



Narodowy Fundusz Zdrowia



NFZ o zdrowiu

B.124. Program lekowy leczenia chorych z atopowym zapaleniem skóry

Podsumowanie realizacji programu w latach 2022-2025

Warszawa, lipiec 2026

Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia

Departament Analiz, Monitorowania Jakości i Optymalizacji Świadczeń

Ponowne wykorzystanie treści przedstawionych informacji jest możliwe pod warunkiem podania źródła. Narodowy Fundusz Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za ponowne wykorzystanie przedstawionych treści zawartych w tej publikacji.

Słowo wstępne

płk prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek

Konsultant krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii

Kierownik Kliniki Dermatologicznej

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną skóry, która w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentów i ich rodzin. W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój możliwości terapeutycznych, a program lekowy B.124. umożliwił dostęp do nowoczesnych metod leczenia coraz większej liczbie chorych z ciężką postacią tej choroby.

Przedstawiony raport Narodowego Funduszu Zdrowia stanowi wartościowe opracowanie podsumowujące realizację programu lekowego w latach 2022–2025. Zaprezentowane analizy ukazują rozwój programu, wzrost liczby leczonych pacjentów oraz wykorzystanie dostępnych terapii w codziennej praktyce klinicznej. Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (real-world data) stanowią cenne uzupełnienie wyników badań klinicznych i dostarczają istotnych informacji o funkcjonowaniu programu w polskich warunkach.

Wyniki przedstawione w raporcie mogą stanowić źródło wiedzy dla lekarzy, decydentów oraz wszystkich osób zaangażowanych w organizację opieki nad pacjentami z atopowym zapaleniem skóry. Ich interpretacja, w połączeniu z doświadczeniem klinicznym oraz aktualną wiedzą medyczną, może wspierać dalsze doskonalenie opieki nad chorymi oraz rozwój programu lekowego.

Mam nadzieję, że niniejszy raport stanie się punktem wyjścia do kolejnych analiz wykorzystujących dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, które będą wspierać rozwój opieki nad pacjentami z atopowym zapaleniem skóry oraz dalszą optymalizację programu lekowego.

Spis treści

Podsumowanie	5
1 Wstęp	6
2 Cel analizy	8
3 Ogólna charakterystyka programu B.124.	9
4 Porównanie terapii w programie B.124.	12
4.1 Charakterystyka analizowanych danych	12
4.2 Analiza przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera	14
4.3 Analiza czasu utrzymania terapii w zależności od wyjściowego EASI	15
4.3.1 Wieloczynnikowa analiza z wykorzystaniem modelu Coxa	17
4.3.2 Analizy podgrup według wyjściowego EASI	18
4.4 Analiza grup terapeutycznych na podstawie przyczyny zakończenia terapii	21
5 Ograniczenia analizy oraz wnioski	23
Bibliografia	24

Podsumowanie

W raporcie przedstawiono analizę realizacji programu lekowego B.124. dotyczącego leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Opracowanie obejmuje dwie części. W pierwszej zaprezentowano ogólną charakterystykę programu w latach 2022–2025, w tym liczbę pacjentów i pacjentek uczestniczących w programie, liczbę świadczeń oraz wartość refundacji w podziale na poszczególne terapie. W drugiej części przeprowadzono porównanie czasu utrzymania terapii dla wybranych leków stosowanych w programie.

Uzyskano następujące wnioski:

- W latach 2022–2025 program B.124. rozwijał się dynamicznie. Liczba unikatowych pacjentów i pacjentek wzrosła z 340 w 2022 roku do 3140 w 2025 roku, a wartość refundacji podań leków zwiększyła się z 6,7 mln zł do 96,4 mln zł.
- W analizowanym okresie w programie uczestniczyło łącznie 3033 unikatowych pacjentów i pacjentek, a dominującą terapią pod względem liczby leczonych osób i wartości refundacji był *dupilumab*.
- Analiza porównawcza objęła 497 dorosłych pacjentów i pacjentek, którzy po raz pierwszy rozpoczęli leczenie w programie B.124. w 2024 roku. W trakcie obserwacji odnotowano 117 zdarzeń definiowanych jako zakończenie terapii danym lekiem.
- Stwierdzono istotne różnice w czasie utrzymania terapii pomiędzy analizowanymi lekami (test log-rank, $p < 0,0001$). Średnio najdłuższy czas kontynuacji leczenia obserwowano dla *dupilumabu*, natomiast najkrótszy dla *baricytynibu*.
- W wieloczynnikowej analizie z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, po uwzględnieniu wieku, płci oraz wyjściowej wartości wskaźnika EASI:
 - leczenie *dupilumabem* wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zakończenia terapii w porównaniu z *tralokinumabem* ($HR = 0,63$; $p = 0,045$),
 - *baricytynib* wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem zakończenia terapii w porównaniu z *tralokinumabem* ($HR = 3,27$; $p < 0,001$),
 - nie stwierdzono istotnych różnic dla *upadacytynibu* i *abrocycynibu* w porównaniu z *tralokinumabem*.
- Wyjściowa wartość wskaźnika EASI wykazywała trend wskazujący na krótszy czas utrzymania terapii u pacjentów i pacjentek z większym nasileniem choroby, jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,094$) po uwzględnieniu innych analizowanych czynników.
- Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii we wszystkich analizowanych grupach był brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie.
- Wyniki dotyczące *abrocycynibu* i *baricytynibu* należy interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczebność tych grup terapeutycznych.

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS, ICD-10: L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, często występująca rodzinnie, zajmująca skórę właściwą i naskórek, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze (około zgięciowe u dorosłych, twarz i powierzchnie wyprostne u dzieci). Przewlekły przebieg choroby oraz stale występujący świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, mają konsekwencje socjoekonomiczne, powodują zaburzenia snu, absencję w szkole i pracy oraz izolację społeczną (Nowicki et al., 2019).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, leczenie pierwszego rzutu obejmuje emolienty, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo oraz inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) stosowane miejscowo. Jeżeli terapia miejscowa jest nieskuteczna, włącza się leczenie systemowe i fototerapię.

Program lekowy „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” (B.124.) jest dedykowany pacjentom z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którzy nie osiągnęli wystarczającej poprawy przy stosowaniu standardowej terapii oraz spełniają szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.124. (stan na lipiec 2026) udostępnia się terapie:

- *dupilumabem* – pacjenci od 6. miesiąca życia,

- *upadacytynibem* – pacjenci od 12. roku życia,
- *baricytynibem* – pacjenci od 18. roku życia,
- *tralokinumabem* – pacjenci od 12. roku życia,
- *abrocycytynibem* – pacjenci od 12. roku życia,
- *lebrykizumabem* – pacjenci od 12. roku życia.

Dupilumab jest refundowany w ramach programu lekowego we wskazaniach: Leczenie pacjentów z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry od 18. roku życia (od 1 listopada 2021 r.); Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 6. roku życia (od 1 listopada 2022 r.); Leczenie pacjentów od 6. miesiąca życia z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (od 1 stycznia 2025 r.).

Upadacytynib jest refundowany we wskazaniu: Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 12. roku życia (od 1 listopada 2022 r.).

Baricytynib jest refundowany we wskazaniu: Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u pacjentów od 18. roku życia (od 1 listopada 2022 r.).

