3. Kryteria Millenium rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018). .....	13
Tab. 4 Kryteria AAD rozpoznania atopowego zapalenia skóry (Jaworek 2018). .....	14
Tab. 5. Częstości występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci i u dorosłych oszacowane w polskich badaniach epidemiologicznych. ....	21
Tab. 6. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD na podstawie polskich wytycznych (Nowicki 2019a, Nowicki 2019b). Kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia. ....	27
Tab. 7. Podsumowanie terapii rekomendowanych w poszczególnych wytycznych. ....	29
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu atopowego zapalenia skóry. ....	30
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL). ....	49
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	51
Tab. 11. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych dupilumabem (DUPI ChPL). ....	53
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. ....	55
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	55
	
Tab. 16. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków systemowych w terapii AZS. ....	64
	
Tab. 24. Wartości ICUR przekraczające próg opłacalności dla refundowanych obecnie leków biologicznych. ....	74
Tab. 25. Hipotetyczne wartości ICUR dla pierwszych leków biologicznych w łuszczycy (względem BSC) - oszacowanie dla Polski. ....	75
Tab. 26. Najważniejsze wyniki badań dla preparatu Dupixent® stosowanego w terapii AZS [44, 51, 66]. ....	78

---

Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry. ....	86
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry. ....	101
Tab. 29. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ). ....	105
Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	112
Tab. 31. Status rejestracyjny hydrokortyzonu. ....	112
Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	114
Tab. 33. Status rejestracyjny takrolimusu. ....	116
Tab. 34. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych takrolimusem (ChPL Protopic). ....	118
Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	119
Tab. 36. Status rejestracyjny klobetazolu. ....	121
Tab. 37. Zestawienie okresów obserwacji dla badań dotyczących leków stosowanych w AZS. ....	130
Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s). ....	131
Tab. 39. Substancje refundowane we wskazaniu atopowego zapalenia skóry (Obwieszczenie MZ). ....	137

## Bibliografia

- 88/2019/DSOZ** Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- AAAAI/ACAAI 2012** Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012, *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295-9.
- AAD 2014a** Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):116-32.
- AAD 2014b** Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):327-49.
- AAD 2014c** Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Dec; 71 (6): 1218-33.
- Analiza kliniczna** ██████████ Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Ozempic** AOTMiT. Whiosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 kwietnia 2019. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019\\_ozempic\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf) [dostęp: 12.11.2019 r.]
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group, dupilumab (Dupixent®), Reference No. 2457, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2457> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- BAD/RCGP 2012** Baron SE, Cohen SN, Archer CB; British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2012 May; 37 Suppl 1: 7-12.
- Baran 2005** Baran E, Szpietowski J, Kruszewski J, Czarnicka-Operacz M, Kurzawa R, Gliński W, Silny W. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym

- zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii, *Przew Lek* 2005, 1, 28-49.
- Beasley 1998** Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25; 351 (9111): 1225-32.
- Blauvelt 2017** Blauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC-H, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, i in. (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389(10086):2287-2303.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A, Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, *Przegl Dermatol* 2016, 103, 479-485.
- Breborowicz 1995** Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. [Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in schoolchildren]. *Pneumonol Alergol Pol*. 1995; 63 (3-4): 157-61. [Article in Polish]
- Bruin-Weller 2018** Bruin-Weller M de, Taçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. (2018) Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology* 178(5):1083-1101.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab, <https://www.cadth.ca/dupilumab> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- ChPL Dermovate** Dermovate®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1805> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- ChPL Hydrocortisonum** Hydrocortisonum AFP®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19832> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Deleuran 2020** Deleuran M, Taçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, Bissonnette R, Reich K, Soong W, Hussain I, Foley P, Hide M, Bouaziz JD, Gelfand JM, Sher L, Schuttelaar MLA, Wang C, Chen Z, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Staudinger H, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):377-388.
- Drucker 2016** Drucker A.M, Wang A.R, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association, *Journal of Investigative Dermatology* (2016), Volume
- DUPI ChPL** Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.11.2019 r.]
- ECAP** Metodologia projektu „Wdrożenia systemu profilaktyki i wczesniej wykrywalności chorób alergicznych w Polsce”. [http://ecap.pl/pdf/ECAP\\_metoda\\_pl.pdf](http://ecap.pl/pdf/ECAP_metoda_pl.pdf) [dostęp 06.11.2019 r.]
- EFA 2018** European Federation of Allergy and Airways, Atopic Eczema, Itching for life, Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe;

