



Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	11
2.1.2 Rozpoznanie	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.4.1 Chorobowość i zapadalność na świecie i w Europie	17
2.1.4.2 Chorobowość i zapadalność w Polsce	19
2.1.4.3 Obciążenie chorobą.....	20
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
2.2 Wybór populacji docelowej.....	31
3 Interwencja - tralokinumab (Adtralza®)	32
3.1 Charakterystyka interwencji	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	32
3.1.2 Działania niepożądane.....	33
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	34
3.1.4 Kompetencje personelu	34
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....	34
3.2.1 Warunki refundacji tralokinumabu	34
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tralokinumabu	35
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	35
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	39
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	40
4 Komparator	42
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....	42
4.1.1 [REDACTED]	43
4.1.2 [REDACTED]	44
4.2 Charakterystyka komparatora - dupilumabu.....	45
4.2.1 Działania niepożądane.....	46
4.2.2 Monitorowanie stosowanej technologii	47
5 Efekty zdrowotne.....	48

6	Rodzaj i jakość dowodów	49
7	Podsumowanie	51
	Spis rycin	52
	Spis tabel	53
	Piśmiennictwo	54

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	<i>Association of Scientific Medical Societies</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CsA	Cyklosporyna A
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
DLQI	Skala poprawy jakości życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EASI	Skala oceniająca obszar i nasilenie atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>)
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EFA	<i>European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ESDaP	<i>European Society for Dermatology and Psychiatry</i>
ESPD	<i>European Society of Pediatric Dermatology</i>
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GA2LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IgE	Immoglobuliny typu E
ISAD	<i>International Society of Atopic Dermatitis</i>
JAK	Inhibitory kinaz białkowych Janusa
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
mIK	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MMF	Mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	Wąskozakresowe promieniowanie UVB
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	Numeryczna skala oceny
OPENED	<i>Oriented patient-Education Network in Dermatology</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne

PTMR	Polskie Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
PUVA	Psoralen z UVA
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SCORAD	Skala punktacji atopowego zapalenia skóry
UEMS	<i>European Union of Medical Specialists</i>

Streszczenie

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

u młodzieży w wieku 12-17 lat.

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

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

Atopowe zapalenie skóry stanowi jedną z trzech najczęściej występujących chorób skóry, obok grzybiczych infekcji skóry i trądziku. W przeglądzie systematycznym podsumowującym dane epidemiologiczne z lat 1999-2018, w Europie częstość występowania AZS rozpoznanej przez lekarza wahała się od 1,8% do 17,0% w populacji dzieci. W przeglądzie Kowalskiej-Oleńdzkiej, w której zebrano dane z różnych krajów, częstość występowania AZS w Europie wśród osób w wieku 13-14 lat wynosiła od 1,5% do 15%. W Polsce odsetek występowania wyniósł 7,3%, w tym 4,3% stanowiły dzieci. W badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) AZS zidentyfikowano u 8,7% dzieci w wieku 6-7 lat i u 9% młodzieży w wieku 13-14 lat. Na podstawie danych rejestru NFZ w roku 2017 roczny współczynnik zachorowalności na AZS w populacji Polski wyniósł 32,5 na 10 tys. mieszkańców (34,7/10 tys. oraz 30,1/10 tys., odpowiednio dla kobiet i mężczyzn). Najwyższą chorobowość odnotowano w najmłodszych grupach wiekowych (300/10 tys. oraz 141/10 tys., odpowiednio u dzieci do 4 lat oraz w wieku 5-9 lat).

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd znacznie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, a także mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Mimo, iż AZS nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jego kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych i może być przyczyną depresji i zaburzeń emocjonalnych. AZS wpływa również na absencję w pracy i prezenteizm rodziców chorych dzieci.

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

Podstawowe leczenie AZS obejmuje połączenie pielęgnacji skóry poprzez stosowanie terapii emolientowej z miejscowym leczeniem przeciwzapalnym przy jednoczesnym unikaniu czynników (kontaktowych, pokarmowych, wziewnych) mogących wywołać lub nasilić zmiany chorobowe. W zaostrzeniach choroby należy rozważyć współwystępowania infekcji bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej oraz zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od nasilenia AZS, po niepowodzeniu leczenia miejscowego, kolejne etapy leczenia obejmują dołączenie fototerapii oraz leków o działaniu ogólnoustrojowym. Leczenie ogólnoustrojowe pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do

ciężkiego obejmuje stosowanie leków biologicznych takich jak dupilumab, cyklosporyna A oraz w przypadku braku poprawy po cyklosporynie A, leków immunosupresyjnych takich jak: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofenyli. Pacjenci ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji.

Z racji tego, że tralokinumab został zarejestrowany przez EMA do stosowania u młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowanym i ciężkim AZS 14.10.2022 r., produkt leczniczy nie został uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących tej grupy wiekowej. W związku z powyższym nie został również dotąd oceniony w zakresie zasadności finansowanym ze środków publicznych przez zagraniczne agencje HTA.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku 12-17 lat w Polsce są: dupilumab (≥ 6 lat) oraz upadacytynib (≥ 12 lat) w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”, kortykosteroidy do stosowania na skórę i do stosowania ogólnego (deksametazon, hydrokortyzon, klobetazol, metyloprednizol, mometazon, prednizolon, prednizon, triamcynolon), leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, lewocytryzyna, loratadyna) oraz cyklosporyna. Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 „Lecnicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.

Wnioskuje się o refundację terapii tralokinumabem (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted] u młodzieży w wieku 12-17 lat [redacted]

Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13R α 1/IL-4R α . IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.

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

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

Porównanie preparatu Adtralza® z dupilumabem oraz najlepszym leczeniem podtrzymującym zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Adtralza® w porównaniu do BSC przedstawiona zostanie w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego (ECZTRA-6), w których porównano tralokinumab z placebo, ponadto wszyscy pacjenci stosowali miejscowo emolienty. Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem zostanie ocenione na podstawie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne tj. jedno badanie tralokinumabu - ECZTRA-6 i jedno badanie dupilumabu - LIBERTY AD ADOL.

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

pacjentów [REDACTED] umożliwiając tym samym lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED] u młodzieży w wieku 12-17 lat.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

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

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

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

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

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

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

2.1.1 Etiologia i patogeneza

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

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

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

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

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

Do czynników nasilających AZS należą:

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

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

2.1.2 Rozpoznanie

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

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

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

Kryteria Hanfina i Rajki	
Kryteria większe	
1)	świad skóry;
2)	atopia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym;
3)	typowe umiejscowienie zmian (u dzieci - twarz i powierzchnie wyprostne kończyn, u dorosłych - lichenizacja w zgięciach łokciowych i kolanowych, twarz i szyi);
4)	przewlekły lub nawrotowy przebieg
Kryteria mniejsze	
1)	bladość albo rumień twarzy;
2)	wyprysk rąk i stóp;
3)	wyprysk sutków;
4)	nawracające zakażenia skóry;
5)	dodatnie testy punktowe;
6)	suchość skóry (<i>xerosis</i>);
7)	zwiększone stężenie IgE w surowicy;
8)	nietolerancja pokarmów;
9)	początek zmian w dzieciństwie lub młodości;
10)	przebarwienie skóry wokół oczu;
11)	fałd oczny (objaw Denniego i Morgana);
12)	stożek rogówki (<i>keratoconus</i>);
13)	nawrotowe zapalenie spojówek;

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

Wyróżnia się dwie fazy kliniczne AZS:

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

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

Wyróżnia się cztery morfologiczne warianty choroby:

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

Do innych wariantów AZS należą:

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

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

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

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

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość i zapadalność na świecie i w Europie

W publikacji Abhadi 2021 dokonano przeglądu literatury dotyczącej rozpowszechnienia i zapadalności na AZS na świecie w różnych grupach wiekowych, opierając się głównie na danych opublikowanych w latach 2009-2019. W wyniku przeglądu zidentyfikowano po 6 krajów z regionów Afryki, Azji i Europy, które opublikowały badania epidemiologiczne AZS. W Australii i Nowej Zelandii zidentyfikowano 2 badania dotyczące AZS oraz w przypadku Ameryki Północnej i Południowej odpowiednio opublikowano dane z 3 i 2 krajów. Spośród wszystkich włączonych do przeglądu badań najwyższą częstość występowania AZS odnotowano wśród dzieci w populacji Szwecji i wyniosła ona 34%, podczas gdy najniższą wśród dzieci z Tunezji – 0,65%. Badania przedstawiające dane dotyczące zapadalności na AZS były znacznie mniej liczne. Obserwowanym trendem w zakresie rozpowszechnienia AZS była większa częstość występowania choroby wśród dzieci w porównaniu z młodzieżą i dorosłymi. Chorobowość i stopień nasilenia AZS różniły się w zależności od wieku, płci, cech społeczno-ekonomicznych, położenia geograficznego i pochodzenia etnicznego (Abhadi 2021). Dane z przeglądu Abhadi 2021, dotyczące rozpowszechnienia AZS na świecie, obejmowały 6 krajów Europy: Wielką Brytanię, Danię, Szwecję, Polskę, Niemcy i Węgry. Najniższy odsetek dzieci z AZS odnotowano w Polsce dla grupy wiekowej 6-7 lat (6,5%), a najwyższy w Szwecji dla dzieci w wieku 1-14 lat (34%). Częstość występowania AZS w Polsce wynosiła 3,61% u osób dorosłych, 6,5% u osób w wieku 6-7 lat, a 9% u osób w wieku 13-14 lat (Abhadi 2021). W Tab. 2 przedstawiono dane dotyczące częstości występowania AZS u dzieci w Europie na podstawie przeglądu badań Abhadi 2021.