Abrocycytynib jest objęty refundacją we wskazaniu: Leczenie chorych od 18. roku życia z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (od 1 listopada 2023 r.). Od 1 października 2025 r. rozszerzono populację pacjentów z ciężką postacią AZS poprzez obniżenie progu wiekowego z 18. do 12. roku życia.

Tralokinumab jest objęty refundacją we wskazaniu: Leczenie chorych od 12. roku życia z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (od 1 listopada 2023 r.).

Lebrykizumab jest objęty refundacją we wskazaniu: Leczenie pacjentów od 12. roku życia z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (od 1 lipca 2025 r.).

Program lekowy B.124. funkcjonuje od 1 listopada 2021 r. i umożliwia leczenie pacjentów ze zdiagnozowaną ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, mierzoną wskaźnikiem EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) wynoszącym 20 lub więcej ($EASI \geq 20$), zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Opis programu lekowego obejmuje kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia, kryteria wyłączenia z programu, schemat dawkowania i sposób podawania leków, a także wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia. Do oceny skuteczności zastosowanej w ramach programu lekowego terapii oraz monitorowania leczenia stosuje się skalę EASI do oceny nasilenia objawów choroby oraz skalę do oceny jakości życia: DLQI u osób powyżej 18. roku życia, CDLQI u osób od 4. do 18. roku życia oraz

IDQOL u dzieci od 6. miesiąca życia do ukończenia 4. roku życia.

W ramach programu lekowego udostępnia się pacjentom leki biologiczne podawane podskórnie oraz podawane doustnie inhibitory kinaz janusowych (inhibitory JAK) – *upadacytinib*, *baricytinib*, *abrocycytynib*.

Leki biologiczne:

- *Dupilumab* – przeciwciało monoklonalne, anty-IL-4R α , anty-IL-4R α /IL-13R α ;
- *Tralokinumab* – przeciwciało monoklonalne, anty-IL-13;
- *Lebrykizumab* – przeciwciało monoklonalne, anty IL-13.

Podstawa prawna

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.

Cel analizy

Celem analizy było podsumowanie realizacji programu lekowego B.124. dotyczącego leczenia atopowego zapalenia skóry w latach 2022–2025. W szczególności oceniono liczbę pacjentów i pacjentek objętych programem oraz wartość refundacji leczenia w zależności od zastosowanej terapii. Dodatkowo przepro-

wadzono analizę porównawczą skuteczności terapii, wykorzystując czas kontynuacji leczenia jako pośredni wskaźnik efektywności i tolerancji poszczególnych leków. Wskaźnik ten należy jednak interpretować z uwzględnieniem jego wieloczynnikowego charakteru.

Ogólna charakterystyka programu B.124.

W niniejszej części przedstawiono ogólne informacje dotyczące realizacji programu lekowego B.124. w latach 2022–2025, obejmujące liczbę pacjentów i pacjentek uczestniczących w programie, liczbę udzielonych świadczeń oraz wartość refundacji w podziale na poszczególne terapie.

Stwierdzono niewielkie rozbieżności pomiędzy danymi sprawozdawanymi przez świadczeniodawców w komunikacie SWIAD a danymi przekazywanymi za pośrednictwem Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). W latach 2022–2025 rozbieżności dotyczyły łącznie 16 pacjentów i pacjentek.

Ponieważ komunikat SWIAD stanowi podstawę rozliczeń refundacyjnych z Narodowym Funduszem Zdrowia, w części ogólnej raportu wykorzystano wyłącznie dane pochodzące z tego źródła. W analizie uwzględniono informacje o świadczeniach sprawozdanych z kodem zakresu 03.0001.424.02 (*Leki w programie lekowym – leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry*).

W Tabeli 3.1 przedstawiono ogólne podsumowanie programu leczenia chorych z atopowym zapaleniem skóry w podziale na lata. Dane wskazują na systematyczny wzrost liczby pacjentów i pacjentek korzystających

z programu w kolejnych latach jego funkcjonowania.

Łączna liczba unikatowych pacjentów i pacjentek, którzy uczestniczyli w programie w latach 2022–2025, wyniosła 3033. Wartość ta jest niższa niż suma liczby pacjentów raportowanych w poszczególnych latach, ponieważ wiele osób kontynuowało leczenie w programie przez więcej niż jeden rok.

W kolejnych tabelach przedstawiono odpowiednio wartość refundacji (Tabela 3.2) oraz liczbę pacjentów i pacjentek (Tabela 3.3) w podziale na poszczególne leki i lata.

Interpretując te dane, należy uwzględnić, że poszczególne terapie były włączane do programu B.124. w różnych okresach, a kryteria kwalifikacji do leczenia różniły się zarówno w czasie, jak i pomiędzy lekami, w tym pod względem dopuszczalnego wieku pacjentów i pacjentek. Czynniki te w istotny sposób wpływają na liczebność poszczególnych grup terapeutycznych oraz na obserwowane wartości refundacji.

Na Wykresie 3.1 przedstawiono dodatkowo udział procentowy terapii poszczególnymi lekami¹ w całkowitej liczbie terapii w danym roku, co pozwala lepiej zobrazować zmiany w strukturze stosowanych terapii w czasie.

¹Na potrzeby analizy za terapię uznano udzielenie pacjentowi lub pacjentce co najmniej jednego świadczenia sprawozdanego z kodem zakresu 03.0001.424.02, w ramach określonej substancji czynnej. Oznacza to, że w przypadku zastosowania u tej samej osoby więcej niż jednej substancji czynnej w danym roku każda z nich została uwzględniona jako odrębna terapia.

Tabela 3.1: Podsumowanie programu B.124. W latach 2022–2025

Rok	Liczba unikatowych pacjentek i pacjentów	Liczba świadczeniodawców	Liczba sprawozdanych świadczeń z kodem zakresu 03.0001.424.02	Wartość refundacji
2022	340	38	2 397	6 692 650 zł
2023	1 150	47	9 740	30 820 970 zł
2024	2 010	51	16 040	60 673 089 zł
2025	3 140	58	23 638	96 446 411 zł

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Tabela 3.2: Wartość refundacji według substancji w programie B.124.

Rok	Dupilumab	Lebrikizumab	Tralokinumab	Abrocycynib	Baricycynib	Upadacycynib
2022	6 633 450 zł	-	-	-	5 300 zł	53 900 zł
2023	26 805 701 zł	-	9 417 zł	6 942 zł	489 690 zł	3 509 220 zł
2024	46 243 482 zł	-	4 295 767 zł	833 551 zł	967 238 zł	8 333 052 zł
2025	66 576 061 zł	2 058 328 zł	12 926 581 zł	1 542 878 zł	911 210 zł	12 431 354 zł