- [http://www.efanet.org/images/2018/EN\\_-\\_Itching\\_for\\_life\\_Quality\\_of\\_Life\\_and\\_costs\\_for\\_people\\_with\\_severe\\_atopic\\_eczema\\_in\\_Europe\\_.pdf](http://www.efanet.org/images/2018/EN_-_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf) [dostęp: 06.11.2019 r.]
- EMA Wytuczne** European Medicinal Agency; Clinical efficacy and safety: dermatologicals; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety/clinical-efficacy-safety-dermatologicals> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Futamura 2016** Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L.: A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 288-294.
- G-BA 2018** Gemeinsamer Bundesausschuss, Dupilumab, <https://www.g-ba.de/beschluesse/3314/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Gliński 2013** Gliński W. Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- Guttman-Yassky 2019** Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022. Epub 2018 Sep 5.
- Haeck 2011** Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, Velsen SGA van, Bruin-Weller MS de, Buijnzeel-Koomen CAFM. (2011) Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64(6):1074-1084.
- Harper 2000** Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJ, Graham-Brown RA, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. (2000) Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br. J. Dermatol.* 142(1):52-58.
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante, DUPIXENT (dupilumab), non-corticosteroid dermatitis medicine, [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2865400/en/dupixent-dupilumab-non-corticosteroid-dermatitis-medicine](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2865400/en/dupixent-dupilumab-non-corticosteroid-dermatitis-medicine) [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Hill 2016** Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):906-917.
- Hryniewicz-Gwóźdź 2018** Hryniewicz-Gwóźdź A. Atopowe zapalenie skóry - patogeneza, rozpoznanie, leczenie, *Puls Medycyny*, 2018, źródło: <https://pulsmedycyny.pl/atopowe-zapalenie-skory-patogeneza-rozpoznanie-leczenie-930846> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Jalalian 2014** Jalalian P. (2014) Sample Size Determination for Clinical Trial. <https://www.whitman.edu/Documents/Academics/Mathematics/2014/jalalip r.pdf> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Jang 2000** Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. (2000) Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42(6):1033-1040.
- Jaworek 2018** A.K. Jaworek, A. Wojas-Pelc, Clinical phenotypes of atopic dermatitis, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 273-284.
- Joost 1994** Joost T van, Heule F, Korstanje M, Broek MJ van den, Stenveld HJ, Vloten WA van. (1994) Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br. J. Dermatol.* 130(5):634-640.
- Kabashima 2018** Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M, Ruzicka T. (2018) Nemolizumab in patients with moderate-

- to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142(4):1121-1130.e7.
- Kamer 2013** Kamer B, Pasowska R, Dółka E, Blomberg A, Rotsztein H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Oct;30(5):277-81.
- Kaszania-Kocot 2014** Kaszania-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry, *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine*, 2014, Vol. 17, No. 2, 42-51.
- Kirby 2002** Kirby A, GebSKI V, Keech A. Determining the sample size in a clinical trial. *The Medical Journal of Australia*, 2002, 177:256-7.
- Kupryś-Lipińska 2009** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. [Epidemiology of atopic dermatitis in general population of the Lodz province's citizens]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(2):145-51.
- La Rosa 1995** La Rosa M, Musarra I, Ranno C. (1995) A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research* 56(7):.
- Leshem 2015** Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014 Sep-Oct;23(5):757-62.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Świątły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce - wyniki badania ISAAC. *Alergia* 2003; 3: 16-17.
- Małolepszy 2000** Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5 (Suppl. 2): 163-169.
- Meggitt 2006** Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. (2006) Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367(9513):839-846.
- Mohn 2018** Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2;1(7): e184145.
- Mozaffari 2007** Mozaffari H, Pourpak Z, et al. Quality of life in atopic dermatitis patients, *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; 40: 260-264.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics, Dupilumab (Dupixent®), <http://www.ncpe.ie/drugs/dupilumab-dupixent/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence, Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis, Technology appraisal guidance [TA534], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Nowicki 2015** Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokotowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarski M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Adv Dermatol Allergol* 32(4):239-249.
- Nowicki 2019a** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego,

- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 69-80.
- Nowicki 2019b** Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106.
- NRS** Pruritus symposium, Numerical Rating Scale, <http://www.pruritussymposium.de/numericalratingscale.html> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Odihambo 2009** Odihambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1251-8.e23.
- Oranje 2011** Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149-55.
- Pacor 2004** Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. (2004) Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin. Exp. Allergy* 34(4):639-645.
- PBAC 2018** DUPILUMAB Injection 300 mg in 2 mL single dose pre-filled syringe, Dupixent®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/dupilumab-psd-july-2018.pdf> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- PBAC 2019** DUPILUMAB, 300 mg in 2 mL single use pre-filled syringe, Dupixent®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/dupilumab-psd-july-2019.pdf> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Pisiewicz 2002** Pisiewicz K, Hałuszka J, Lesiak-Bednarek A, Zakrzewski J, Willim G, Doniec Z. Częstość występowania objawów i chorób alergicznych w latach 1989 i 1999. *Pneumonol., Alergol. Pol.*, 2002
- Prescrire 2019** Dupilumab (dupixent®) in adults with atopic dermatitis. An option for very troublesome eczema after failure of ciclosporin. *Prescrire International.* 2019; 28 (204): 121.
- Raciborski 2019** Raciborski F, Jahnz-Rozyk K, Kłak A, Sybilski AJ, Grąbczewska AM, Brzozowska M, Śliwczyński AM. Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008-2017). *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Dec;36(6):727-733.
- Rehal 2011** Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Review. Erratum in: *PLoS One.* 2011; 6(6).
- Rodenbeck 2016** Rodenbeck B.A, Silverberg J.I, Silverberg N.B. Phototherapy for Atopic Dermatitis, *Clin Dermatol.* 2016; 34 (5): 607-13.



- Rohrig 2010** Röhrig B, Prel J-B du, Wachtlin D, Kwecien R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(31-32):552-556.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rullo 2008** Rullo V.E., Segato A., Kirsh A., Sole D.: Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36, 205-211.
- Salek 1993** Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, Graham-Brown RA, Khan GK, Marks R, Motley RJ. (1993) Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 129(4):422-430.
- Schmitt 2010** Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. (2010) Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br. J. Dermatol.* 162(3):661-668.
- Schram 2011** Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. (2011) A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128(2):353-359.
- SIGN 2011** Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of atopic eczema in primary care, A national clinical guideline, <https://www.sign.ac.uk/assets/sign125.pdf> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Silny 2013** Silny W. Atopowe zapalenie skóry. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
- Simpson 2016** Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour J-P, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, i in. (2016) Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 375(24):2335-2348.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium, dupilumab (dupixent®), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/> [dostęp: 06.11.2019 r.]
- Sowden 1991** Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. (1991) Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 338(8760):137-140.
- Spergel 2010** Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 99 -106.
- Stelmach 2006** Stelmach I, Smejda K, Kaczmarek J, Stelmach W, Kuna P. [Prevalence of atopy and atopic diseases in children living in an orphanage in Lodz area -pilot study]. *Pol Merkur Lekarski.* 2006 May; 20 (119): 531-4. [Article in Polish]
- Sybilski 2013** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych E, Komorowski J, Samoliński B. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on ECAP study. Post Dermatol Alergol.* 2013.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Falta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015 Feb; 42 (2): 140-7.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2016.

- Thaci 2019** Thaci D, Deleuran M, Bissonnette R, Bouaziz JD, Zhu X, Patel N, Graham NMH, Shumel B. Favorable Safety and Sustained Efficacy With Long-Term Dupilumab Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Analysis up to 3 Years (LIBERTY AD OLE). 20th Annual Las Vegas Dermatology Seminar; 7 listopad 2019; las Vegas, NV, USA.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Velen 2005** Veien NK, Busch-Sørensen M, Stausbøl-Grøn B. (2005) Montelukast treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 53(1):147-149.
- Wanat-Krzak 2006** Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, *Alergia Astma Immunologia*, 2006, 11 (1): 11 - 21.
- Wei 2016** Wei EX, Kirsner RS, Eaglstein WH. End points in dermatologic clinical trials: A review for clinicians. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1): 203-9.
- Williams 1999** Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland S. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1): 125-38.
- Wollenberg 2018a** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *JEADV*, 2018, 32, 5: 657 - 682.
- Wollenberg 2018b** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV*, 2018, 32, 6: 850 - 878.
- Yew 2018** Yew Y.W, Thyssen J.P, Silverberg J.I, A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics, *J AM ACAD DERMATOL*, 2018