Tab. 2. Częstość występowania AZS u dzieci w Europie (Abhadi 2021).

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Wielka Brytania	Dzieci w wieku ≤17 lat: 12,3%
Dania	Dzieci w wieku 1-5 lat: 13% Dzieci poniżej 18 mies. życia: 15%
Szwecja	Dzieci w wieku 1-14 lat: 34% Dzieci w wieku 1-5 lat: 10%
Polska	Dzieci w wieku 6-7 lat: 6,5% Dzieci w wieku 13-14 lat: 9%
Niemcy	Dzieci w wieku 0-17 lat: 13,2%
Węgry	Dzieci w wieku 0-19 lat: 17,5%

Zidentyfikowano publikację Kowalskiej-Olędzkiej, w której zebrano dane dla poszczególnych krajów uzyskane z rejestrów krajowych, badań na poziomie kraju lub badań międzynarodowych. Z przedstawionych danych wynika, że częstość występowania AZS w Europie wśród osób w wieku 13-14 lat waha się od 1,5% do 15 %, odpowiednio w Litwie oraz Bułgarii, Danii, Finlandii i Węgrzech (Kowalska-Olędzka 2019). W Polsce odsetek występowania wyniósł 3% u osób dorosłych i 4,3% u dzieci w wieku 13-14 lat (Kowalska-Olędzka 2019). W Tab. 3 zamieszczono dane dotyczące częstości występowania AZS u dzieci w poszczególnych krajach europejskich.

Tab. 3. Częstość występowania AZS u dzieci w wieku 13-14 lat w Europie (Kowalska-Olędzka 2019).

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Austria	7,5%
Belgia	7,2%
Bułgaria	17,9%
Dania	21,3%
Estonia	8,7%
Finlandia	15,6%
Niemcy	7,7%
Węgry	17,3%
Włochy	7,7%
Litwa	3,4%
Polska	8,5%*; 4,3%**
Portugalia	5,1%
Serbia	8,2%
Hiszpania	4,0%
Szwecja	12,9%
Ukraina	5,7%
Wielka Brytania	10,6%

*na podstawie badania Asher 2006, ** na podstawie badania Sybliski 2015

W ramach przeglądu systematycznego Bylund 2020 wykonano przeszukiwanie publikacji dotyczących danych epidemiologicznych AZS na przełomie lat 1958-2018. W wyniku przeglądu zidentyfikowano 200 badań dotyczących częstości występowania AZS w populacji europejskiej, 122 w Azji, 20 w Ameryce Północnej, 20 w Ameryce Południowej, 23 w Afryce i 14 w Australii. Ogólna częstość występowania AZS wahała się od 1,2% do 9,7%. Jednoroczna częstość występowania objawowej AZS rozpoznanej przez lekarza u dzieci wynosiła od 1,8% (w grupie wiekowej 10-17 lat, w Europie) do 21,4% (w grupie wiekowej 5-9 lat, w Ameryce Płn.). W Europie częstość występowania AZS rozpoznanej przez lekarza po roku wahała się od 1,8% do 17,0% w populacji dzieci. Według autorów badania obserwowana jest ogólna tendencja wzrostowa w zakresie częstości występowania AZS na przestrzeni lat, z wyjątkiem Europy i Ameryki Północnej dla których dane epidemiologiczne AZS wydają się być niezmiennie (Bylund 2020). W Tab. 4 zestawiono 1-roczone częstości występowania AZS wśród dzieci w Europie, Ameryce Płn. i Azji.

Tab. 4. Częstość występowania AZS zdiagnozowanego przez lekarzy w latach 2000 lub później (Bylund 2020).

Badanie	Grupa wiekowa pacjentów	Region	Liczba pacjentów (n)	Ogólna częstość rocznego występowania objawów AZS (%)
Aberle 2018	10-11 lat	Europa	1 687	10,1
Abuabara 2018	0-17 lat	Europa	8 604 333	12,3
Harangi 2007	7-14 lat	Europa	1 454	15,1
Horak 2014	Średnia wieku (\pm SD): 8,4 (\pm 1,2) lata	Europa	16 019	13,9
Mohn 2018	<6 lat	Europa	373 954	17,0

Badanie	Grupa wiekowa pacjentów	Region	Liczba pacjentów (n)	Ogólna częstość rocznego występowania objawów AZS (%)
Shaw 2011	Dzieci	Europa	102 353	10,7
Simpson	0-4 lata	Europa	252 538	9,5
Wilga 2011	10-17 lat	Europa	79 272	5,5
Dell 2010	5-9 lat	Ameryka Płn.	5 493	21,4
Civelek 2011	10-11 lat	Azja	6 755	0,94
Dogruel 2016	0-12 mies.	Azja	1 377	4,3
Hwang 2010	<20 lat	Azja	277 934	2,0
Lee 2016	1-18 lat	Azja	8 947	14,3
Oak 2012	Uczniowie w szkole średniej	Azja	37 570	22,6

W międzynarodowym badaniu przekrojowym EPI-CARE oceniono częstość występowania AZS w populacji pediatrycznej w Ameryce Płn. i Łacińskiej, Europie, Bliskiej Wschodzie i Eurazji oraz Azji Wsch. z użyciem kwestionariusza online. Populację pediatryczną analizowano w dwóch podgrupach: dzieci (od 6 mies. do <12 roku życia) oraz młodzież (od 12 do <18 roku życia). U młodzieży roczna częstość występowania AZS na świecie wahała się od 2,4% w Izraelu do 29,4% w Arabii Saudyjskiej. W Europie roczna częstość występowania AZS u młodzieży wynosiła od 8,7% w Niemczech do 19,8% w Hiszpanii. Łagodne i umiarkowane AZS występowało w populacji pediatrycznej częściej niż postać ciężka AZS. W Europie częstość występowania umiarkowanego AZS u młodzieży wahała się od 27,7% w Hiszpanii do 39,1% we Francji. Ciężka postać AZS występowała od 3,1% we Francji do 7,7% w Niemczech u młodzieży (Silverberg 2021).

2.1.4.2 Chorobowość i zapadalność w Polsce

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

Pierwszym badaniem dotyczącym epidemiologii chorób alergicznych w Polsce, przeprowadzonym z inicjatywy Ministra Zdrowia, zakrojonym na dużą skalę było badanie ECAP. Projekt Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) opierał się na wykorzystaniu międzynarodowych ankiet: ECRHS II *European Community Respiratory Health Survey II* (Europejskie Badania dot. Chorób Układu Oddechowego) oraz ISAAC *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (Międzynarodowe Badania nad Astmą i Alergią u Dzieci), adaptowane do warunków Europy Środkowej i Wschodniej. Badanie ECAP obejmowało respondentów z ośmiu polskich miast i jednego obszaru wiejskiego powyżej 150 tys. mieszkańców. Spośród 18 617 badanych atopowe zapalenie skóry stwierdzono u 3,91% populacji (chorzy zdiagnozowani w ramach badania ankietowego), częściej u kobiet, mieszkających w miastach, z matką i/lub ojcem z atopią, wyższym wykształceniem i wyższym statusem ekonomicznym. **Odsetek osób z klinicznie potwierdzonym rozpoznaniem AZS w populacji w wieku 6-7 lat wyniósł 8,7% (n=4510) i 9,0% w wieku 13-14 lat (n=4721)** (Sybilski 2015). Pierwsze objawy AZS zwykle występują we wczesnym dzieciństwie. Szacuje się, że około 45% dzieci ma objawy choroby przed 6. miesiącem życia, 50% przez 1. r.ż. U ok. 40-80% choroba ustępuje przed 5 r.ż., a u 20% utrzymuje się również w wieku dorosłym (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

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

2.1.4.3 Obciążenie chorobą

AZS wpływa niekorzystnie na jakość życia dziecka i jego rodziny ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter oraz towarzyszący chorobie intensywny świąd. Choroba zakłóca codzienne funkcjonowanie: naukę, aktywność sportową, społeczną oraz sen (Mrukowicz 2021).

Ponad 93% pacjentów twierdzi, że AZS obniżyło ich jakość życia, uniemożliwiając prawidłowe funkcjonowanie zarówno społeczne jak i zawodowe, a blisko 34% uważa aktualnie stosowane leczenie jako nieskuteczne. Jak pokazują wyniki raportów pacjenci z AZS są nadal stygmatyzowani i niewłaściwie zaopiekowani przez system, zarówno w zakresie multidyscyplinarnej opieki, jak i dostępu do nowych form leczenia (Daniliszyn 2020). W badaniu holenderskim, oceniającym perspektywę nastoletnich pacjentów dotyczącą leczenia AZS, odnotowano, że większość z respondentów była zadowolona z leczenia, choć oczekiwała skuteczniejszego leku o szybszym działaniu (Kosse 2018). W międzynarodowym badaniu EPI-CARE obejmującym Amerykę Płn. Amerykę Łacińską, Europę, Bliski Wschód/Eurazję i Azję Zach., rodzice i opiekunowie raportowali istotny wpływ choroby dziecka na ich życie rodzinne. Odnotowany wpływ był wyższy u pacjentów z większym nasileniem choroby. AZS miało także wpływ na codzienne funkcjonowanie, w tym sen i zmęczenie. Opieka nad dzieckiem z AZS wymagała od opiekunów poświęcenia sporej ilości czasu, która była związana z nasileniem choroby, a nie z wiekiem dziecka. Występowanie AZS u dziecka wpływa również na wyższy absenteizm rodziców oraz prezenteizm (obniżona produktywność w pracy) (Barbarot 2022).