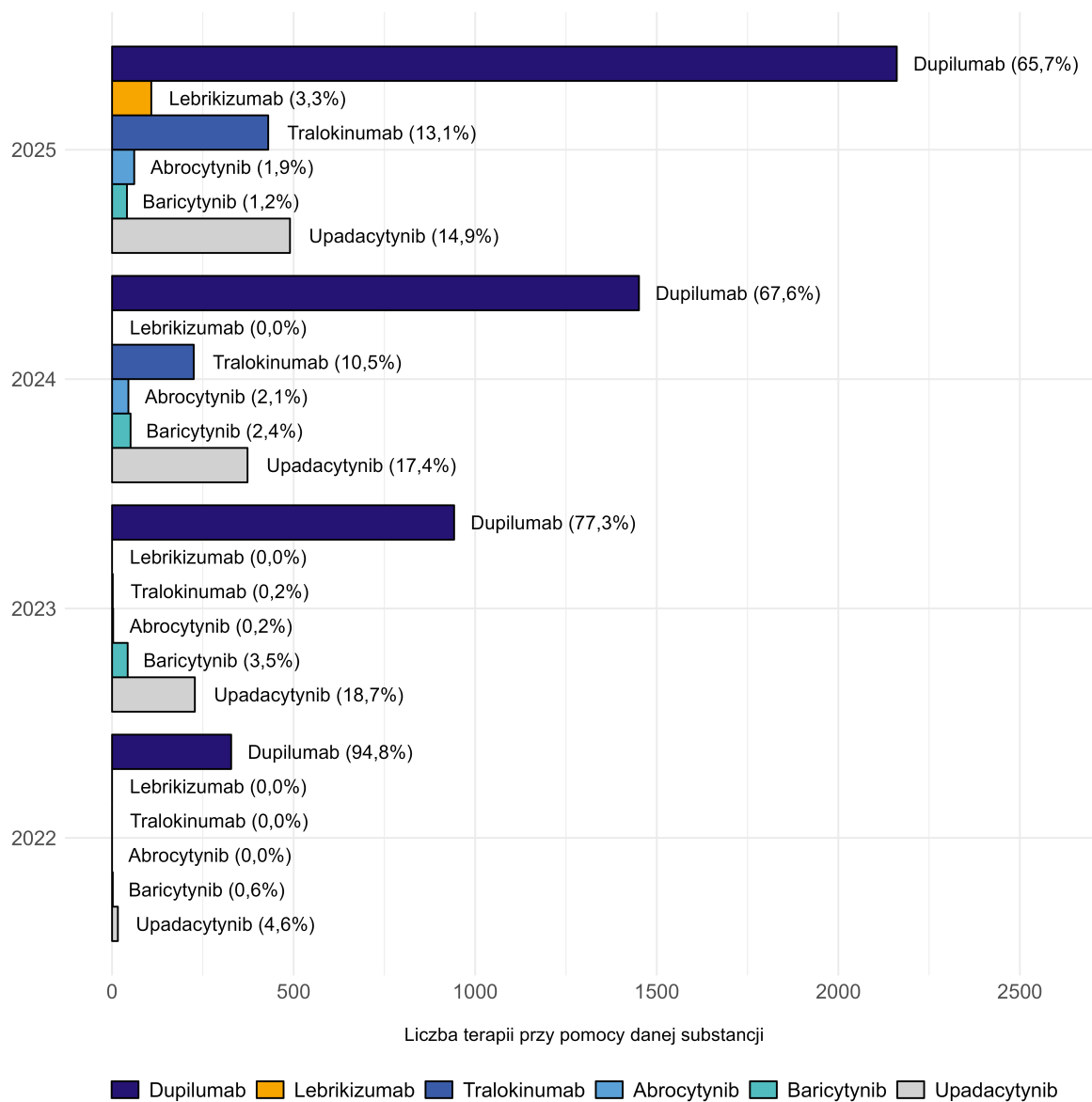
Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Tabela 3.3: Liczba pacjentek i pacjentów według substancji w programie B.124.

Rok	Dupilumab	Lebrikizumab	Tralokinumab	Abrocycynib	Baricycynib	Upadacycynib
2022	328	-	-	-	<5	16
2023	942	-	<5	<5	43	228
2024	1 451	-	225	45	51	373
2025	2 161	108	430	61	41	490

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Wykres 3.1: Liczba pacjentek i pacjentów według substancji w programie B.124. w latach 2022-2025, z uwzględnieniem procentowego udziału terapii danym lekiem w całkowitej liczbie terapii w roku



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Porównanie terapii stosowanych w programie B.124.

Bezpośrednie porównanie terapii stosowanych w programie lekowym B.124. wymaga uwzględnienia faktu, że poszczególne substancje były włączane do programu w różnych okresach, a kryteria kwalifikacji pacjentów i pacjentek ulegały zmianom w czasie. Aby zapewnić możliwie obiektywne i porównywalne warunki analizy, konieczne jest określenie zarówno okresu obserwacji, jak i kryteriów włączenia pacjentów i pacjentek do kohorty porównawczej.

Lebrikizumab został objęty refundacją w programie B.124. od 1 lipca 2025 r. Z uwagi na krótki dostępny okres obserwacji nie został uwzględniony w analizie porównawczej.

Do analizy włączono pięć terapii stosowanych w programie:

- leki biologiczne: *dupilumab* i *tralokinumab*,
- inhibitory JAK: *abrocycynib*, *baricycynib* oraz *upadacycynib*.

Analizą objęto pacjentki i pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali włączeni do programu B.124. w okresie od 1 stycznia do 31 grud-

nia 2024 r., tj. osoby, które nigdy wcześniej nie brały udziału w programie B.124. Obserwację prowadzono do końca lutego 2026 r.

Do kohorty włączono wyłącznie osoby w wieku co najmniej 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia. Kryterium to przyjęto w celu zapewnienia porównywalności grup terapeutycznych, gdyż nie wszystkie substancje były w ramach programu dostępne dla dzieci. Przykładowo, *baricycynib* jest refundowany wyłącznie u pacjentów dorosłych, a refundacja *abrocycynibu* dla pacjentów poniżej 18. roku życia została wprowadzona dopiero od 1 października 2025 r. Ograniczenie analizy do populacji dorosłych pozwoliło uniknąć systematycznych różnic wynikających z odmiennych wskazań refundacyjnych.

Ponieważ System Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) zawiera dodatkowe informacje kliniczne, takie jak wskaźniki ciężkości choroby oraz przyczyny zakończenia terapii, analizę porównawczą oparto na danych SMPT.

4.1 Charakterystyka analizowanych danych

Całkowita liczebność kohorty spełniającej kryteria włączenia wyniosła 524 pacjentów i pacjentek. Leki biologiczne (*dupilumab* i *tralokinumab*) były stosowane u 76,5% badanej po-

pulacji, natomiast inhibitory JAK (*abrocycynib*, *baricycynib* i *upadacycynib*) u 23,5%.

Z analizy wykluczono 24 osoby, które zakończyły terapię z przyczyn niezwiązanych

bezpośrednio ze skutecznością lub bezpieczeństwem leczenia, tj. z powodu rezygnacji pacjenta, zgonu, ciąży lub karmienia piersią, wyjazdu za granicę oraz braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Dodatkowo wykluczono 3 osoby z czasowo zawieszoną terapią z powodu ciąży lub karmienia piersią.

Ostateczna analizowana kohorta obejmowała 497 pacjentów i pacjentek, co szczegółowo przedstawia Tabela 4.1. Liczebności poszczególnych grup terapeutycznych były nierówne — od 18 osób leczonych *baricytynibem* do 250 osób leczonych *dupilumabem*. Nierówne liczebności mogły wpływać na precyzję oszacowań, szczególnie w najmniej licznych grupach; jednak całkowita liczba pacjentów i pacjentek oraz zdarzeń była wystarczająca do przeprowadzenia analiz porównawczych.