AZS poza obciążeniem zdrowia fizycznego i psychicznego chorych wiąże się również z obciążeniem kosztowym zarówno dla chorych jak i dla systemu ochrony zdrowia i finansów publicznych. Obciążenie ekonomiczne AZS jest znaczące. Istnieją zarówno bezpośrednie jak i pośrednie koszty związane z AZS. Do bezpośrednich kosztów medycznych należą leki, wizyty u lekarza, terapie alternatywne i produkty bez recepty. Koszty AZS obejmują także koszty pośrednie i niemedyce, w tym transport na wizyty lekarskie, utrata dni pracy, dodatkową opieką nad dziećmi oraz wydatki związane ze zmianą stylu życia, jak modyfikowanie diety, specjalna odzież i pościel czy specjalne artykuły gospodarstwa domowego (np. nawilżacz, odkurzacz do roztoczy) (Daniliszyn 2020, Gałązka-Sobotka 2020).

Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways* (EFA) z 2018 r. średni koszt ponoszony przez pacjentów w wyniku AZS wynosi 927 EUR/rok (ok. 4150 zł/rok). W Polsce koszty te są znacznie wyższe. Wyniki badania przeprowadzonego w 2020 roku przez Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych wskazały, że polski pacjent z AZS miesięcznie wydaje 810 złotych, co w skali roku oznacza wydatki rzędu ok. 10 tysięcy zł. Ze względu na brak możliwości szybkiego dostępu do lekarza specjalisty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pacjenci zmuszeni są do ponoszenia kosztów leczenia w prywatnych poradniach.

Około 35% badanych, wg raportu EFA, korzysta wyłącznie z leczenia prywatnego, 7% z abonentów lub dodatkowych ubezpieczeń, a leczenie mieszane (częściowo w ramach NFZ, a częściowo prywatnie) dotyczy 40% badanych. Z lecznictwa publicznego korzysta 20% ankietowanych (Daniliszyn 2020, Mroczek 2020).

W analizie opartej na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oszacowano, że koszt leczenia AZS w Polsce wahał się od 19,9 milionów w 2008 r. do 28,4 milionów złotych w 2016 r. W 2017 r. NFZ wydało 26,5 miliona złotych na opiekę zdrowotną pacjentów z AZS, co stanowiło 6,6%-owy wzrost w porównaniu z rokiem 2016. W tym około 12,5 miliona złotych wydatków NFZ stanowiły koszty związane z hospitalizacją, a 14 milionów koszty wynikające ze specjalistycznej opieki ambulatoryjnej (Raciborski 2019).

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

Do kosztów pośrednich AZS należy również wpływ na zdrowie psychiczne. Zdaniem badaczy ryzyko pojawienia się depresji zależy od wieku oraz płci pacjentów z AZS. Zaostrzenie stanu zapalnego w AZS może zwiększać ryzyko depresji, jak i depresja może być czynnikiem zaostrzającym stan chorobowy. Z badań wynika, że pacjenci z AZS mają także o 44% większe ryzyko myśli samobójczych i o 36% większe ryzyko prób samobójczych w porównaniu z pacjentami bez AZS. Dane pokazują, iż poza adekwatnym i skutecznym leczeniem, istotne jest wsparcie psychologiczne i psychiatryczne. Lekarze dermatolodzy powinni wykazywać świadomość ryzyka i kierować pacjentów do specjalistów zajmujących się zdrowiem psychicznym (Daniliszyn 2020, Gałązka-Sobotka 2020). W kohortowym badaniu populacyjnym, w którym obserwowano brytyjskie dzieci z Avon od urodzenia przez średnio 10 lat, oszacowano występowanie objawów depresji od 6 do 21,6% i zaburzeń emocjonalnych od 10,4 do 16%. Łagodne i umiarkowane AZS nie zwiększało ryzyka objawów depresyjnych, jednak wpływało na wzrost odsetka zaburzeń emocjonalnych (internalizacyjnych). Ciężkie AZS istotnie zwiększało ryzyko depresji i zaburzeń emocjonalnych (Kern 2021).

Podsumowując, AZS generuje koszty, które wykraczają poza bezpośrednie koszty leczenia. W perspektywie społecznej AZS wiąże się z ubytkiem dochodu wywołanym absenteizmem oraz prezenteizmem u opiekunów. W kategorii kosztów niemierzalnych AZS generuje spadek jakości życia wynikający z uporczywego swędzenia, pogorszenia jakości snu, zaburzeń emocjonalnych i depresji (Jahnz-Różyk 2021; Kern 2021).

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

AZS jest chorobą nawrotową i przewlekłą, dlatego głównym celem leczenia jest kontrola objawów chorobowych, zapobieganie jej zaostrzeniom oraz poprawa jakości życia chorego. Leczenie wymaga dużej dyscypliny i systematyczności ze strony pacjenta. Kluczowym elementem postępowania jest edukacja pacjenta i jego rodziny, która powinna zawierać elementy wyjaśniające patomechanizm AZS oraz plan leczenia. Opiekunowie i pacjent powinni być świadomi, że AZS jest chorobą przewlekłą, która cechuje się okresami zaostrzeń i remisji

- dlatego celem nie jest wyleczenie choroby, ale złagodzenie objawów i profilaktyka nawrotów (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020; Mrukowicz 2021).

Podstawowe leczenie AZS obejmuje pielęgnację skóry poprzez stosowanie terapii emolientowej, leczenie przeciwzapalne (aby odbudować funkcje bariery naskórkowej) i unikanie czynników drażniących i środowiskowych, w razie wskazań również alergenów. Dodatkowo, podczas zaostrzeń choroby należy ocenić współwystępowanie infekcji bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej (tzw. superinfekcji) i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze lub leczenie przeciwsłoneczne. Dieta eliminacyjna powinna być stosowana wyłącznie u dzieci i młodzieży z AZS z współwystępującą nadwrażliwością pokarmową (np. alergią na pokarmy) (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020; Mrukowicz 2021).

W zależności od nasilenia AZS (łagodne, umiarkowane, ciężkie) stosuje się leki miejscowe, ogólnoustrojowe, fototerapię i leki biologiczne. U młodzieży z łagodnym AZS (SCORAD <25 punktów) stosuje się leczenie miejscowe, tj. antyseptyki, miejscowe inhibitory kalcyneuryny i miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) po niepowodzeniu leczenia miejscowego. Leczenie miejscowe stosuje się w sposób proaktywny, tj. długoterminowo w rejonach, w których wcześniej pojawiały się zmiany skórne, po ich remisji. mGKS u dzieci powinny być stosowane rozważnie pod ścisłą kontrolą dermatologiczną (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

U dzieci z umiarkowanym AZS (SCORAD 25-50 punktów) można zastosować fototerapię wąskozakresową UVB (NB-UVB, ang. *narrow-band* UVB) lub umiarkowane dawki UVA1 (340-400 nm) (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

U dzieci i młodzieży z ciężkim AZS (SCORAD >50 punktów) stosuje się leczenie systemowe:

- dupilumab, lek biologiczny, zalecany jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie miejscowe (leczenie II wyboru); lek może być aplikowany w skojarzeniu z mGKS,
- cyklosporyna, powinna być rozważana u dzieci tylko w ciężkich przypadkach AZS przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem (wyniki u dzieci tylko z pojedynczych badań),
- metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna są zalecane w ciężkich postaciach AZS, jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania; pojedyncze raporty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu u dzieci; azatiopryna może być stosowana u dzieci poza wskazaniem rejestracyjnym; mykofenolan mofetylu może być stosowany u dzieci z AZS,
- doustne GKS, ich stosowanie u dzieci powinno być ograniczone tylko do ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby, nie dłużej niż tydzień (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

Pacjenci ze zmianami obejmującymi dużą powierzchnię skóry mogą wymagać hospitalizacji. U dzieci od 6 do 10 lat z ciężkim AZS stosuje się również mokre opatrunki, tzn. nakłada się dwie warstwy opatrunków - pierwszą wilgotną bezpośrednio na skórę posmarowaną emolientem lub furoinianem mometazonu w odpowiednim rozcieńczeniu, a następnie drugą powierzchnią suchą warstwę opatrunku. U dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w AZS (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

Rekomendacje dotyczące leczenia AZS PTD/PTA/PTP /PTMR przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby według skali SCORAD AZS (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).

Stopień nasilenia AZS	Terapia
Ciężkie AZS SCORAD >50	- Hospitalizacja - Cyklosporyna A (CyA) - Dupilumab - Metotraksat (MTX), mykofenolan mofenyłu (MMF) - Azatiopryna (AZA) - Doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Umiarkowane AZS SCORAD 25-50	- Mokre opatrunki - Klimatoterapia - Interwencje psychologiczne lub psychiatryczne - Fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) - Terapia proaktywna
Łagodne AZS SCORAD <25	- Antyseptyki - Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) - Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)
Terapia podstawowa	- Terapia emolientowa - Unikanie klinicznie istotnych alergenów - EDUKACJA

European Dermatology Forum (EDF) dopuszcza u młodzieży ≥ 16 r.ż. stosowanie upadacytynibu (EDF 2022). Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) abrocytynib i upadacytynib są rekomendowane w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego AZS u pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w wieku ≥ 12 r.ż., tylko jeśli: nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu przynajmniej jednego leku immunosupresyjnego lub nie są one możliwe do zastosowania (NICE 2022).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry przeprowadzono w dniu 16.01.2023 roku. Przeszukano bazę MEDLINE, TRIP oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się opracowywaniem wytycznych klinicznych.

Zidentyfikowano 8 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AZS u młodzieży:

- polskie: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego/Polskiego Towarzystwa Alergologicznego/Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego/Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTD/PTA/PTP/PTMR) z 2019 i 2020 roku (publikacja z 2020 roku dotyczy wyłącznie leczenia AZS lekami biologicznymi),
- sześć wytycznych europejskich lub państw europejskich innych niż Polska:
 - *European Dermatology Forum* (EDF) z 2022 roku,
 - *European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venerology* (ETFAD/EADV) z 2020 roku,
 - *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2020 roku dotyczące wyłącznie leczenie ciężkiego AZS dupilumabem,

- brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2022 roku dotyczące wyłącznie leczenia abrocytynibem, upadacytinbem i tralokinumbem umiarkowanego i ciężkiego AZS,
- niemieckie *Association of Scientific Medical Societies* (AWMF) z 2021 roku dotyczące wyłącznie leczenia systemowego,
- włoskie *Italian Society of Dermatology and Venereology* (SDeMaST)/*Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health* (ADOI)/*Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists* (AAIITO)/*Italian Society of Asthma and Clinical Immunology* (SIAAIC)/*Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology* (SIAIP)/*Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology* (SIDAPA)/*Italian Society of Pediatric Dermatology* (SIDerP) z 2021 roku,
- międzynarodowe: *International Society of Atopic Dermatitis/Oriented Patient-Education Network in Dermatology* (ISAD/OPENED) z 2021 roku.

W Tab. 6 zestawiono rekomendacje dotyczące leczenia AZS u młodzieży zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tralokinumab w leczeniu AZS zarejestrowany został przez EMA 17.06.2021 roku u dorosłych, a 14.10.2022 roku w leczeniu młodzieży w wieku 12-17. W momencie opracowywania wszystkich zidentyfikowanych wytycznych dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne. W związku z tym nie została sformułowana żadna rekomendacja w odniesieniu do stosowania tralokinumabu w tej grupie wiekowej. W wytycznych NICE 2022 odnaleziono jedynie rekomendacje dotyczącą stosowanie tralokinumabu w populacji osób dorosłych.

Niezależnie od stopnia nasilenia AZS, zalecane jest codzienne stosowanie emolientów zgodnie z pięcioma wytycznymi (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; SDeMaST /ADOI/AAIITO/ SIAA-IC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021; ISAD/OPENED 2021).

U młodzieży z łagodnym AZS można zastosować leczenie przeciwzapalne z wykorzystaniem miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS) i inhibitorów kalcyneuryny (optymalnie jako zmiana mGKS) według 5 wytycznych (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; SDeMaST/ADOI/AAIITO/SIAA-IC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021; ISAD/OPENED 2021). Dodatkowo, w razie potrzeby - wystąpienia tzw. superinfekcji, należy również zastosować leczenie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze lub leczenie przeciwswiądowe (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020). W przypadku gdy terapia miejscowa nie przynosi poprawy zaleca się dołączenie fototerapii lub leczenia systemowego. U młodzieży zaleca się stosowanie fototerapii wąskozakresowej UVB (NB-UVB) lub umiarkowanych dawek UVA1. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie miejscowe u młodzieży zaleca się wdrożenie dupilumabu (AWMF 2021; PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EAACI 2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; ISAD/OPENED 2021; SDeMaST/ADOI/AAIITO/SIAA-IC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021). W ramach leczenia systemowego ciężkiego AZS można rozważyć leczenie cyklosporyną (AWMF 2021; PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; SDeMaST/ADOI/AAIITO/SIAA-IC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021; ISAD/OPENED 2021). Metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna są zalecane w ciężkich postaciach AZS jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania (AWMF 2021; PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; ISAD/OPENED 2021). Według wytycznych EDF 2022 dopuszcza się u młodzieży stosowanie również upadacytinibu (≥ 16

r.ż.). Zgodnie z wytycznymi NICE 2022 abrocetynyb i upadacytnib są rekomendowane w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego AZS u pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w wieku ≥ 12 r.ż., tylko jeśli: nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu przynajmniej 1 leku immunosupresyjnego lub nie są one możliwe do zastosowania (NICE 2022). **NICE zaleca stosowanie tralokinumabu u osób dorosłych, nie sformułowano rekomendacji w odniesieniu do młodzieży (NICE 2022).** Wytyczne mogą różnić się w zakresie wieku ograniczającego dostęp do określonych leków.