Przed przystąpieniem do analizy porównawczej oceniono, czy podstawowe cechy demograficzne pacjentów i pacjentek, takie jak wiek i płeć, różniły się pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w rozkładzie wieku pomiędzy analizowanymi grupami (test Kruskala-Wallisa: $\chi^2 = 6,16$; $df = 4$; $p = 0,187$). Oznacza to, że pacjentki i pacjenci leczeni poszczególnymi lekami byli porównywalni pod względem wieku. Mediany oraz rozstępy międzykwartylowe (IQR) wieku w poszczególnych grupach terapeutycznych przedstawiono w Tabeli 4.2). Nie stwierdzono również istotnych różnic w rozkładzie płci pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (test chi-kwadrat: $\chi^2 = 1,93$; $df = 4$; $p = 0,749$).

Tabela 4.1: Liczebności poszczególnych grup terapeutycznych wraz z odsetkiem kobiet w danej grupie

Nazwa leku	Liczba pacjentek i pacjentów stosujących dany lek w swojej pierwszej terapii w ramach programu lekowego B.124. rozpoczętej w 2024 roku	Odsetek kobiet w danej grupie terapeutycznej
Dupilumab	250	47%
Tralokinumab	130	47%
Abrocycynib	28	43%
Baricytynib	18	61%
Upadacytynib	71	51%

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Tabela 4.2: Mediany oraz rozstępy międzykwartylowe (IQR) wieku w poszczególnych grupach terapeutycznych

Nazwa leku	Mediana wieku	IQR wieku
Dupilumab	43,5	30,75-59,25
Tralokinumab	39,0	29,00-51,00
Abrocycynib	37,0	24,00-45,00
Baricytynib	29,5	25,25-32,75
Upadacytynib	35,0	25,75-47,25

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

4.2 Analiza przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera

Jako główne narzędzie analizy porównawczej zastosowano estymator Kaplana-Meiera (Kaplan i Meier, 1958), (Kleinbaum i Klein, 2011), oceniając czas pozostawania pacjentów i pacjentek na danej terapii, wyrażony w dniach. Wybrana metoda jest odpowiednia w sytuacji, gdy czas obserwacji różni się pomiędzy pacjentami i pacjentkami, a część osób pozostaje w leczeniu w momencie zakończenia okresu obserwacji (obserwacje ucięte).

Należy podkreślić, że czas pozostawania na terapii stanowi pośredni wskaźnik efektywności leczenia i zależy nie tylko od skuteczności terapii, ale również od jej bezpieczeństwa, decyzji klinicznych podejmowanych przez lekarzy oraz czynników organizacyjnych związanych z realizacją programu lekowego. W związku z tym interpretacja tego wskaźnika powinna uwzględniać jego wieloczynnikowy charakter.

Kluczowym elementem analizy było zdefiniowanie zdarzenia, czyli momentu zakończenia obserwacji dla danej terapii. Za zdarzenie uznano zakończenie leczenia określonym lekiem z przyczyn związanych bezpośrednio ze skutecznością, bezpieczeństwem lub decyzją kliniczną o zmianie terapii. Oznacza to, że również przejście na inny lek w ramach programu B.124. traktowano jako zakończenie terapii i rejestrowano jako zdarzenie.

Dodatkowo spośród pacjentów i pacjentek z aktywnym statusem programu zidentyfikowano osiem osób, u których termin kolejnego punktu kontrolnego był opóźniony o co najmniej 60 dni i nie został zarejestrowany do 28 lutego 2026. W tych przypadkach uznano, że terapia została zakończona, a za datę zdarzenia przyjęto datę ostatniego podania leku. Trzy osoby, u których opóźnienie terminu ko-

lejnego punktu kontrolnego było krótsze niż 60 dni, uznano za nadal pozostające w terapii, a ich dane uznano za prawostronnie ucięte.

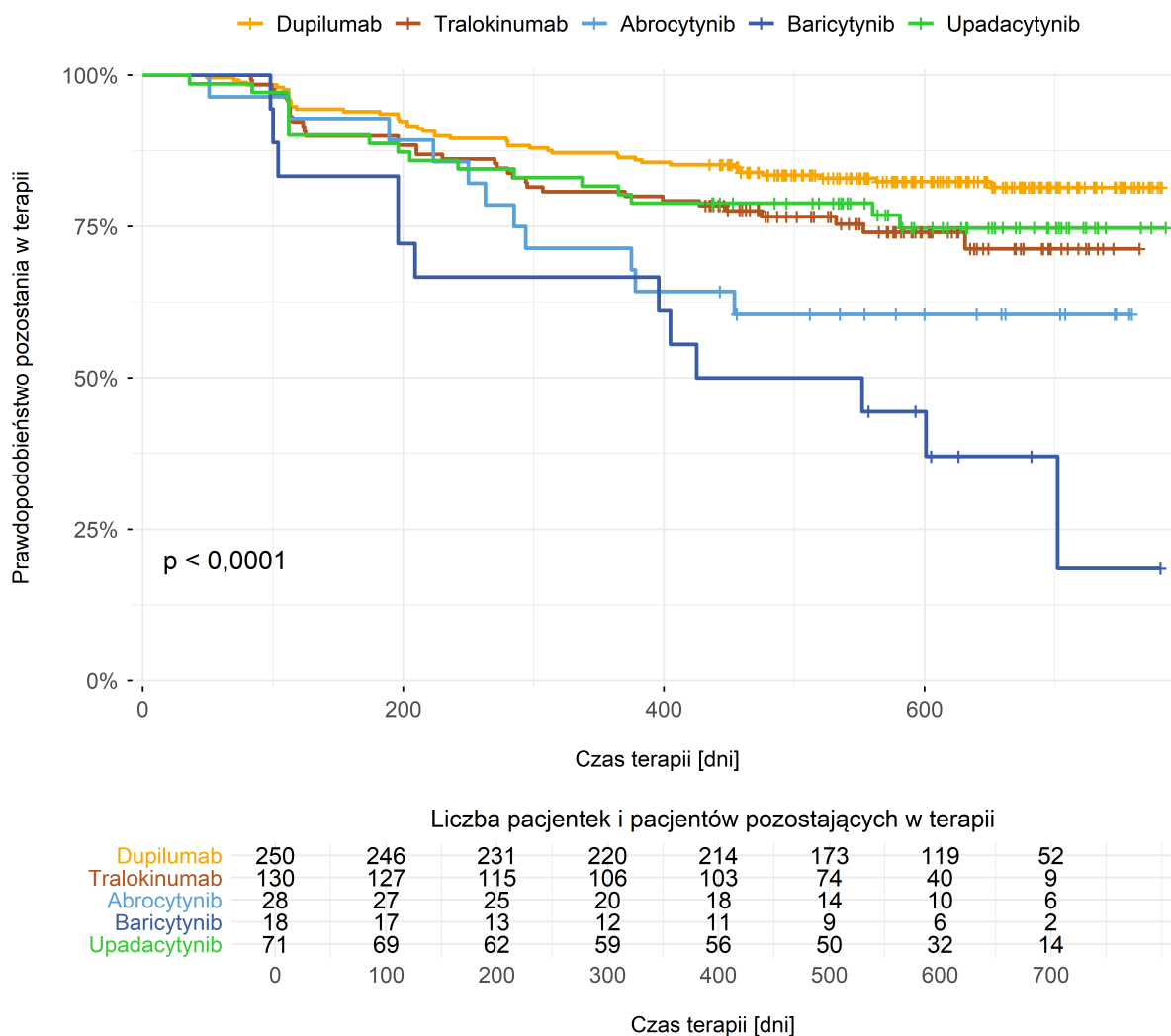
Tak zdefiniowany punkt końcowy odzwierciedla rzeczywisty czas utrzymania leczenia, który stanowi powszechnie stosowany wskaźnik łączący skuteczność, bezpieczeństwo oraz akceptację terapii. Ostatecznie do analizy włączono 497 pacjentów i pacjentek, u których odnotowano 117 zdarzeń.