Tab. 6. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu AZS wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020 (Polska)	<p>Terapia AZS w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD (kolejne etapy stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>terapia podstawowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia emolientowa, ○ unikanie klinicznie istotnych alergenów, ○ edukacja. • <u>łagodne AZS (SCORAD <25):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ antyseptyki, ○ miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK), ○ miejscowe glikokortykosteroidy (mGSK) – powinny być stosowane rozważnie pod ścisłą kontrolą dermatologiczną, • <u>umiarkowane AZS (SCORAD 25-50):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ mokre opatrunki, ○ klimatoterapia, ○ interwencje psychologiczne lub psychiatryczne, ○ fototerapia: wąskozakresowe UVB (NB-UVB, 311 nm) lub umiarkowane dawki UVA1 (340-400 nm), ○ terapia proaktywna - długoterminowa, przerywana terapią miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawia się wyprysk, po jego remisji, • <u>ciężkie AZS (SCORAD >50):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja, ○ cyklosporyna, powinna być rozważana u dzieci tylko w ciężkich przypadkach AZS przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem, ○ dupilumab zalecany jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AZS u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie miejscowe (leczenie II wyboru); lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez nich, ○ metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna są zalecane w ciężkich postaciach AZS jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania; pojedyncze raporty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu u dzieci); azatiopryna może być stosowana u dzieci poza wskazaniem rejestracyjnym; mykofenolan mofetylu może być stosowany u dzieci z AZS, ○ nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w AZS, ○ doustne GKS, dopuszczone do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby.</p> <p>Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku nadwrażliwości pokarmowej z AZS.</p> <p>Aktualnie u pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI \geq16, SCORAD \geq25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe, spośród leków biologicznych zaleca się stosowanie dupilumabu. Czas trwania terapii zależy od ustępowania choroby i decyzji lekarza prowadzącego. Dupilumab może być samodzielnie aplikowany podskórnym w warunkach domowych.</p> <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
<i>Wytyczne europejskie lub krajów Europy innych niż Polska</i>	
EDF 2022 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS u dzieci i młodzieży:</p> <p>Leczenie podstawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się codzienne obfite stosowanie emolientów, z częstością dostawaną do stopnia suchości skóry (konsensus ekspertów: 18/19). • Unikanie alergenów, tak bardzo jak to możliwe u pacjentów z sensytyzacją. • Edukacja pacjenta. <p><u>U pacjentów z łagodnym AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako środki przeciwzapalne zaleca się stosowanie miejscowych kortykosteroidów (mGKS) 2-3 razy w tygodniu (miesięcznie: do 60-90 g u nastolatków, dostosowane do powierzchni skóry zajętej przez zmiany atopowe) - leczenie pierwszego wyboru, lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) (konsensus ekspertów: 24/26). • Sugeruje się początkowo leczenie mGKS przed włączeniem mIK aby zredukować ryzyko pieczenia i klucia skóry (konsensus ekspertów: 23/23). • Mokre okłady mogą być przydatne gdy potrzebne jest dodatkowe nawilżenie skóry, zwłaszcza u młodszych dzieci. <p><u>U pacjentów z umiarkowanym AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się proaktywne stosowanie mGKS lub mIK. • Sugeruje się zastosowanie fototerapii z użyciem NB-UVB i umiarkowanej dawki UVA1 u dzieci i nastolatków po ocenie typu skóry, ale częste i przewlekłe cykle leczenia powinny być unikane (konsensus ekspertów: 24/25). • Sugeruje się, że konsultacja psychosomatyczna z udokumentowaną skutecznością może być szeroko stosowana (konsensus ekspertów: 25/25) <p><u>U pacjentów z ciężkim AZS:</u></p> <p>Leczenie systemowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie cyklosporyny w celu uzyskania kontroli choroby u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (\geq 16. r.ż.). • Zaleca się stosowanie dupilumabu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (\geq 6. r.ż.). • Zaleca się upadacynyb u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego (\geq 12. r.ż.). • Sugeruje się stosowanie azatiopryny u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. • Sugeruje się stosowanie metotreksatu u pacjentów z AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. <p>Dodatkowo:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy zastosować leczenie antyseptyczne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze lub antybiotyk, w zależności od wskazań w przypadku infekcji. • Należy ocenić stopień przestrzegania leczenia przez pacjenta oraz prawidłowość rozpoznania w przypadku niewystarczającego efektu leczenia. <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
ETFAD/EADV 2020 (Europa)	<p>Leczenie AZS u dzieci w zależności od stopnia nasilenia choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>terapia podstawowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ programy edukacyjne, ○ emolienty, ○ olejki do kąpieli, ○ unikanie istotnych klinicznie alergenów. • <u>łagodny stopień nasilenia (SCORAD <25 lub nawracająca egzema):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna z mGKS klasy II lub w zależności od miejscowych kofaktorów: mIK, środki antyseptyczne (w tym srebro), materiały pokryte srebrem, stosowanie miejscowo krisaborolu. • <u>umiarkowany stopień nasilenia (SCORAD 25-50 lub nawracająca egzema):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia proaktywna ze stosowanym miejscowo takrolimusem lub stosowanymi miejscowo glikokortykosteroidami klasy II lub III, terapia z użyciem mokrych okładów, ○ terapia UV (UVB 311 nm), ○ poradnictwo psychosomatyczne, ○ klimatoterapia. • <u>ciężki stopień nasilenia (SCORAD >50 lub uporczywa egzema), rekomendacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja, ○ dupilumab zalecany u pacjentów w wieku ≥12. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, ○ krótkoterminowe leczenie cyklosporyną A, metotreksatem, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego (leczenie wykraczająca poza rejestrację). <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zastosować leczenie antyseptyczne lub antybiotyk w przypadku superinfekcji. • Należy ocenić stopień przestrzegania leczenia przez pacjenta oraz prawidłowość rozpoznania w przypadku niewystarczającego efektu leczenia. <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
EAACI 2020 (Europa)	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dupilumabem ciężkiego AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab jest rekomendowany w populacji pediatrycznej w wieku 12-17 lat z AZS, aby zredukować aktywność choroby, zmniejszyć stosowanie ratunkowej i podstawowego leczenia, poprawić jakość życia,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab ma dobry profil bezpieczeństwa, jednak zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powinny być okresowo monitorowane. • Dupilumab może być szczególnie korzystny u osób dorosłych i w wieku 12-17 lat z AZS i inną chorobą T2 (astmą, przewlekłym zapaleniem błony śluzowych i nosa z polipami nosa, eozynofilowym zapaleniem przetyku). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 16 tyg. <p>Inne leki biologiczne - w trakcie badań klinicznych.</p> <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
NICE 2022 (Wlk. Bryt.)	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia abrocytynibem, upadacytnibem i tralokinumbem umiarkowanego i ciężkiego AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abrocytynib i upadacytnib są rekomendowane w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego AZS u pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w wieku ≥ 12 r.ż., tylko jeśli: nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu przynajmniej 1 leku immunosupresyjnego lub nie są one możliwe do zastosowania. • Tralokinumab jest opcją leczenia umiarkowanego i ciężkiego AZS u osób dorosłych kwalifikujących się do leczenia systemowego, w przypadku gdy: nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu przynajmniej 1 leku immunosupresyjnego lub nie są one możliwe do zastosowania. <p>Należy przerwać leczenie abrocytynibem, upadacytnibem lub tralokinumabem w 16 tyg. jeśli nie uzyskano do tego czasu wystarczającej odpowiedzi na leczenie (tj. przynajmniej 50-proc. redukcja w skali EASI w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia; przynajmniej 4-pkt. redukcja w skali DLQI porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia).</p> <p>W momencie opracowania niniejszego raportu rekomendacje dotyczące stosowania dupilumabu u dzieci z ciężkim AZS były w trakcie opracowania (nie zostały opublikowane) oraz dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
AWMF 2021 (Niemcy)	<p><u>Leczenie systemowe dzieci i młodzieży z AZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkotrwałe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można rozważyć w wyjątkowych przypadkach u dzieci i młodzieży z ciężkim AZS, stosując odpowiednie leczenie po przerwaniu tego leczenia (silny konsensus); ze względu na zdarzenie niepożądane długotrwałe stosowanie leczenia AZS glikokortykosteroidami nie jest rekomendowane (silny konsensus); • dupilumab może być rekomendowany w leczeniu przewlekłego AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży ≥ 12 r.ż., których nie można odpowiednio leczyć wyłącznie za pomocą leków miejscowych (silny konsensus); w przypadku wyraźnego wyprysku AZS zaleca się skojarzenie dupilumabu z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi (silny konsensus); • cyklosporynę można rozważyć jako opcję leczenia przewlekłego ciężkiego AZS u dzieci i młodzieży (u osób < 16 r.ż. stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym) (silny konsensus); podczas leczenia cyklosporyną należy zastosować optymalną ochronę przed promieniowaniem UV (silny konsensus); • azatioprynę (poza wskazaniami rejestracyjnymi) można rozważyć w leczeniu przewlekłego, ciężkiego AZS, w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dupilumabu lub cyklosporyny (konsensus większości); należy zastosować optymalną ochronę przed promieniowaniem UV (silny konsensus);</p> <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu można rozważyć w indywidualnych przypadkach (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w leczeniu przewlekłej, ciężkiej postaci AZS, zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym (konsensus); • zastosowanie metotreksatu można rozważyć (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w długotrwałym leczeniu przewlekłej, ciężkiej AZS (silny konsensus); • nie odwołano się do populacji pediatrycznej w odniesieniu do leczenia biologicznego. <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
SDeMaST /ADOI/AIITO/ SI-AAIC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021 (Włochy)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty muszą być często używane w odpowiednich ilościach aby zapobiegać uszkodzeniu bariery skórnej. Wymagane jest codzienne, częste i regularne stosowanie emolientów. Stałe używanie substancji nawilżających ma krótko- i długoterminowy efekt oszczędzający używanie glikokortykosteroidów. Środki czyszczące, z/bez substancji antyseptycznych, powinny być wolne od substancji drażniących i cechować się niską zawartością alergenów; optymalnie powinny być w postaci roztworu wodnego i olejków do kąpieli. • Stosowanie mGKS jest zalecane zwłaszcza w ostrym AZS i umiejscowionym. Młodzież z AZS jest w grupie zwiększonego ryzyka gorszego przestrzegania leczenia, zwłaszcza gdy stają się autonomiczni w kontroli terapii. Długoterminowe stosowanie silnych mGKS musi być szczegółowo oceniane i monitorowane ze względu na ryzyko działań niepożądanych, tj. atrofia skóry oraz infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Rosnący fenomen kortykofobii powinien być uwzględniony w edukacji pacjentów i ich opiekunów by właściwie stosowano mGKS. • <i>Malassezia spp.</i>, może być stosowana w wariacie klinicznych „głowa i szyja”. Leczenie miejscowe i systemowe z lekami przeciwgrzybiczymi może być skuteczne w niektórych z tych postaci AZS, zwłaszcza gdy leczenie TCS lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny(TCI) było nieskuteczne. • mIK powinny być optymalnie stosowane jako zmiana z mGKS w trakcie ostrej fazy AZS. Muszą być one rozważone we wrażliwych powierzchniach skóry (twarz, kark, genitalia) lub w przypadku choroby przewlekłej. U młodzieży możliwe jest zastosowanie 1-proc. pimekrolimusu lub 0,03-proc. takrolimusu (0,1-proc. takrolimus może być stosowany tylko ≥16 r.ż.). mIK mogą być stosowane w sposób proaktywny lub reaktywny, również długoterminowo (w oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa). Proaktywna terapia z mIK (2 razy w tyg.) może być korzystna w zapobieganiu nawrotom. • Fototerapia z użyciem NB-UVB lub UVA1 może być stosowana u nastolatków z umiarkowanym lub ciężkim AZS; jednak długoterminowe stosowanie (>4 miesiące na cykl) powinno być unikane ze względu na potencjalne długoterminowe ryzyko raka skóry, chociaż obecnie dowody naukowe dotyczące ryzyka są ograniczone. Powinno zawsze unikać się stosowania PUVA u młodzieży. • U młodzieży z umiarkowanym i ciężkim AZS nie wystarczająco kontrolowanym przy użyciu mGKS lub mIK, wskazane

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>są: fototerapia stosowanie przez rekomendowany ograniczony czas lub leczenie systemowe. .</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie glikokortykosteroidami może być rozważone krótkoterminowo u wybranych pacjentów z ciężkim zaostrezeniem AZS. Nie powinny być stosowane długoterminowo z powodu działań niepożądanych. • Cyklosporyna nie jest zalecana u młodzieży z AZS <16 r.ż. Ze względu na potencjalne działania niepożądane leczenie cyklosporyną wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego. • Metotreksat, azatiopryna i mykofenalan mofenyli nie są obecnie zatwierdzone do stosowania w AZS we Włoszech. • Dupilumab został zatwierdzony do stosowania u młodzieży z umiarkowanym i ciężkim AZS kwalifikującymi się do leczenia systemowego. Opierając się na doświadczeniach w populacji osób dorosłych i rozważając udokumentowane skuteczność i bezpieczeństwo, dupilumab może być obecnie rozważany jako lek systemowy pierwszego wyboru. <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>
<i>Wytyczne międzynarodowe</i>	
ISAD/OPENED 2021 (Świat)	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach leczenia miejscowego stosowane są emolienty, mGKS, mIK. • Fototerapia może być rozważona u pacjentów w wieku >12 lat. • <u>Leczenie systemowe</u> wskazane jest u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS oraz w przypadku postaci choroby odpornej na leczenie, w połączeniu z leczeniem miejscowym. W ramach leczenia systemowego stosowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ cyklosporyna - może być stosowana w redukcji świądu od 2. r.ż., w odpowiedniej dawce przez 6-12 miesięcy; długoterminowe jej stosowanie nie jest wskazane z uwagi na ryzyko nefrotoksyczności; ○ dupilumab - leczenie znacznie zmniejsza świąd, brak jest danych dotyczących leczenia bólu; leczenie jest dobrze tolerowane, jednak częstym powikłaniem jest niezakaźne zapalenie spojówek; ○ kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym nie powinny być stosowane u dzieci i dorosłych, powinny być zarezerwowane dla ciężkich przypadków AZS w szczególnej sytuacji klinicznej (np. brak innych opcji terapeutycznych). ○ metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofenyli stanowią drugą linię leczenia AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; niewiele jest badań dotyczących wpływu metotreksatu na świąd AZS (i brak badań w zakresie bólu); wykazano korzystny wpływ mykofenolanu mofenyli na łagodzenie świądu, brak danych dla azatiopryny; ○ leki antyhistaminowe - nie są zalecane u dzieci. <p>W momencie opracowywania wytycznych dane z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu u młodzieży nie były dostępne.</p>

AZS, atopowe zapalenie skóry; DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), 30-punktowa skala oceniająca jakość życia pacjentów z różnymi chorobami dermatologicznymi oraz wpływ leczenia na jej poprawę; EASI, (ang. *Eczema Area and Severity Index*), skala oceny nasilenia i powierzchni zmian AZS, w zakresie 0-72 (im większy wynik, tym większe nasilenie objawów); GKS, glikokortykosteroidy; mGKS, miejscowe glikokortykosteroidy; mIK, miejscowe inhibitory kalcyneuryny; NB-UVB, wąskozakresowe promieniowanie UVB ; PUVA,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

psoralen z UVA; SCORAD (ang. *Scoring Atopic Dermatis*), skala oceniająca nasilenie atopowego zapalenia skóry UVA1, promieniowanie UVA1

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED], który docelowo połączony zostanie z obecnie istniejącym B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Kryteria kwalifikowania do programu lekowego dla chorych z atopowym zapaleniem skóry

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3 Interwencja - tralokinumab (Adtralza®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu tralokinumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry do obrotu została wydana 17.06.2021 roku. Adtralza® (tralokinumab) został zarejestrowany przez EMA do stosowania w leczeniu młodzieży (w wieku 12-17 lat) z umiarkowanym i ciężkim AZS 14.10.2022 r.