Na Wykresie 4.1 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera ilustrujące czas utrzymania terapii dla wszystkich analizowanych leków stosowanych w programie B.124. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi (test log-rank, $p < 0,0001$), co wskazuje, że czas kontynuacji leczenia różnił się pomiędzy poszczególnymi terapiami.

Najdłuższy czas utrzymania terapii obserwowano w grupie pacjentów i pacjentek leczonych *dupilumabem*. Nieco mniej korzystne, lecz zbliżone wyniki uzyskano dla *tralokinumabu* oraz *upadacytinibu*. Krzywa dla *abrocycynibu* przebiegała niżej, co sugeruje krótszy czas utrzymania terapii, natomiast najkrótszy czas kontynuacji leczenia odnotowano w grupie leczonej *baricytynibem*.

Interpretując wyniki dla *abrocycynibu* i *baricytynibu*, należy zachować ostrożność ze względu na niewielką liczebność tych grup (odpowiednio 28 i 18 osób), co ogranicza precyzję oszacowań i zwiększa podatność wyników na wpływ pojedynczych obserwacji. Mimo to przedstawione krzywe dostarczają spójnego obrazu różnic pomiędzy analizowanymi terapiami i stanowią punkt wyjścia do dalszych analiz uwzględniających potencjalne czynniki zakłócające, takie jak wyjściowe nasilenie choroby, wiek oraz płeć.

Wykres 4.1: Czas utrzymania terapii w programie B.124. według zastosowanego leku



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

4.3 Analiza czasu utrzymania terapii w zależności od wyjściowego EASI

Wskaźnik EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) służy do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry i przyjmuje wartości od 0 do 72. Im wyższa wartość wskaźnika, tym większe nasilenie choroby. Wartości EASI ≥ 20 są interpretowane jako ciężka postać choroby zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu.

Wykresy pudełkowe przedstawiające rozkład wyjściowych wartości EASI w poszcze-

gólnych grupach terapeutycznych zaprezentowano na Wykresie 4.2. Dodatkowo w Tabeli 4.3 przedstawiono mediany oraz rozstępy międzykwartylowe (IQR) wartości EASI dla poszczególnych leków.

Stwierdzono statystycznie istotne różnice w rozkładzie wyjściowych wartości EASI pomiędzy grupami terapeutycznymi (test Kruskala-Wallisa: $\chi^2 = 10,51$; $df = 4$; $p = 0,033$).

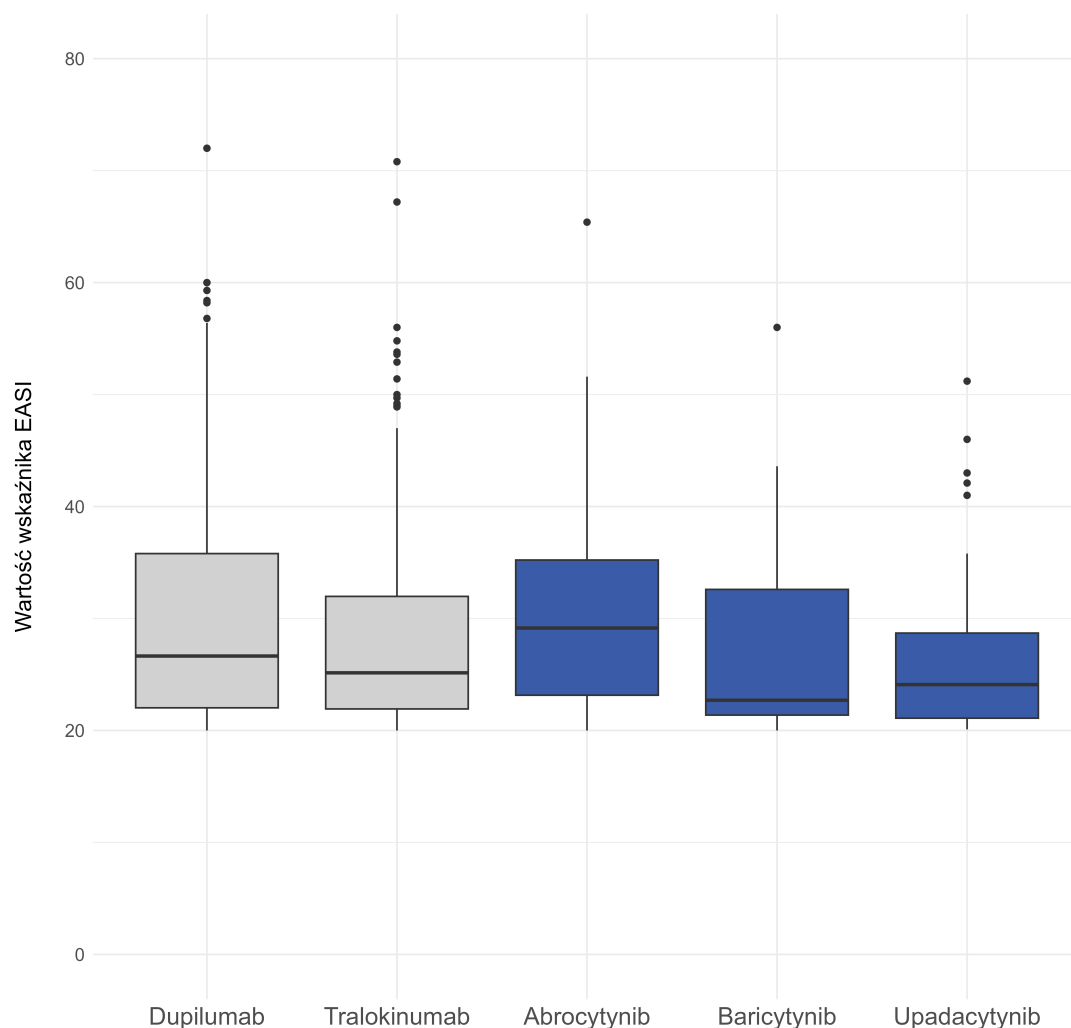
Oznacza to, że co najmniej jedna z analizowanych grup różniła się pod względem nasilenia choroby w momencie kwalifikacji do programu.

W analizie post hoc testem Dunna po korekcji dla wielokrotnych porównań metodą Holma nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi parami leków, choć porównanie pomiędzy *dupilumabem* a *upadacytinibem* osiągnęło wynik graniczny ($p = 0,052$). W alternatywnej analizie porównania parami z zastosowaniem testu Wilcoxa oraz korekcji metodą Holma różnica

ta osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p = 0,041$). Wyniki wskazują, że wyjściowe nasilenie choroby mogło różnić się pomiędzy grupami terapeutycznymi i dlatego zostało uwzględnione jako potencjalny czynnik zakłócający w dalszych analizach. W szczególności przeprowadzono:

- wieloczynnikową analizę z wykorzystaniem modelu Coxa, w której EASI uwzględniono jako zmienną ciągłą,
- analizy podgrup z podziałem na pacjentów z wyjściowym EASI poniżej oraz powyżej mediany całej kohorty.

Wykres 4.2: Wykresy pudełkowe wyjściowych wartości EASI według leku



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Tabela 4.3: Mediany oraz rozstępy międzykwartylowe (IQR) EASI w poszczególnych grupach terapeutycznych

Nazwa leku	Mediana EASI	IQR EASI
Dupilumab	26,65	22,025-35,800
Tralokinumab	25,15	21,925-31,975
Abrocycynib	29,15	23,150-35,225
Baricycynib	22,70	21,375-32,600
Upadacycynib	24,10	21,100-28,700
Wartości dla całej kohorty	26,00	22,000-33,800

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

4.3.1 Wieloczynnikowa analiza z wykorzystaniem modelu Coxa

Założenie proporcjonalności hazardów zostało zweryfikowane za pomocą testu reszt Schoenfelda. Nie stwierdzono istotnych odchyłeń od tego założenia ani dla poszczególnych zmiennych, ani w teście globalnym ($p = 0,54$).

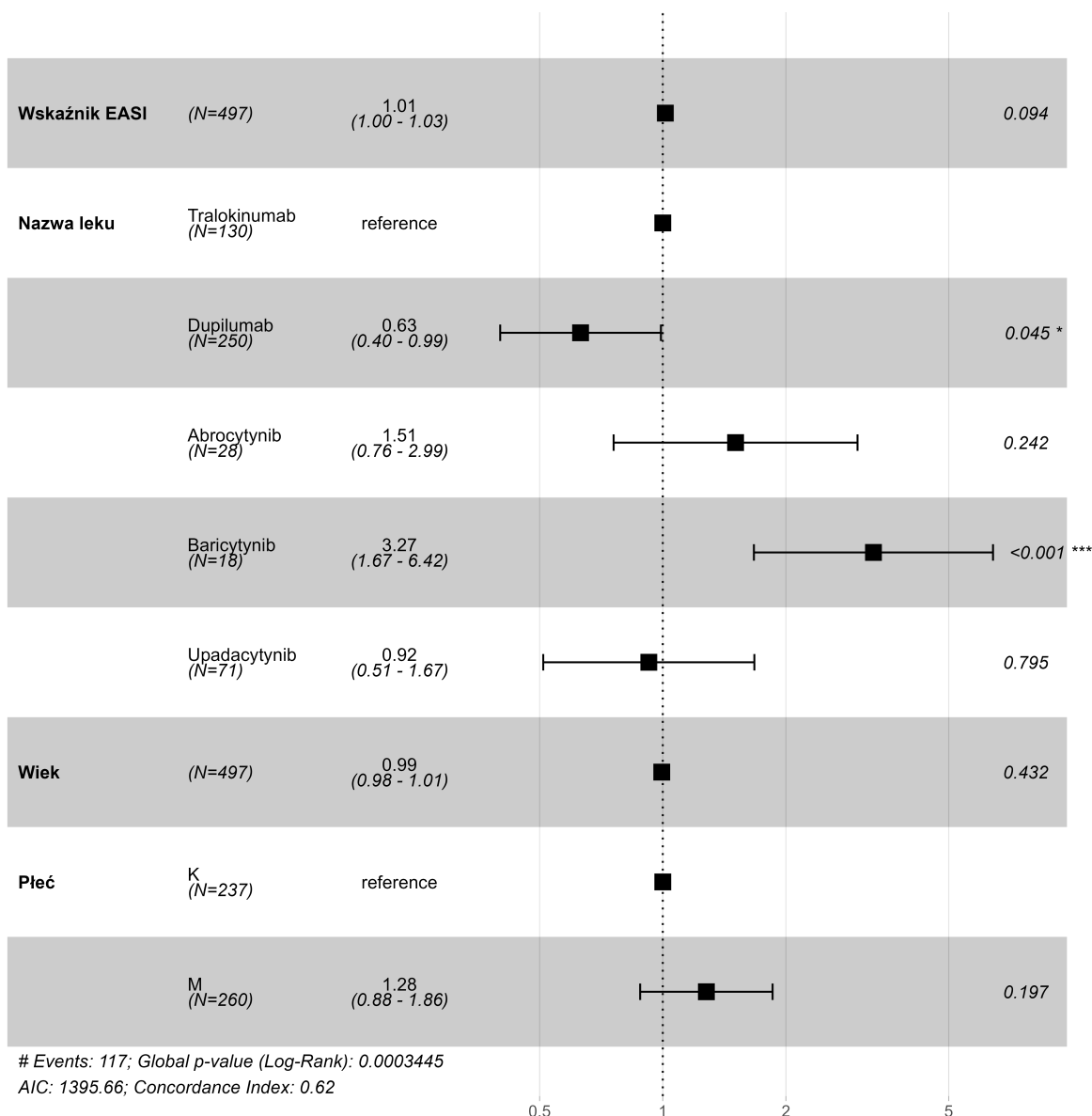
Wyniki wieloczynnikowej analizy z wykorzystaniem modelu Coxa przedstawiono na Wykresie 4.3. Wyższa wyjściowa wartość EASI wykazała zależność wskazującą na krótszy czas utrzymania terapii u pacjentów i pacjentek z większym nasileniem choroby (HR 1,01 na każdy punkt EASI; 95% CI 1,00–1,03; $p = 0,094$), jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W porównaniu z tralokinumabem lecze-

nie dupilumabem wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zakończenia terapii (HR 0,63; 95% CI 0,40–0,99; $p = 0,045$), co wskazuje na dłuższy czas utrzymania leczenia. Z kolei baricycynib był związany z istotnie wyższym ryzykiem zakończenia terapii (HR 3,27; 95% CI 1,67–6,42; $p < 0,001$).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tralokinumabem a upadacycynibem (HR 0,92; $p = 0,795$). Dla abrocycynibu obserwowano trend w kierunku krótszego czasu utrzymania terapii, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR 1,51; $p = 0,242$).

Zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami, wiek oraz płeć nie były istotnie związane z czasem utrzymania terapii.

Wykres 4.3: Współczynniki hazardów (HR) na podstawie wieloczynnikowej analizy z wykorzystaniem modelu Coxa

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

4.3.2 Analizy podgrup według wyjściowego EASI

Analizy podgrup przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera, dzieląc pacjentów i pacjentki na dwie grupy według mediany wyjściowej wartości wskaźnika EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) liczonej dla całej kohorty: poniżej mediany (<26) oraz równej lub wyższej od mediany (≥26).

Na Wykresie 4.4 przedstawiono wyniki dla

terapii biologicznych (*dupilumab* i *tralokinumab*), natomiast na Wykresie 4.5 dla inhibitorów JAK (*abrocycytynib*, *baricycycytynib* i *upadacycycytynib*).