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

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tralokinumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 7 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu atopowego zapalenia skóry [REDAKTOWANE]

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Adtralza®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml) GTIN: 03400930230268
Kod ATC i nazwa grupy	D11AH07 - produkty przeznaczone do stosowania w leczeniu zapalenia skóry z wyjątkiem kortykosteroidów
Substancja czynna	Tralokinumab
Wnioskowane wskazanie	Atopowe zapalenie skóry [REDAKTOWANE] u pacjentów w wieku 12-17 lat, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Dawkowanie	Zalecana dawka tralokinumabu dla nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego.
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania	Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należąca do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej oddziaływanie z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej oddziaływania z kompleksem receptorowym IL-13Rα1/IL-4Rα. IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 8 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 17.06.2021 FDA: 28.12.2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.
Status leku sierociego	Brak

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	LEO Pharma A/S

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano w badaniu z udziałem 289 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (ECZTRA 6). Profil bezpieczeństwa tralokinumabu u tych pacjentów obserwowany w okresie leczenia początkowego przez 16 tyg. i okresie leczenia długoterminowego 52 tyg. był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniach z udziałem dorosłych. Nie określono do tychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tralokinumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (dane nie są dostępne).

Opis wybranych działań niepożądanych u młodzieży

W badaniu z udziałem młodzieży zapalenie spojówek wystąpiło u 1,0% pacjentów z AZS leczonych tralokinumabem i u żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali placebo, w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego. AZS występowało z podobną częstością u nastoletnich pacjentów, którzy otrzymali tralokinumab (2,1%), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (2,1%), w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u osób dorosłych

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

W Tab. 9 przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najcięższych. Częstości występowania podano w oparciu o trwający do 16 tygodni okres leczenia początkowego w puli 5 badań prowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Tab. 9. Wykaz działań niepożądanych (ChPL Adtralza®).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych

	Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia oka	Często Niezbędnie często	Alergiczne zapalenie spojówek Zapalenie rogówki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.1.4 Kompetencje personelu

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. preparat leczniczy Adtralza® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2022).

3.2.1 Warunki refundacji tralokinumabu

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

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

Tab. 10. Wnioskowany sposób finansowania.

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

Proponowany instrument podziału ryzyka	■
--	---

Tab. 11. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest ■ wględem wskazania rejestracyjnego leku Adtralza®. Populację docelową stanowią pacjenci w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry ■
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tralokinumabu

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

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

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

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

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

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

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych terapii stosowanych w leczeniu AZS u młodzieży przedstawiono w Tab. 12.

W leczeniu AZS u dzieci i młodzieży AOTMiT oceniała 2-krotnie dupilumab (Dupixent®), 2-krotnie *natrii cromoglicas* (Nalcrom®) oraz jednokrotnie furoinian mometazonu (Momecutan®). Pozytywne stanowiska RP i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały dupilumab (w ramach programu lekowego u dzieci w wieku 6-11 i 12-17 lat), upadacytynib (w ramach programu lekowego u młodzieży w wieku 12-17 lat) i furoinian mometazonu (w ramach refundacji aptecznej w populacji powyżej 6 r.ż.). *Natrii cromoglicas* nie uzyskał pozytywnej opinii RP i Prezesa Agencji dotyczącej finansowania w ramach refundacji aptecznej i jego importu docelowego.

Tab. 12 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży.*

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<i>Dupixant® (dupilumab)</i>		
<p>Stanowisko RP nr 54/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435, Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0 i wydawanie ich bezpłatnie. <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wyniki badań naukowych wskazują, że oceniana technologia lekowa wykazuje skuteczność kliniczną w omawianym wskazaniu, akceptowalny profil bezpieczeństwa, a analiza ekonomiczna wskazuje na możliwą efektywność kosztową. Dodatkowo należy podkreślić brak refundowanej technologii w ciężkiej postaci AZS, zgodność z rekomendacjami klinicznymi, pozytywne oceny refundacyjne w innych krajach, a także możliwe korzystne działanie na choroby towarzyszące (np. astmę). Niepewność dotycząca analizy efektywności kosztowej i <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że w przypadku pozytywnej opinii refundacyjnej lek, zgodnie z poprzednią pozytywną opinią Rady, powinien być dostępny we wszystkich grupach wiekowych od 11 do 18 roku życia. Przy określaniu ceny leku w mechanizmie RSS należy uwzględnić także praktykę kliniczną, w której skutecznym lekiem w tej grupie wiekowej jest np. cyklosporyna, a także aktualną cenę hurtową brutto innych populacjach. Rada zwraca również uwagę na inne istotne obciążenia finansowe związane z leczeniem atopowego zapalenia skóry, w tym z kosztami środków pielęgnacyjnych/emolientów/immunosupresantów, w dużo większej grupie chorych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” u dzieci w wieku od 6 do 11 lat pod warunkiem <i>[fragment zaczerpiony]</i> i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD PEDS oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W analizowanej populacji, tj. dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, leczenie dupilumabem wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania. Odnotowano korzyści w odniesieniu do zwiększenia odsetka pacjentów z przynajmniej 75% poprawą nasilenia choroby w skali oceny objawów EASI (Eczema Area and Severity Index) oraz zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą ogólnego nasilenia atopowego zapalenia skóry wg skali IGA (Investigator Global Assessment).</p>
Stanowisko RP nr 99/2021 z	<p>Rekomendacja:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p>	<p>Rekomendacja:</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>dnia 4 sierpnia 2021 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 roku</p>	<p>• Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435,</p> <p>• Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741,</p> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa <i>[fragment zaczerpiony]</i> za niewystarczającą. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13, które mają zasadniczy wpływ na przebieg choroby.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie <i>[fragment zaczerpiony]</i> postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10 L20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z niniejszą rekomendacją.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod ww. warunkiem. Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na badaniu z randomizacją LIBERTY AD ADOL oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu względem placebo. W najbardziej zbliżonej do analizowanej populacji, tj. młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, leczenie dupilumabem wykazuje <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p>
Rinvoq® (upadacytynib)		
<p>Stanowisko RP nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2022 z dnia 12 kwietnia 2022 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.</p> <p>Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto produktu i <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Do głównych argumentów decyzji należały: 1) wyższa skuteczność terapii upadacytynibem i akceptowalne bezpieczeństwo względem BSC i DUPI wykazane w badaniach Ad Up i Heads Up; 2) brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu z innymi terapiami systemowymi finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 3) <i>[fragment zaczerpiony]</i> we wnioskowanym wskazaniu przy proponowanych warunkach finansowych; 4) brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych w większych grupach pacjentów,</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w programie lekowym B.124. Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L.20)”, pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim upadacytynibu (UPA) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu z placebo i BSC w populacji dorosłych z AZS o nasileniu umiarkowanym, a także młodzieży (12-17 r.ż.) z AZS o nasileniu</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	bardzo wysoki koszt kuracji jednostkowej stosowanej przewlekłe, <i>[fragment zaczerpnięty]</i> nie zabezpiecza wydatków płatnika publicznego i nie uzależnia przychodu wnioskodawcy od osiąganych efektów klinicznych.	umiarkowanym do ciężkiego oraz upadacystynibu (UPA) w porównaniu z dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z AZS o nasileniu ciężkim. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że upadacystynib jest skuteczniejszy w porównaniu z komparatorami w analizowanych populacjach w relatywnie krótkiej obserwacji. Należy również pamiętać, że są to trwające badania, a więc aktualnie końcowe wyniki nie są znane. <i>[fragment zaczerpnięty]</i> . Mając na uwadze powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, dostosowania zapisów istniejącego programu lekowego, <i>[fragment zaczerpnięty]</i> .
Nalcrom® (natrii cromoglicas)		
<p>Stanowisko RP nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko przyjęte w 2014 r., że refundowanie kromoglikanu sodowego w alergiach pokarmowych oraz w atopowym zapaleniu skóry nie jest wskazane, ze względu na brak wysokiej jakości badań klinicznych i niejednoznaczne wyniki lub brak badań niższej jakości potwierdzających skuteczność leku w tych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań świadczących o skuteczności kromoglikanu sodowego w zapaleniu jelit.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (natrii cromoglicas), we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.</p>
<p>Stanowisko RP nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Produkt leczniczy Nalcrom, we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna, 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</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając 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. W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	alergii pokarmowej. Również zdaniem ekspertów brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia tym lekiem atopowego zapalenia skóry.	tym wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikianu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.
<i>Momecutan® (furoinian mometazonu)</i>		
<p>Stanowisko RP nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan (furoinian mometazonu) we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej silne działania”, z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</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. Lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczyca i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan. Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które wynikają m.in. z niskiej jakości włączonych badań oraz braku badań dla populacji z kontaktowym zapaleniem skóry, dzieci z łuszczycą oraz dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej.</p>

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

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

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

Produkt leczniczy Adtralza® nie został oceniony przez zagraniczne agencje refundacyjne celem oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leczenia młodzieży (12-17 lat) z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. Adtralza® (tralokinumab) został zarejestrowany przez EMA do stosowania w leczeniu młodzieży (w wieku 12-17 lat) z umiarkowanym i ciężkim AZS 14.10.2022 r. Ostatnia aktualizacja ChPL dla produktu leczniczego Adtralza® została opublikowana 25.11.2022 r. Wyniki badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo Adtralza® (tralokinumab) u młodzieży z umiarkowanym i ciężkim AZS (ECZTRA 6) nie zostały dotąd opublikowane. Niedawna rejestracja produktu leczniczego u młodzieży oraz brak opublikowanych wyników badania klinicznego dotyczącego tej populacji może wyjaśniać brak rekomendacji zagranicznych agencji HTA w tej grupie pacjentów.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu atopowego zapalenia skóry u młodzieży w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”:
 - dupilumab (pacjenci w wieku ≥ 6 lat);
 - upadacytynib (pacjenci w wieku ≥ 12 lat),
- kortykosteroidy do stosowania na skórę i do stosowania ogólnego (deksametazon (tabl.), hydrokortyzon (tabl.), klobetazol (roztwór na skórę), metyloprednizol (tabl.), mometazon (roztwór na skórę), prednizolon (tabl.), prednizon (tabl.), triamcynolon (tabl.)) refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry (poziom odpłatności: 50%, 30% lub ryczałt),
- leki przeciwhistaminowe (poziom odpłatności: 30%):
 - cetyryzyna, lewocytyryzyna refundowane w następujących wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa- u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia,

- loratadyna refundowana w następujących wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów powyżej 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia,
- **cyklosporyna** (inhibitor kalcyneuryny), refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności: ryczałt), u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne, w tym preparaty takie jak: Cyclaird, Equoral i Sandimmun Neoral.

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

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

W programie lekowym B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” jest również finansowany ze środków publicznych baricytynib, jednak u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej - dlatego nie odnosi się on do wnioskowanej populacji (młodzieży w wieku 12-17 lat).

Podsumowując, żaden z leków refundowanych w atopowym zapaleniu skóry nie jest refundowany wyłącznie w tym wskazaniu. Dotyczy to również dupilumabu i upadacytynibu. Dupilumab jest refundowany, poza PL B.124, również w ramach PL B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”. Upadacytynib jest również refundowany w ramach PL B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, B.35 „Leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) i B.36 „Leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia kręgosłupa (ZSSK) (ICD-10 M 45)”.

4 Komparator

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

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

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne tralokinumabu (Adtralza®) jest [REDACTED] w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego i obejmuje młodzież (pacjentów w wieku 12-17 lat) z AZS [REDACTED]

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

Zgodnie z wytycznymi cyklosporyna, powinna być rozważana u dzieci tylko w ciężkich przypadkach AZS przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem ze względu na ograniczone dane naukowe. Metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna są zalecane w ciężkich postaciach AZS, jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. U dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w AZS (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020). W związku z ograniczeniami dotyczącymi stosowania leków immunosupresyjnych nie zostały one wybrane jako komparator. [REDACTED]

Według wytycznych klinicznych, u młodzieży z ciężką postacią AZS (SCORAD >50 punktów) lub umiarkowaną (SCORAD 25-50 punktów, EASI \geq 16 punktów), która nie odnosi poprawy po wcześniejszym leczeniu miejscowym (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020) dupilumab jest zalecany u dzieci od 12. r.ż. Leczenie dupilumabem jest dostępne dla dzieci \geq 6 r.ż. w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”. Jeżeli dziecko nie odniesie poprawy po 16 tyg. stosowanie dupilumabu (przynajmniej 50-proc. redukcja wskaźnika EASI), leczenie powinno być przerwane (PTD/PTA/PTP

/PTMR 2019/2020). Alternatywną u młodzieży w grupie wiekowej 12-17 lat dla leczenia dupilumabem jest upadacytynib.

Wybór komparatora [REDAKTOWANO] omówiono osobno w podrozdziałach 4.1.1 i 4.1.2.

4.1.1 [REDAKTOWANO]

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A (CyA) rekomendowana jest w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u młodzieży zgodnie z wytycznym EDF (EDF 2022). PTD/PTA/PTP/PTMR zaleca jej rozważenie tylko w ciężkich przypadkach przez lekarzy z odpowiednim doświadczeniem (PTD/PTA/PTP/PTMR 2019/2020). [REDAKTOWANO]

Leki immunosupresyjne stosowane w przypadku niepowodzenia leczenia cyklosporyną A

Leki immunosupresyjne takie jak: metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofenyli są zalecane u młodzieży w ciężkich postaciach AZS jeżeli cyklosporyna jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania. Wszystkie wymienione leki stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*). Żaden z leków nie został zarejestrowany w AZS, a dowody kliniczne na skuteczność terapii z ich zastosowaniem są ograniczone i cechują się niską jakością. Metotreksat i azatiopryna zalecane są w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. W przypadku metotreksatu leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, jednak należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Ponadto, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofenyli wykazują działanie teratogenne, a ich długoterminowe stosowanie jest niewskazane. Specyfika wymienionych preparatów sprawia, że są one rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu (2,94%, 0,62% i 0,44% udziału w populacji pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w 2020 roku odpowiednio dla metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofenyli; AWA Rinvoq®). [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] W związku z powyższym metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofenyli nie mogą stanowić komparatorów dla wnioskowanego tralokinumabu.

Dupilumab i upadacytynib

Dupilumab i upadacytynib stanowią dwie opcje terapeutyczne finansowane w AZS w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” u młodzieży w wieku 12-17 lat, po niepowodzeniu immunosupresyjnej terapii ogólnej, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Tralokinumab stanowiłby także alternatywę dla dupilumabu i upadacytynibu w leczeniu [REDAKTOWANO] AZS w tej grupie wiekowej.

Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. W ramach leczenia biologicznego w większości odnalezionych wytycznych wymienia się dupilumab, w większości jako lek drugiego wyboru w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego AZS, po niepowodzeniu leczenia miejscowego (lub przy przeciwwskazaniu lub nietolerancji do jego stosowania) (AWMF 2021; PTD/PTA/PTP/PTMR 2019,2020; EAACI 2020; EDF 2022; ETFAD/EADV 2020; ISAD/OPENED 2021; SIDeMaST/ADOI/AAIITO/SIAA-IC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021) lub przynajmniej jednego leku immunosupresyjnego (NICE 2022). Tralokinumab, podobnie jak dupilumab, stanowi lek biologiczny - przeciwciało monoklonalne wiążące IL-13. Z racji tego, że tralokinumab i dupilumab należą do tej samej grupy leków tj. leki biologiczne oraz [REDACTED]

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

Upadacytynib należy do innej grupy leków niż tralokinumab i dupilumab. Upadacytynib nie jest lekiem biologicznym, a selektywnym inhibitorem kinazy Janus (JAK1), które należą do selektywnych leków immunosupresyjnych (EDF 2022, ChPL Rinvoq®). JAK to enzymy wewnątrzkomórkowe, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe AZS, tj. wypryskowe zmiany skórne i świąd (ChPL Rinvoq®). Ponadto, polskie towarzystwa naukowe nie sformułowały rekomendacji w odniesieniu do stosowania upadacytynibu w leczeniu AZS u młodzieży (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020). Ze względu na odmienną grupę leków w odniesieniu do tralokinumabu oraz brak rekomendacji w polskich wytycznych upadacytynib nie został wybrany jako komparator dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przyjęto, iż komparator dla tralokinumabu stanowić będzie dupilumab - lek z tej samej grupy leków tj. leków biologicznych. Potencjalna wymiana terapii wśród pacjentów z AZS będzie zatem odbywała się w ramach grupy leków biologicznych.

4.1.2 [REDACTED]

Najlepsze leczenie wspomagające

[REDACTED] jako technologię alternatywną dla tralokinumabu należy również przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym stosowanie emolientów (stanowiących element leczenia podstawowego), miejscowych kortykosteroidów, miejscowych inhibitorów kalcyneuryny tj. takrolimusu i pimekrolimusu (obecnie nie refundowane we wskazaniu AZS, jednak zalecane przez wytyczne kliniczne) i fototerapii. Podczas terapii tralokinumabem powinny być stosowane również emolienty jako element leczenia podstawowego. Tralokinumab może być stosowany łącznie z miejscowymi kortykosteroidami, jeśli to konieczne. Tralokinumab nie zastąpi leczenia miejscowego, ale zaspokoi potrzebę pacjentów, którzy nie odnoszą poprawy po zastosowaniu tego leczenia.

4.2 Charakterystyka komparatora - dupilumabu

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

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

Tab. 13. Opis dupilumabu na podstawie ChPL Dupixent® (ChPL Dupixent®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Dupixent®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg tralokinumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml) EAN: 05909991341435
Kod ATC i nazwa grupy	D11AH05 - inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów
Substancja czynna	Dupilumab
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u> <i>Dorośli i młodzież</i> Produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</i> Produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u> <i>Dorośli i młodzież</i> Produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</i> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis</i>)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p>
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez

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

4.2.1 Działania niepożądane

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 (ChPL Dupixent®).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W Tab. 14 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Lista działań niepożądanych (ChPL Dupixent®).

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

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

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

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

¶ zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

4.2.2 Monitorowanie stosowanej technologii

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną Tab. 15 w oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5). Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy (ECZTRA-6) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 600 mg) z placebo, u pacjentów w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego stopniem nasilenia AZS, 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (LIBERTY AD ADOL) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu obejmujące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, w porównaniu do placebo.