W grupie terapii biologicznych stwierdzono istotne różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi przeżycia (test log-rank, $p = 0,037$). Najdłuższy czas utrzymania terapii obserwowano

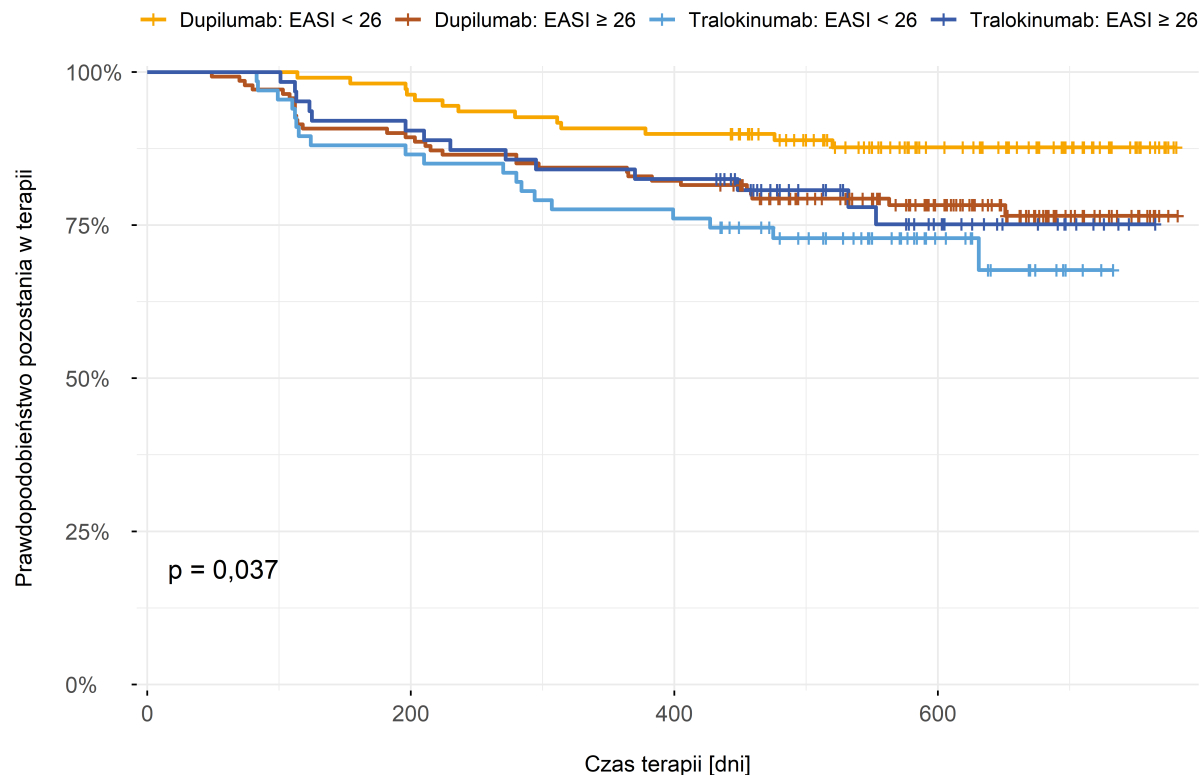
u pacjentów leczonych *dupilumabem* z wyjściowym EASI poniżej mediany. W pozostałych trzech podgrupach (*dupilumab* z EASI $\geq$ mediany oraz obie podgrupy *tralokinumabu*) przebieg krzywych był zbliżony, choć nieco krótszy czas utrzymania terapii obserwowano u pacjentów leczonych *tralokinumabem* z wyjściowym EASI poniżej mediany.

W przypadku inhibitorów JAK również stwierdzono istotne różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi (test log-rank, $p = 0,0063$). Najkorzystniejszy przebieg krzywych obserwowano dla *upadacytynibu*, niezależnie od wyjściowej wartości EASI. Najkrótszy czas utrzymania terapii odnotowano w grupach leczonych *baricytynibem*. Interpretację wyników

dla inhibitorów JAK należy jednak prowadzić ostrożnie ze względu na niewielką liczebność niektórych podgrup, szczególnie dla *baricytynibu* i *abrocycynibu*.

W obu analizowanych klasach leków nie obserwowano jednoznacznego i konsekwentnego wpływu podziału według mediany EASI na czas utrzymania terapii. Wyniki sugerują jednak, że wyjściowe nasilenie choroby może modyfikować skuteczność poszczególnych terapii, a zależność ta wydaje się bardziej widoczna w grupie leków biologicznych. Obserwacje te należy interpretować jako analizę eksploracyjną, uzupełniającą wyniki wieloczynnikowego modelu Coxa.

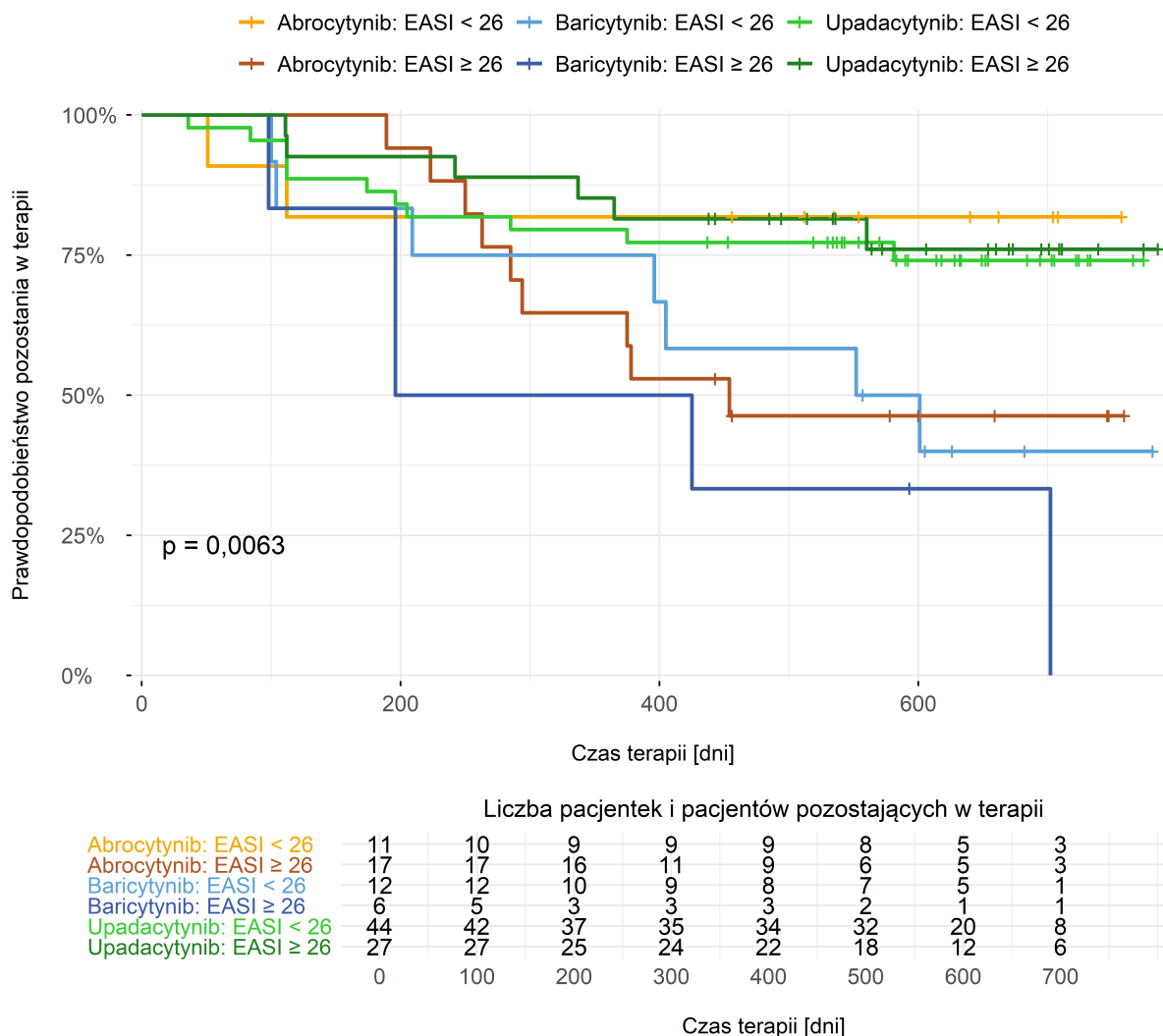
Wykres 4.4: Krzywe Kaplana-Meiera dla terapii lekami biologicznymi z podziałem według wyjściowego EASI