Tab. 15 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

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

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii tralokinumabem (Adtralza®) w leczeniu młodzieży w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry [redacted]

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

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

Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Młodzież w wieku 12-17 lat z atopowym zapaleniem skóry [redacted]
Interwencja (I)	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator (C)	Dupilumab (Dupixent®) Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik IGA - odpowiedź wg kryterium EASI 75 - wskaźnik SCORAD - ocena świądu (skala NRS) - wskaźnik CDLQI - odpowiedź wg kryterium EASI 50 - odpowiedź wg kryterium EASI 90 - jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem.
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania wtórne

Spis rycin

Ryc. 1 Leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby według skali SCORAD AZS (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020). 23

Ryc. 2 Leczenie atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży w zależności stopnia nasilenia choroby (EDF 2022). **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria Hanfina i Rajki rozpoznania AZS (Hryniewicz-Gwóźdź 2018, Medycyna Praktyczna).	12
Tab. 2. Częstość występowania AZS u dzieci w Europie (Abhadi 2021).	17
Tab. 3. Częstość występowania AZS u dzieci w wieku 13-14 lat w Europie (Kowalska-Ołędzka 2019).	18
Tab. 4. Częstość występowania AZS zdiagnozowanego przez lekarzy w latach 2000 lub później (Bylund 2020).....	18
Tab. 5. Leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby według skali SCORAD AZS (PTD/PTA/PTP /PTMR 2019/2020).	23
Tab. 6. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu AZS wg wytycznych praktyki klinicznej.....	25
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu atopowego zapalenia skóry [REDACTED]	32
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	32
Tab. 9. Wykaz działań niepożądanych (ChPL Adtralza®).	33
Tab. 10. Wnioskowany sposób finansowania.	34
Tab. 11. Wnioskowane wskazanie.	35
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży.*	36
Tab. 13. Opis dupilumabu na podstawie ChPL Dupixent® (ChPL Dupixent®).	45
Tab. 14. Lista działań niepożądanych (ChPL Dupixent®).	46
Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	49
Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	51

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Abhadi 2021** Abhadi H, Tarmizi AI, Khalid KA et al. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. Life* 2021, 11, 936; <https://doi.org/10.3390/life11090936>.
- Abuabara 2018** Abuabara K, Magyari A, Margolis DJ, Langan M. The prevalence of atopic eczema across the lifespan: A UK populationbased cohort study. *Br J Dermatol* 2018;179:e58.
- Ascher 2006** Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
- AWA Rinvoq®** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2022/011/AWA/2022%2003%2029%20OT%20AWA%20Rinvoq%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- AWMF 2021** Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2021.
- Barbarot 2022** Barbarot S, Silverberg JI, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, Rossi AB, Brignoli L, Mnif T, Guillemin I, Fenton MC, Pellan M, Mahajan P, Delevry D, Bansal A, Eckert L. The Family Impact of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population: Results from an International Cross-sectional Study. *J Pediatr*. 2022 Jul;246:220-226.e5
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2016;103,479-85.
- Bylund 2020** Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M et al. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00160; doi: 10.2340/00015555-3510.
- ChPL Adtralza®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.11.2022]
- ChPL Dupixent®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.11.2022]
- ChPL Rinvoq®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.12.2022]
- Czarnecka-Operacz** Czarnecka-Operacz M. – „Obraz kliniczny AZS” <https://www.zsercemoatopii.pl/wiedza/obraz-kliniczny-azs/> [dostęp: 09.08.2022]
- Daniliszyn 2020** Daniliszyn J. Jak wygląda życie z atopowym zapaleniem skóry w Polsce? Wyniki raportu na temat sytuacji pacjentów z AZS. <https://www.termedia.pl/dermatologia/Jak-wyglada-zycie-z-atopowym-zapaleniem-skory-w-Polsce-r-nWyniki-raportu-na-temat-sytuacji-pacjentow-z-AZS,38555.html> [dostęp: 08.08.2022]
- EAACI 2020** Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):988-1009.
- EDF 2022** Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema. *European Dermatology Forum* 2022.
- EDF/EADV/EAACI /ET-FAD/EFA/ESDaP** 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. *J EADV* 2018;32,657-82. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et

/ESPD/GA2LEN/U EMS 2018	al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. <i>JEADV</i> 2018;32,850-78.
ETFAD/EADV 2020	Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. <i>JEADV</i> 2020;34,2717-44.
Fraizer 2020	Fraizer W, Bhardwaj M. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. <i>American Academy of Family Physicians</i> 2020;101(10):590-8.
Gałązka-Sobotka 2020	Gałązka-Sobotka M, Samselska D. Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce. https://zrozumieczas.pl/storage/app/media/Raport%20AZS.pdf [dostęp: 08.08.2021]
Hryniewicz-Gwóźdź 2018	Hryniewicz-Gwóźdź A. Atopowe zapalenie skóry - patogenezę, rozpoznanie, leczenie. https://pulsmedycyny.pl/atopowe-zapalenie-skory-patogeneza-rozpoznanie-leczenie-930846 [dostęp: 08.08.2022]
ISAD/OPENED 2021	Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M et al. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. <i>JEADV</i> 2021,35,787-96.
Jahnz-Różyk 2020	Jahnz-Różyk K, Samoliński B, Czarnecka-Operacz M et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. <i>Economica AD; JHPOR</i> 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
Jahnz-Różyk 2021	Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021.
Jaworek 2018	Jaworek AK, Wojas-Pelc A. Clinical phenotypes of atopic dermatitis. <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2018;105:273-84.
Kern 2021	Kern C, Wan J, LeWinn KZ, Ramirez FD, Lee Y, McCulloch CE, Langan SM, Abuabara K. Association of Atopic Dermatitis and Mental Health Outcomes Across Childhood: A Longitudinal Cohort Study. <i>JAMA Dermatol.</i> 2021 Oct 1;157(10):1200-1208.
Kim 2019	Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2019; 40:84-92; doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
Kosse 2018	Kosse RC, Bouvy ML, Daanen M, de Vries TW, Koster ES. Adolescents' Perspectives on Atopic Dermatitis Treatment-Experiences, Preferences, and Beliefs. <i>JAMA Dermatol.</i> 2018 Jul 1;154(7):824-827.
Kowalska-Olędzka 2019	Kowalska-Olędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. <i>Journal of Drug Assessment</i> 2019;8(1):126:8.
Leksykon ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10. http://leksykon.com.pl/icd.html#icd-L.html icd-L20.html [dostęp: 15.09.2022]
Medycyna Paryktyczna	Tabela. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry wg Hannifina i Rajki. https://www.mp.pl/pytania/pediatrics/table/025_1512 [dostęp: 08.08.2022]
Mroczek 2020	Mroczek A. Koszty leczenia AZS w Polsce. Jak wypadamy na tle Europy? https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/koszty-leczenia-azs-w-polsce-jak-wypadamy-na-tle-europy [dostęp: 08.08.2021]
NICE 2022	Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance, published: 3 August 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta814 [dostęp: 23.11.2022]
Nowicki 2019a	Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2019;106,354-71.

- Nowicki 2019b** Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2019, 106, 475-45.
- Nowicki 2020** Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2020, 107, 409-23.
- Obwieszczenie MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 15.09.2022]
- Opinia nr 33** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i swiądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/097/REK/RP_Momecutan_33_2016.pdf
- Opinia nr 34** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2022 z dnia 12 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/011/REK/RP%2034%202022%20Rinvoq%20czarna_REOPTR.pdf
- Opinia nr 56** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/029/REK/2022_06_06_BP_Rekomendacja_nr_56_2022_Dupixent_publikacja_BIP_REOPTR.pdf
- Opinia nr 63** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/130/REK/RP_63_2017_Nalcrom.pdf
- Opinia nr 99** Rekomendacja nr 99/2021 z dnia 4 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD 10 L20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/085/REK/2021_08_04_BP_Rekomendacja_nr_99_2021_Dupixent_publikacja_BIP_REOPTR.pdf
- Opinia nr 229** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 229/2014 z dnia 13 października 2014 roku w sprawie zasadności 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

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2013/197/REK/RP_229_2014_nalcrom.pdf
- Mrukowicz 2021** Mrukowicz J., Szajewska H., Pietrzyk JJ (red.). Podręcznik pediatrii oparty na zasadach EBM (wersja elektroniczna). Medycyna Praktyczna 2021, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.167.14.2>. (dostęp: 28.11.2022 r.).
- PTD/PTA/PTP/PTMR 2019/2020** Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019;106,354-71.
Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 475-45.
Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 409-23.
- 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.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SIDeMaST /ADOI/AIIITO/SIAAIC/SIAIP/SIDAPA/SIDerP 2021** Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al.; RADAR Group. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AIIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *Ital J Dermatol Venerol.* 2021 Apr;156(2):184-197.
- Silverberg 2021** Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Apr;126(4):417-428.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on ECAP study. *Post Dermatol Alergol* 2015; DOI: 10.5114/pdia.2014.40935.
- Świerczyńska-Krępa 2022** Świerczyńska-Krępa M, aktualizacja: Wiercińska M. Atopowe zapalenie skóry (AZS) u dorosłych: przyczyny, objawy i leczenie. *Medycyny Praktyczna.* <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/59313,atopowe-zapalenie-skory> [dostęp: 09.08.2022]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wollenberg 2018a** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J EADV* 2018;32,657-82.

- Wollenberg 2018b** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J EADV 2018;32,850-78.
- Zarządzenie
61/2022/DSOZ
Prezesa NFZ** <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-o-udzielanie-36015325> [dostęp: 09.08.2022]