Liczba pacjentek i pacjentów pozostających w terapii								
Dupilumab: EASI < 26	109	109	105	101	98	81	55	30
Dupilumab: EASI ≥ 26	141	137	126	119	116	92	64	22
Tralokinumab: EASI < 26	67	64	58	53	51	40	19	3
Tralokinumab: EASI ≥ 26	63	63	57	53	52	34	21	6
	0	100	200	300	400	500	600	700
	Czas terapii [dni]							

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Wykres 4.5: Krzywe Kaplana-Meiera dla terapii inhibitorami JAK z podziałem według wyjściowego EASI



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

4.4 Analiza grup terapeutycznych na podstawie przyczyny zakończenia terapii

W analizowanej kohorcie uwzględniono 117 zdarzeń definiowanych jako zakończenie terapii. Dla 112 zdarzeń pacjenci i pacjentki mieli oficjalnie zakończony program w systemie SMPT i w związku z tym, dostępna była szczegółowa informacja o przyczynie zakończenia leczenia.

Przyczyny zakończenia terapii pogrupo-

wano w następujące kategorie: nadwrażliwość na lek, toksyczność leczenia, pogorszenie jakości życia, nowe przeciwwskazania do leczenia, brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, działania niepożądane oraz inne przyczyny.

Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii we wszystkich analizowanych grupach był brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowy rozkład przyczyn zakończenia terapii oraz odsetek zakończonych terapii w poszczególnych grupach terapeutycznych przedstawiono w Tabeli 4.4. Najniższy odsetek zakończonych terapii obserwowano w gru-

pie leczonej *dupilumabem*, natomiast najwyższy w grupie leczonej baricytynibem. Interpretując wyniki dla abrocytynibu i baricytynibu, należy uwzględnić niewielką liczebność tych grup.

Tabela 4.4: Przyczyny zakończenia terapii w poszczególnych grupach terapeutycznych
Uwzględniono wyłącznie pacjentów i pacjentki ze statusem zakończonego programu w SMPT.

Przyczyna zakończenia terapii	Dupilumab	Tralokinumab	Abrocytynib	Baricytynib	Upadacytynib
Nadwrażliwość na lek	<5	-	-	-	-
Toksyczność leczenia	<5	-	<5	-	<5
Pogorszenie jakości życia	-	-	-	-	<5
Nowe przeciwwskazania do leczenia	<5	<5	<5	<5	<5
Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie	21	27	7	10	9
Działania niepożądane	5	<5	<5	-	<5
Inne przyczyny	6	<5	-	-	<5
Odsetek zakończeń terapii (do dnia 28 lutego 2026) względem liczby pacjentów i pacjentek leczonych danym lekiem (%) w analizowanej kohorcie	16,4%	23,8%	42,9%	66,7%	22,5%

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Ograniczenia analizy oraz wnioski

Główne ograniczenia analizy wynikają z wykorzystania danych sprawozdawczych oraz z organizacji programu lekowego B.124.

Poszczególne leki były włączane do programu w różnym czasie, co spowodowało konieczność ograniczenia okresu obserwacji oraz wykluczenia z analizy *lebrikizumabu*, dla którego dostępny czas obserwacji był zbyt krótki do przeprowadzenia wiarygodnego porównania. Dodatkowo różnice w kryteriach kwalifikacji do poszczególnych terapii, w szczególności dotyczące wieku pacjentów i pacjentek, wymusiły ograniczenie analizy do osób dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat). W konsekwencji wyniki nie mogą być bezpośrednio odnoszone do populacji pediatrycznej. W przyszłości rekomendowane byłoby przeprowadzenie odrębnej analizy obejmującej dzieci i młodzież leczone w programie.

Przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia do prowadziły do istotnego zmniejszenia liczeb-

ności kohorty porównawczej – w szczególności decyzja o analizowaniu tylko osób, które po raz pierwszy uczestniczyły w programie B.124.

Dodatkowym ograniczeniem były znaczne różnice w liczebności poszczególnych grup terapeutycznych, zwłaszcza w przypadku *abrocytynibu* i *baricytynibu*, dla których analizowane grupy obejmowały mniej niż 30 osób. Ogranicza to precyzję oszacowań i zwiększa podatność wyników na wpływ pojedynczych obserwacji.

Ponadto analiza opierała się na danych administracyjnych i klinicznych gromadzonych na potrzeby sprawozdawczości, które nie zawierają wszystkich potencjalnych czynników mogących wpływać na wybór terapii oraz czas jej utrzymania. Oznacza to, że pomimo uwzględnienia w modelach statystycznych wieku, płci oraz wyjściowej wartości EASI, nie można całkowicie wykluczyć wpływu niezmiierzonych czynników zakłócających.

Wnioski

Wyniki analizy na podstawie danych z programu lekowego B.124. wskazują, że najdłuższy czas utrzymania terapii obserwowano w grupie leczonej *dupilumabem*. *Tralokinumab* i *upadacytynib* osiągały zbliżone wyniki, natomiast *baricytynib* wiązał się z wyraźnie krót-

szym czasem kontynuacji leczenia. Wyjściowe nasilenie choroby, mierzone wartością EASI, nie było niezależnym istotnym predyktorem czasu utrzymania terapii po uwzględnieniu innych analizowanych czynników.

Bibliografia

Kaplan, E.L., Meier, P., 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association* 53, 457–481.

Kleinbaum, D.G., Klein, M., 2011. Kaplan-meier survival curves and the log-rank test, w: *Survival analysis: a self-learning text*. Springer, s. 55–96.

Nowicki, R., Trzeciak, M., Kaczmarek, M., Wilkowska, A., Czarnecka-Operacz, M., Kowalewski, C., Rudnicka, L., Kulus, M., Mastalerz-Migas, A., Peregud-Pogorzelski, J., et al., 2019. Atopic dermatitis. interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the ptd, pta, ptp, and ptmr. part i. prophylaxis, topical treatment, and phototherapy. *Lekarz POZ* 5, 335–348.